

Tomasz Kowalewski

**Ocena wpływu parametrów badania 24-godzinnego ABPM na dwunastomiesięczne
rokowanie u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI
w zależności od współwystępowania lub nie nadciśnienia tętniczego**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych zrealizowana w Katedrze
i Klinice Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Beata Kasińska



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Poznań, 2020

Składam serdeczne podziękowania
Pani prof. dr hab. n. med. Beacie Krasińskiej
za wielką życzliwość, pomoc, poświęcony czas
oraz cenne uwagi, dzięki którym mogła powstać ta praca

Pracę tę dedykuję moim najbliższym:
Renacie i Radkowi oraz Rodzicom

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	15
1.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego	15
1.2. Rozkład wartości ciśnienia tętniczego w populacji	16
1.3. Nadciśnienie tętnicze – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	17
1.4. Nadciśnienie tętnicze a przerost mięśnia lewej komory serca	18
1.5. Zmienność dobową ciśnienia i jej wpływ na uszkodzenia narządowe i rokowanie sercowo-naczyniowe. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego	19
1.5.1. Dobowy profil ciśnienia tętniczego	20
1.5.2. Zaburzenia profilu dobowego ciśnienia a powikłania narządowe	21
1.5.3. Odchylenie standardowe w ABPM	23
1.6. Epidemiologia zawału serca	24
1.7. Nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienności serca – patofizjologia zmian w naczyniach wieńcowych.....	25
1.8. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca	27
1.9. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego – wytyczne	27
1.10. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego – przegląd badań	28
1.10.1. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze bez współistniejącej cukrzycy	29
1.10.2. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą cukrzycą ..	32
1.10.3. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze i zawał serca	33
1.10.4. Przegląd badań – podsumowanie	34
2. Cele badania	36
3. Materiał	37
3.1. Dobór chorych	37
3.2. Podział na grupy	38
4. Metoda	40
4.1. Schemat badania	40
4.2. Obserwacje	42
4.3. Pomiar sfigmomanometryczny ciśnienia tętniczego	43
4.4. Całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego	44

4.5. Badanie echokardiograficzne	44
4.6. Metody statystyczne	45
5. Wyniki	46
5.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji	46
5.2. Obserwacje kliniczne	48
5.3. Porównanie częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i u osób w porównywalnym wieku bez nadciśnienia tętniczego	49
5.4. Rozkład wartości ciśnienia tętniczego na wizycie 1., 3. i 4. (na podstawie pomiarów gabinetowych) w podgrupach pacjentów w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego	51
5.5. Wyniki ABPM w badanej populacji na wizycie 1. i 4. w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego	53
5.6. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego oraz z wywiadem nadciśnienia	61
5.7. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. w badanej populacji na podstawie badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego	70
5.8. Występowanie cukrzycy w grupie pacjentów z COE i bez COE	76
5.9. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. w badanej populacji na podstawie badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego (COE) i występowania cukrzycy typu 2	77
5.10. Wyniki badania ABPM w badanej populacji na wizycie 1. i 4. w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2	82
5.11. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE) w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2	85
5.12. Wyniki ABPM na wizycie 1 i 4 w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2	86

5.13. Wyniki ABPM na wizycie 1 i 4 w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz wywiadem nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2	91
5.14. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2	92
6. Omówienie wyników i dyskusja	95
6.1. Porównanie częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz nadciśnieniem tętniczym i u osób w porównywalnym wieku bez wywiadu nadciśnienia tętniczego	96
6.2. Ocena częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u osób z zawałem serca STEMI i NSTEMI i współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym w zależności od wartości BP i parametrów badania 24-godzinne ABPM oraz korelacje pomiędzy ich nieprawidłowymi wartościami a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI	98
6.3. Ocena zależności między nieprawidłowymi wartościami LVEF a częstością występowania złożonego zdarzenia końcowego, rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym	102
6.4. Ocena zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym	105
6.5. Ocena wpływu występowania cukrzycy na wartości parametrów LVEF u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym oraz korelacje pomiędzy nieprawidłowymi wartościami LVEF a częstością występowania złożonego zdarzenia końcowego, rokowaniem u chorych z cukrzycą typu 2 i z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym	107
6.6. Ocena wpływu występowania cukrzycy na wartości parametrów 24-godzinne ABPM u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym	109

7. Wnioski	114
8. Streszczenie	115
9. Summary	118
10. Piśmiennictwo	121
11. Załączniki	150

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W TEKŚCIE

2 – D	2-dimensional, obrazowanie dwuwymiarowe
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring, ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (badanie kliniczne)
ACE – I	angiotensin-converting-enzyme inhibitors, inhibitory konwertazy angiotensyny
ACS	acute coronary syndrome, ostry zespół wieńcowy
ACTION – GWTG	ACTION (acute coronary treatment and intervention outcomes network) registry – GWTG (get with the guidelines), (rejestr)
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy, (badanie kliniczne)
AH	arterial hypertension, nadciśnienie tętnicze
al.	łac. alii, inni (et al. – i inni)
AMI – PL	Narodowa Baza Danych Zawałów Serca w Polsce
ARB	angiotensin receptor blockers, antagoniści receptora angiotensyny II
ASA	acetylsalicylic acid, kwas acetylosalicylowy
ATRAMI	Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction, (badanie kliniczne)
BMI	body mass index, wskaźnik masy ciała
BP	blood pressure, ciśnienie tętnicze
BVS	bioabsorbable vascular scaffold (platforma)
CABG	coronary artery bypass graft, pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAD	coronary artery disease, choroba niedokrwienna serca
CAMI	Canadian Assessment of Myocardial Infarction, (badanie kliniczne)
CHF	chronic heart failure, przewlekła niewydolność serca
CI	confidence interval, przedział ufności

CK	creatine kinase, kinaza kreatynowa
CKD	chronic kidney disease, przewlekła choroba nerek
CLARIFY	ProspeCtive observational LongitudinAl RegIstry oF patients with stable coronary arterY disease, (rejestr)
COE	composite outcome event, złożone zdarzenie końcowe
COURAGE	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation, (badanie kliniczne)
CRUSADE	Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines, (rejestr)
CTO	chronic total occlusion, przewlekła niedrożność tętnicy wieńcowej
CVD	cardiovascular disease, choroba sercowo-naczyniowa
DBP	diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DBP 24	24-h diastolic blood pressure, średnie dobowe rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DBP d	ambulatory daytime diastolic blood pressure, średnie dzienne rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DBP n	ambulatory nighttime diastolic blood pressure, średnie nocne rozkurczowe ciśnienie tętnicze
DES	drug eluting stent, stent uwalniający lek
DIG	Digitalis Investigation Group, (badanie kliniczne)
EKG	Elektrokardiogram
EPRP	External Peer Review Program, (badanie kliniczne)
ESC	European Society of Cardiology, Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	European Society of Hypertension, Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ESRD	end-stage renal disease, schyłkowa niewydolność nerek
EUROASPIRE I, II	European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events, (badania kliniczne)
EXAMINE	Examination of Cardiovascular Outcomes With Alogliptin Versus Standard of Care, (badanie kliniczne)

GFR	glomerular filtration rate, współczynnik przesączania kłębuszkowego
GISSI – 2	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto (badanie kliniczne)
GUSTO – IIb	Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes, (badanie kliniczne)
HDL – C	high density lipoprotein cholesterol, cholesterol HDL (lipoproteina wysokiej gęstości)
HF	heart failure, niewydolność serca
HOT	Hypertension Optimal Treatment (badanie kliniczne)
HR	hazard ratio, współczynnik ryzyka
ICD	implantable cardioverter defibrillator, wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca
INTERHEART	A Global Case – Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction (badanie kliniczne)
INTERSTROKE	A Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World (badanie kliniczne)
INVEST	International Verapamil SR – Trandolapril Study (badanie kliniczne)
ISAM	Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (badanie kliniczne)
IVSDd	intraventricular septum diastolic diameter, wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej lewej komory
LBBB	left bundle branch block, blok lewej odnogi pęczka Hisa
Lp(a)	lipoprotein (a), lipoproteina (a)
LV	left ventricle, lewa komora
LVEDd	left ventricular enddiastolic dimension, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory
LVEF	left ventricular ejection fraction, frakcja wyrzutowa lewej komory serca
LVH	left ventricular hypertrophy, przerost mięśnia lewej komory

LVSD	left ventricular systolic dysfunction, dysfunkcja skurczowa mięśnia lewej komory serca
M	M-mode, obrazowanie jednowymiarowe
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe lub naczyniowo-mózgowe
MACE	major adverse cardiovascular event, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MHz	megaherc
MI	myocardial infarction, zawał mięśnia sercowego
mm Hg	milimetry słupa rtęci
MS	morning surge, poranny wzrost ciśnienia tętniczego
NATPOL 2011	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timerów Ryzyka Chorób Układu Krążenia (badanie kliniczne)
NBPF	nocturnal blood pressure fall, nocny spadek ciśnienia tętniczego
NBPF SBP	nocturnal blood pressure fall of systolic blood pressure, nocny spadek skurczowego ciśnienia tętniczego
NBPF DBP	nocturnal blood pressure fall of diastolic blood pressure, nocny spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMR	nuclear magnetic resonance, magnetyczny rezonans jądrowy
NS	nonsignificant, nieistotne statystycznie
NSTEMI	no ST elevation myocardial infarction, zawał serca bez uniesienia odcinka ST
NYHA	skala New York Heart Association, skala oceny wydolności krążenia Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego
NZK	nagłe zatrzymanie krążenia
OIOM	oddział intensywnej opieki medycznej
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (badanie kliniczne)
OR	odds ratio, iloraz szans
ORPKI	Ogólnopolski Rejestr Procedur Kardiologii Inwazyjnej

p	p-value, wartość p (poziom istotności statystycznej)
PAMELA	Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (badanie kliniczne)
PCI	percutaneous coronary intervention, przezskórna interwencja wieńcowa
PIUMA	Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (badanie kliniczne)
PL – ACS	Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego
POLSENIOR	Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce (program badawczy)
PROGRESS	Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (badanie kliniczne)
PROVE – IT TIMI22	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (badanie kliniczne)
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty, przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PWDd	posterior wall thickness at end-diastole, wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory
RCT	randomized controlled trial, randomizowane kontrolowane badania kliniczne
SAVE	Survival and Ventricular Enlargement (badanie kliniczne)
SBP	systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze
SBP 24	24-h systolic blood pressure 24, średnie dobowe skurczowe ciśnienie tętnicze
SBP d	ambulatory daytime systolic blood pressure, średnie dzienne skurczowe ciśnienie tętnicze
SBP n	ambulatory nighttime systolic blood pressure, średnie nocne skurczowe ciśnienie tętnicze
SCD	sudden cardiac death, nagła śmierć sercowa
SD	standard deviation, odchylenie standardowe

SD DBP	standard deviation of diastolic blood pressure, odchylenie standardowe wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego
SD SBP	standard deviation of systolic blood pressure, odchylenie standardowe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial (badanie kliniczne)
SPS3	Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (badanie kliniczne)
STEMI	ST elevation myocardial infarction, zawał serca z uniesieniem odcinka ST
ST – T	odcinek ST – załamek T
SYNTAX score	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery score, skala ryzyka zabiegów angioplastyki wieńcowej
Syst – Eur	Systolic Hypertension In Europe (badanie kliniczne)
T2DM	type 2 diabetes mellitus, cukrzyca typu 2
TIA	transient ischemic attack, przemijający atak niedokrwienny
TC	total cholesterol, cholesterol całkowity
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction, skala oceny przepływu przez tętnice wieńcowe
TIMI II	Thrombolysis In Myocardial Infarction (badanie kliniczne, II faza)
TNT	Treating to New Targets Trial (badanie kliniczne)
T : P	through – to – peek, wskaźnik T/P
TRANSCEND	Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (badanie kliniczne)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study (badanie kliniczne)
WHO	World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia
WOBASZ I i II	Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności
WOBASZ Senior	Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności osób w wieku powyżej 75 lat w populacji polskiej

wsp.	współautorzy
V1, 2, 3, 4	visit 1..., wizyta 1...
VALIANT	Valsartan in Acute Myocardial Infarction (badanie kliniczne)
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long – Term Use Evaluation, (badanie kliniczne)
vs	versus, kontra

1. Wstęp

1.1. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze (arterial hypertension – AH) jest wg WHO najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [1]. AH jest trzecim spośród wszystkich czynników ryzyka mogących podlegać modyfikacji, które mają największy wpływ na ryzyko wystąpienia zawału serca (myocardial infarction – MI) [2]. Ponad miliard osób na świecie choruje na nadciśnienie tętnicze [3–4], a liczba ta ma wzrosnąć w 2025 roku do 1,65 miliarda [3]. Ostatnio opublikowana analiza NCD Risk Factor Collaboration, obejmująca 1479 badań epidemiologicznych, szacuje, że w 2015 roku nadciśnienie tętnicze występowało u 24,1% mężczyzn i 20,1% kobiet, a najwyższe wartości ciśnienia tętniczego (blood pressure – BP) występują między innymi w Europie Środkowo-Wschodniej. Zaobserwowano także, że w krajach tego regionu w ostatnich dekadach obniżyło się ciśnienie tętnicze u kobiet, ale nie zauważono tego zjawiska u mężczyzn [5].

W Polsce zagadnienie epidemiologii AH było do końca lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku mało poznane i poza analizą Zdrojewskiego z 1997 roku nikt nie dokonywał oceny występowania nadciśnienia tętniczego w skali całego kraju [6–7]. Dopiero badania z początku XXI wieku na reprezentatywnych próbach dorosłych Polaków pokazały, że to schorzenie dotyczy 30–36% z nich [8–9]. Badanie NATPOL 2011 szacowało występowanie AH wśród osób od 18. do 79. roku życia na 32%, co dawało liczbę 9,5 miliona chorych [10–11]. Jeszcze większą częstość występowania AH stwierdza się wśród najstarszych Polaków. W badaniu WOBASZ Senior, które obejmowało osoby co najmniej siedemdziesięcioletnie, dotyczyło ono 75% mężczyzn i 87% kobiet [12], a badanie PolSenior oceniało rozpowszechnienie AH u osób powyżej 80. roku życia na około 1 milion [13]. Jednocześnie badania pokazują wzrost kontroli ciśnienia tętniczego z 12% do 26% i spadek odsetka osób z rozpoznaniem AH, które nie podejmują leczenia z 18 % do 13% [8,10]. Odsetek Polaków z nadciśnieniem tętniczym systematycznie rośnie. W ostatnio opublikowanym badaniu, WOBASZ II, wśród osób w wieku od 19. do 99. roku życia, oceniony na podstawie pomiarów z jednej wizyty wynosi 42,7%. U 59,3% z nich rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze, u 46,1% wdrożono leczenie, przy czym kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 23% chorych [14]. W 2018 roku ukazała się analiza

porównująca zmianę występowania AH w Polsce u osób w wieku 20–74 lat pomiędzy badaniami WOBASZ I i WOBASZ II – wykazała ona wzrost AH o 12%. Jednocześnie w tym samym okresie średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (systolic blood pressure – SBP) zmniejszyło się o około 5 mm Hg, a średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze (diastolic blood pressure – DBP) o około 3 mm Hg, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [15]. Autorzy wiążą ten korzystny trend ze zwiększeniem odsetka pacjentów z wdrożonym skutecznym leczeniem hipotensyjnym i lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego. Obserwacje te są zgodne z trendami występującymi w innych krajach [16]. Ponieważ w badaniu WOBASZ II rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stawiano na podstawie pomiarów z jednej wizyty, a nie dwóch, jak w badaniu NATPOL 2011 (zgodnie z zaleceniami ESC/ESH i PTNT), a równocześnie badania wykazują, że pomiary tylko z jednej wizyty zawyżają częstość występowania AH [17–18], uzasadnione jest stwierdzenie, że osiągnięte wyniki są podobne.

Na podstawie danych z badań NATPOL 2011 i WOBASZ można szacować częstość występowania AH w populacji polskiej na 33–34%, a liczbę Polaków z nadciśnieniem tętniczym na około 11 mln osób [10–11,14]. Dane te zgadzają się z szacunkami Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); wg NFZ w 2018 roku 31,5% dorosłej populacji Polski, czyli 9,9 miliona osób powyżej siedemnastego roku życia, miało AH, w tym 5,6 miliona kobiet i 4,3 mężczyzn [19].

1.2. Rozkład wartości ciśnienia tętniczego w populacji

Częstość nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem, szczególnie gwałtownie po 60. roku życia; w populacji europejskiej skurczowe ciśnienie tętnicze rośnie przez cały okres dorosłego życia, rozkurczowe ciśnienie tętnicze osiąga maksimum w wieku lat sześćdziesięciu u mężczyzn i siedemdziesięciu u kobiet, a następnie stopniowo się zmniejsza [20]. Za taki rozkład wartości ciśnienia tętniczego odpowiada stopniowe usztywnienie ścian tętnic powodujące, wtórnie, zwiększenie prędkości fali tętna [21]. Jednocześnie wzrost SBP ponad 115 mm Hg, a DBP ponad 75 mm Hg, wiąże się ze stopniowym i liniowym zwiększaniem się liczby udarów mózgu i śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca. Tę zależność zaobserwowano we wszystkich dekadach, od 40. aż do 89. roku życia. Śmiertelność ulega podwojeniu przy każdym wzroście SBP o 20 mm Hg i DBP o 10 mm Hg [22].

1.3. Nadciśnienie tętnicze – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Wyniki Framingham Heart Study pokazały ponad dwukrotny wzrost względnego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (cardio-vascular disease – CVD) dla ciśnienia tętniczego w zakresie 130–139/85–89 mm Hg w odniesieniu do wartości mniejszych niż 120/80 mm Hg [23]. Po opublikowaniu danych badania INTERHEART, AH uznano za trzeci w kolejności czynnik ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego [2]. Nadciśnienie tętnicze jest także najważniejszym czynnikiem ryzyka udaru mózgu; w badaniu INTERSTROKE stwierdzono, że u osób, u których rozpoznano AH, występował on 3,89 razy częściej w porównaniu do osób bez nadciśnienia [24]. Większe ryzyko sercowo-naczyniowe dotyczy także osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Badanie Jichi Medical School Cohort Study objęło 6739 kobiet i 4261 mężczyzn w wieku 18–90 lat. W tej populacji wartości ciśnienia tętniczego w zakresie 130–139/85–89 mm Hg były obarczone ryzykiem chorób układu krążenia 1,48 razy wyższym niż te poniżej 130/80 mm Hg [25].

Pojawiły się też doniesienia wiążące nadciśnienie tętnicze z częstszym występowaniem migotania przedsionków oraz rozwojem otępienia i pogarszaniem funkcji poznawczych, szczególnie jeśli AH ujawni się w młodym wieku [26–28]. Związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych występuje we wszystkich przedziałach wiekowych i grupach etnicznych [29–30]. Pacjenci z AH mają również więcej współistniejących czynników ryzyka CVD, takich jak dyslipidemia, insulinooporność i cukrzyca, niż osoby z prawidłowym BP, a także częściej występują u nich powikłania narządowe [31–32]. Mimo obecności łagodnego lub umiarkowanego AH, całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe jest u nich często wysokie z powodu wzajemnego oddziaływania na siebie różnych czynników ryzyka [23,33]. Anderson i wsp. wykazali istotnie wyższą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie choroby niedokrwiennej serca, u mężczyzn z AH w porównaniu do mężczyzn wolnych od tej choroby pochodzących z tej samej populacji. Okres obserwacji wynosił 20–22 lata, badanie objęło 686 osób, a opisywane zjawisko wystąpiło w drugiej dekadzie obserwacji. Badacze wiązali częstsze występowanie zawału serca z paleniem tytoniu, obecnością powikłań narządowych i wartościami cholesterolu na początku badania i poziomem stężenia cholesterolu w trakcie jego trwania [34]. Także wysoki poziom kwasu moczowego jest niezależnym

czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno w populacji ogólnej, jak i tej z nadciśnieniem tętniczym [35–36].

Według Forouzanfara, w 2015 roku podwyższone wartości SBP były odpowiedzialne za około 10 milionów zgonów i ponad 200 milionów lat życia skorygowanych niepełnosprawnością. Spośród wszystkich zgonów aż 4,9 mln było spowodowane chorobą niedokrwienną serca (coronary artery disease – CAD) [4]. Wykazano także, że podwyższone SBP jest niezależnym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zdarzeń wieńcowych, niewydolności serca i schyłkowej niewydolności nerek (end-stage renal disease – ESRD) i ma większe znaczenie prognostyczne niż DBP [22–23,33–42], szczególnie po 50 roku życia [29,43].

1.4. Nadciśnienie tętnicze a przerost mięśnia lewej komory serca

Częstym następstwem utrzymywania się wysokich wartości BP jest przerost mięśnia lewej komory serca (left ventricular hypertrophy – LVH). Obserwujemy go w 30% łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego i aż w 90% ciężkiego AH. LVH pozostaje w relacji z płcią (częściej u mężczyzn), wiekiem (częściej u starszych), dietą (częściej przy nadmiernym spożyciu soli) oraz stopniem zaawansowania choroby nadciśnieniowej [44]. LVH stwierdzony w echokardiografii jest silnym predyktorem ryzyka zgonu zarówno w populacji ogólnej, jak i tej z AH [45–46], a jego regresja w wyniku leczenia hipotensyjnego poprawia rokowanie [47]. Wykazano, że obecność cech przerostu mięśnia sercowego w elektrokardiogramie może być niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [48], podobnie jak obecność w EKG cech przeciążenia mięśnia lewej komory (left ventricle – LV) [49]. W populacji objętej badaniem Framingham Study jego obecność zwielokrotniała od półtora do dwóch razy zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową. Ryzyko nagłej śmierci sercowej (sudden cardiac death – SCD) u chorych z AH i LVH także wzrastało, i to aż pięciokrotnie [50].

Zwiększone ryzyko zgonu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i LVH wykazał również Ghali [51]. W innym dużym badaniu na prawie 8 tysiącach chorych z LVH ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było dwukrotnie wyższe [52].

U pacjentów ze zwężeniami naczyń wieńcowych w koronarografii, LVH zwiększa ryzyko zgonu z 2,9% do 5,3% rocznie. Dodatkowo, występowanie LVH

powiększa o 10–50% wielkość martwicy mięśnia sercowego przy podobnym obszarze niedokrwienia i przyspiesza szerzenie się obszaru martwicy [53].

Przerost mięśnia lewej komory ma także związek z rozwojem niewydolności serca (heart failure – HF), rozwojem niewydolności krążenia i większą częstością występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2, a także zwiększa częstość udarów mózgu i przemijających epizodów niedokrwiennych [54–55].

Pacjenci z koncentrycznym LVH mają wyższe wartości ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ambulatory blood pressure monitoring – ABPM), zarówno w dzień, jak i w nocy oraz wykazują największe nasilenie zmian naczyniowych [56]. Występujące w koncentrycznym LVH: wzrost masy mięśnia lewej komory [57], a także zaburzenia funkcji miokardium i przepływu wieńcowego oraz dysfunkcja rozkurczowa [58–60] powodują, że ten typ przerostu mięśnia LK daje najgorsze rokowanie [61]. Ciekawą obserwacją jest także to, że LVH po piątej dekadzie życia częściej występuje u kobiet niż mężczyzn i koreluje u nich z większym ryzykiem śmierci z przyczyn sercowych i rozwojem niewydolności krążenia [41, 44].

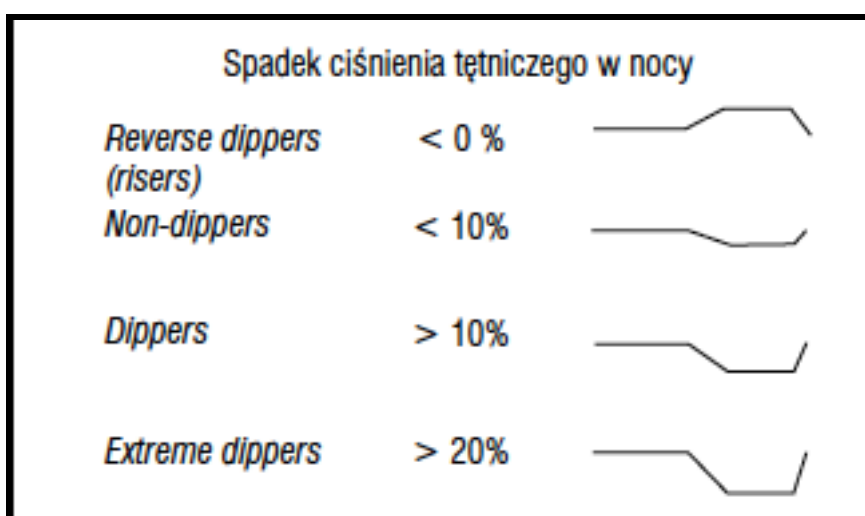
1.5. Zmienność dobową ciśnienia i jej wpływ na uszkodzenia narządowe i rokowanie sercowo-naczyniowe. Chronoterapia nadciśnienia tętniczego

Wartości ciśnienia tętniczego u człowieka nie są stałe i charakteryzują się rytmem dobowym. Chronoterapia jest nauką o korelacjach między porą podawania leków a ich działaniem. Wpływ na to ma kilka czynników, między innymi chronostezja, czyli dobową czułość receptorów na lek w poszczególnych układach i chronofarmakokinetika definiowana jako dobowy rytmika procesów biodostępności, metabolizmu, dystrybucji i wydalania [62–63]. W chronopatologii i chronoterapii nadciśnienia tętniczego największe znaczenie przypisuje się zaburzonemu rytmowi dobowemu BP z brakiem jego spadku w godzinach nocnych (non-dipper), nagłemu porannemu wzrostowi ciśnienia (morning surge – MS), zbyt dużej zmienności dobowej i nadmiernej reakcji presyjnej na wysiłek fizyczny. Leczenie nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca powinno stosować się do zasad chronoterapii oraz okołodobowych zmian rytmu i polegać przede wszystkim na modyfikacji czasu podawania leku w ciągu doby oraz w mniejszym stopniu na stosowaniu preparatów o zmiennym w czasie uwalnianiu leku [62]. Wiele badań udowadnia, że zastosowanie

chronoterapii dobowej z dawkowaniem leków także w godzinach wieczornych, które przekłada się na lepszą kontrolę BP w godzinach nocnych i uzyskaniem prawidłowego profilu nocnego spadku ciśnienia tętniczego prowadzi do redukcji występowania niekorzystnych incydentów klinicznych [64–65]. Jednak nie wszystkie grupy pacjentów mogą odnieść podobne korzyści – badanie Hoshida dowodzi, że są one mniejsze u chorych z profilem extreme i reverse dipper [66].

1.5.1. Dobowy profil ciśnienia tętniczego

Dzięki rozwojowi i szerokiemu zastosowaniu techniki ABPM wykazano, że wartości ciśnienia tętniczego podlegają, szczególnie w porze dziennej, dużej zmienności i że układają się w pewien charakterystyczny rytm, przebiegający z wyższymi wartościami w dzień i niższymi w godzinach nocnych. Na podstawie badania ABPM za górne wartości prawidłowe uważa się wartości średnie mniejsze niż 135/85 mm Hg w dzień i mniejsze niż 120/75 mm Hg w nocy, a w ciągu całej doby poniżej 130/80 mm Hg. Osoby z prawidłowym fizjologicznym spadkiem ciśnienia w nocy (10–20% średniej wartości dziennej) określamy jako dippers. Analogicznie, gdy nie dochodzi do obniżenia się ciśnienia w nocy lub obniżenie to jest niewielkie (mniej niż 10%) – non-dippers. U niektórych ludzi dochodzi do nadmiernego nocnego spadku ciśnienia powyżej 20% (extreme dippers) lub do wzrostu ciśnienia w godzinach nocnych (inverted dippers lub reverse dippers) [67–68].



Rycina 1. Przyjęty podział populacji ze względu na wielkość nocnego spadku ciśnienia tętniczego

Analizując profil dobowy ciśnienia zauważono, że rośnie ono jeszcze przed przebudzeniem, gwałtownie podwyższając się po wstaniu z łóżka i osiągając poranny szczyt około godziny 9.00–10.00. Całkowity wzrost ciśnienia w godzinach 2.00–9.00 u osób zdrowych w badaniu Middeke i Lemmera wyniósł 19/17 mm Hg, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 21/19 mm Hg, przy czym u 15% wzrost przekroczył 20 mm Hg i został określony jako nadmierny [69]. Następnie BP nieco się obniża w godzinach południowych, adekwatnie do zmniejszenia temperatury ciała i częstości rytmu. Ciśnienie ponownie rośnie w godzinach popołudniowych, ze szczytem o godzinie 19.00, aby w nocy znacząco się obniżyć z najniższymi wartościami rejestrowanymi najczęściej około godziny 2.00–3.00 nad ranem. Fizjologiczny nocny spadek ciśnienia wynosi około 10–15% wartości skurczowego i 15–20% wartości rozkurczowego ciśnienia w porównaniu do wartości stwierdzanych w czasie czuwania. Prawie 90% osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia i około 70–80% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym prezentuje profil dobowy z niższymi wartościami w nocy, profil non-dipper występuje u 20–40% chorych z AH (67,70), a wg de la Sierry jest nawet wyższy [71].

1.5.2. Zaburzenia profilu dobowego ciśnienia a powikłania narządowe

Średnie wartości ciśnienia tętniczego w ABPM lepiej niż pomiary gabinetowe korelują z częstością występowania powikłań narządowych AH [72] i redukcją indeksu masy lewej komory w wyniku leczenia hipotensyjnego [73], a także lepiej niż cholesterol i profil lipidowy korelują z nasileniem miażdżycy w tętnicach szyjnych [74].

Brak fizjologicznego spadku ciśnienia w nocy niesie ze sobą podwyższone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wszystkie typy patologicznej reakcji: od braku obniżenia się ciśnienia (non-dipper), przez nadmierny wzrost (inverted dipper), aż do zbyt dużego obniżenia (extreme dipper) prowadzą do niedotlenienia mięśnia sercowego i mózgu, co wiąże się z gorszym rokowaniem, zwłaszcza u osób z cukrzycą i niewydolnością nerek, poddanych dializoterapii [75–76]. Podwyższone BP w nocy występuje częściej u pacjentów z wtórnymi postaciami nadciśnienia oraz koreluje z obecnością powikłań narządowych i zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [77–78]. Nadmierne obciążenie następne serca w godzinach nocnych spowodowane brakiem fizjologicznego obniżenia ciśnienia prowadzi do przerostu mięśnia sercowego, a przenoszenie się ciśnienia systemowego do naczyń narządowych

powoduje remodeling arterioli oporowych i uszkodzenie kłębuszków nerkowych. Tym samym zwiększa się ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, co potwierdzono w badaniu PIUMA STUDY [79] i wielu innych [80–81]. Dostarczono także dowodów na częstsze występowanie choroby wieńcowej, przerostu lewej komory, pogorszenia funkcji poznawczych i niewydolności nerek u pacjentów non-dippers [82–84]. W japońskim badaniu Obasama występowanie profilu non-dipper wiązało się z większym ryzykiem śmiertelności sercowo-naczyniowej [85], w późniejszym badaniu PAMELA ryzyko to u pacjentów z AH i profilem dipper było wyższe niż u osób bez nadciśnienia tętniczego i jeszcze wyższe u chorych z profilem non-dipper [86]. Wiele dowodów wskazuje, że nocne wartości ciśnienia mają duże znaczenie prognostyczne. W The Dublin outcome study względny wskaźnik ryzyka dla wzrostu SBP o każde 10 mm Hg w porównaniu wartości dziennych i nocnych wyniósł 1,12 vs 1,21, a względny wskaźnik ryzyka dla wzrostu DBP o każde 5 mm Hg odpowiednio 1,02 vs 1,09 [87]. Także inne badania pokazują rosnące znaczenie nocnych wartości BP jako predyktora w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego [77–86,88]. Badania: Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Study, ISAM i TIMI II wykazały, że zawały serca występują trzykrotnie częściej w godzinach rannych niż wieczornych [89–90].

Profil extreme dipper występuje zwłaszcza u osób starszych oraz w początkowym stadium nadciśnienia. Szczególnie w tej pierwszej grupie ma to istotne znaczenie, ponieważ wykazano zależność w postaci krzywej U lub J między ciśnieniem tętniczym w nocy a niedokrwieniem narządów, przede wszystkim serca i mózgu, z graniczną wartością ciśnienia rozkurczowego około 70 mm Hg [91–92].

Badania Kario, wykonane w populacji starszych pacjentów z AH, powiązały typ reakcji ciśnienia w nocy z częstością udarów mózgu. Analiza tkanki mózgowej w badaniu NMR ujawniła wieloogniskowe, ciche udary mózgu u 53% pacjentów w grupie extreme dippers, 49% w reverse dippers, 41% w non-dippers i 29% w grupie dippers. Wyniki pozostały istotne statystycznie po wystandaryzowaniu w stosunku do płci, wieku i BMI (body mass index – BMI). Udary krwotoczne przeważały w populacji reverse dippers, a niedokrwienne w extreme dippers [93]. Także badanie Syst – Eur pokazało, że zwiększenie różnicy ciśnień między dniem a nocą prowadzi do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego [94]. W badaniu Pierdomenico, u pacjentów w podeszłym wieku, poranny wzrost SBP był niezależnym predyktorem zdarzeń wieńcowych u osób z profilem dipper, ale nie non-dipper i nie zależał od

zmienności BP. Pacjenci non-dippers wykazywali jednak większe ryzyko incydentów wieńcowych niezależnie od zjawiska porannego wzrostu ciśnienia tętniczego [95].

1.5.3. Odchylenie standardowe w ABPM

Kolejnym parametrem ocenianym w badaniu ABPM jest odchylenie standardowe wartości ciśnienia tętniczego (standard deviation – SD), które pokazuje skupienie wartości SBP lub DBP w trakcie doby wokół średniej wartości ciśnienia tętniczego. Ciśnienie tętnicze nie ma stałych wartości w ciągu doby, nie utrzymuje się na jednakowym poziomie, ale ulega krótkoterminowym wahaniom o około 10–30 mm Hg. Wahania te nasilają się ze wzrostem ciśnienia i są najbardziej wyrażone w grupie chorych z ciężkim nadciśnieniem tętniczym [96]. Ponieważ u osób z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do osób zdrowych odchylenia standardowe pomiarów dziennych są wyższe, używany jest także wskaźnik określany jako iloraz odchylenia standardowego i średniej wartości ciśnienia oraz tzw. index of variation, czyli iloraz odchylenia standardowego 24-godzinnego pomiaru ciśnienia i pierwiastka ze średniej wartości ciśnienia [97].

Większa krótkoterminowa zmienność ciśnienia wiąże się z bardziej nasilonymi zmianami narządowymi niezależnie od innych parametrów. W Obasama Study odchylenie standardowe SBP powyżej 18 mm Hg korelowało z większym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy wykazali, że stanowi ono niezależny czynnik prognostyczny dla całej populacji [98]. Także badania niemieckie pokazują, że dzienna zmienność ciśnienia skurczowego powyżej 15 mm Hg wiąże się z wczesną progresją zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej [99]. Inne badania wykazały, że SD niezależnie od wartości BP wiąże się z występowaniem epizodów sercowo-naczyniowych [100]. Verdecchia udowodnił, że większa zmienność ciśnienia skurczowego w ciągu dnia koreluje z istotnie większą masą lewej komory w badaniu echokardiograficznym, a większa zmienność SBP zarówno w dzień, jak i w nocy z istotnie częstszym występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych. Jednakże osoby z większą zmiennością ciśnienia częściej mają też jednocześnie wyższe wartości BP, są starsze i częściej chorują na cukrzycę. Dlatego, w analizie obejmującej wiele czynników znaczenie zmienności ciśnienia jako predyktora jest zwykle niezauważalne [101]. Nie wszystkie doniesienia potwierdzały te zależności – w badaniu PIUMA wyższa zmienność BP nie miała wpływu na indeks masy lewej komory [102]. Ostatnio

ze względu na brak ustalonego zakresu norm zmienności ciśnienia [103] i braku przekonujących dowodów na jej powiązanie z powikłaniami narządowymi i incydentami sercowo-naczyniowymi analiza SD ma mniejsze znaczenie.

1.6. Epidemiologia zawału serca

Choroba niedokrwienna serca, w tym ostry zawał serca, jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród chorób sercowo-naczyniowych oraz pierwszą przyczyną zgonów w Europie u osób poniżej 75. roku życia [104].

W Polsce do 2003 roku brakowało szczegółowych danych opisujących zachorowalność, śmiertelność, rokowanie krótko – i długoterminowe oraz efektywność różnych rodzajów leczenia w chorobie niedokrwiennej serca. W 2003 roku w Zabrze, w Śląskim Centrum Chorób Serca, wprowadzono Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych – PL – ACS, który w pierwszym roku objął tylko województwo śląskie, ale od następnego gromadził dane z całej Polski (do końca 2014 roku 585 474 hospitalizacji z ostrym zespołem wieńcowym (acute coronary syndrome – ACS). Liczba hospitalizacji z powodu zawału serca sięgała w pierwszym roku rejestru 80 tysięcy, z czego zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ST elevation myocardial infarction – STEMI) stwierdzono u 30 tysięcy chorych (37,5%), a zawał serca bez uniesienia odcinka ST (no ST elevation myocardial infarction – NSTEMI) u 50 tysięcy osób (62,5%) [105]. W kolejnych latach wzrastała liczba zawałów serca NSTEMI, a spadała STEMI. Jednocześnie zanotowano znaczącą redukcję śmiertelności krótko – i długoterminowej, a główną przyczyną zgonu był wstrząs kardiogeny [106–107]. Poprawę rokowania osiągnięto przede wszystkim dzięki większej dostępności procedur inwazyjnych, w tym także częstszego ich stosowania u najstarszych pacjentów, mimo niewątpliwie zwiększonego ryzyka tych zabiegów w tej grupie chorych [108–109].

Według innego rejestru, Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI – PL 2009–2012, liczba pacjentów hospitalizowanych w naszym kraju z powodu MI i osób, które zmarły z tej przyczyny poza szpitalem w danym roku, wynosi 85–90 tysięcy rocznie, a zachorowalność 224–235 zachorowań na 100 tysięcy na rok. Średnia wieku chorych hospitalizowanych z powodu MI to dla mężczyzn 63 lata, a dla kobiet 74 lata. W 2012 roku śmiertelność szpitalna wyniosła 8%, w tym 5,9% wśród leczonych inwazyjnie, 12% wśród leczonych zachowawczo i 50–70% u chorych z powikłaniami wymagającymi terapii na OIOM – ie. Po roku od MI zmarło 10,1% chorych, w tym

8,8% mężczyzn i 12,2% kobiet [110]. Ograniczeniem rejestru PL – ACS jest to, że obejmuje on tylko pacjentów hospitalizowanych i to głównie na oddziałach kardiologicznych z całodobowym dyżurem hemodynamicznym, AMI – PL korzystając z różnych baz danych jest pozbawiony tych braków. Mimo tych zastrzeżeń, oba rejestry się uzupełniają. Ich dane epidemiologiczne są zgodne i jednoznacznie pokazują postępującą poprawę rokowania u pacjentów z MI.

W niedawno opublikowanym raporcie Narodowego Funduszu Zdrowia, który obejmuje lata 2014–2019, częstość występowania w Polsce w 2019 roku ostrych zespołów wieńcowych określono na 103 tysiące przypadków, co stanowi 19% spadek w porównaniu do 2014 roku, głównie z powodu mniejszej ilości rozpoznań dusznicy bolesnej niestabilnej. Liczba zawałów STEMI i NSTEMI natomiast systematycznie rosła; w 2019 roku była o 6 tysięcy (9%) wyższa niż w roku 2014 i wyniosła 78,6 tysiąca przypadków; w tym 26,7 tysiąca przypadków STEMI i 50,1 NSTEMI; prawie 64% pacjentów stanowili mężczyźni. Odsetek pacjentów leczonych PCI w ciągu 7 dni od daty początku hospitalizacji wzrastał w kolejnych latach i w 2018 roku dla zawałów STEMI wynosił 88%, a dla zawałów NSTEMI 64%. Liczba zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (coronary artery bypass graft – CABG) w ciągu 90 dni od daty początku hospitalizacji spadała i wynosiła odpowiednio 3% i 6%. W 2018 roku śmiertelność wewnątrzzpitalna w zawale serca STEMI i NSTEMI wyniosła 6,6%; 30-dniowa 9,0%; a roczna 16,8%. Wskaźniki te były niższe niż w latach 2014–2017: śmiertelność wewnątrzzpitalna zmniejszyła się o 0,7 punktu procentowego; śmiertelność 30-dniowa o 1,0 punktu procentowego; śmiertelność roczna o 1,4 [19].

Według Ogólnopolskiego Rejestru Procedur Kardiologii Inwazyjnej (ORPKI) w 2018 roku całkowita liczba procedur przezskórnych interwencji wieńcowych (percutaneous coronary interventions – PCI) wykonanych w ostrych zespołach wieńcowych wynosiła 67 070 zabiegów, w tym 20 219 pierwotnych PCI dla STEMI, 20 666 dla NSTEMI [111].

1.7. Nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca – patofizjologia zmian w naczyniach wieńcowych

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej [112–113]. Wpływ nadciśnienia tętniczego na rozwój CAD wiąże się z zaburzeniem równowagi między aktualnym zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na

tlen a możliwościami jego dostarczenia do komórek mięśniowych serca. Procesy patogenetyczne w układzie krążenia spowodowane nadciśnieniem tętniczym zaczynają się od śródbłonna naczyń; jego dysfunkcja prowadzi do zmniejszenia biodostępności tlenu azotu, zwiększenia przepuszczalności lipoprotein osocza, aktywacji miocytów podścieliska i makrofagów, tworzenia komórek piankowatych i ognisk miażdżycy. Wystąpienie dysfunkcji śródbłonna istotnie podnosi ryzyko CVD; w badaniu Nitenberga wiązało się z większą liczbą epizodów niedokrwienia serca w dziewięcioletniej obserwacji u pacjentów z AH, jako jedynym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [114–115]. W badaniu, w którym porównywano obrazy koronarograficzne pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, z których połowa miała współistniejące AH, a druga nie, nie stwierdzono istotnych różnic w progresji miażdżycy między dwiema grupami chorych tylko w czwartej i piątej dekadzie życia. Starsi pacjenci z AH częściej mieli trójnaczyniową CAD w porównaniu do osób bez choroby nadciśnieniowej [116]. Badacze nie wiązali tych różnic z wpływem AH na progresję miażdżycy czy ilość zajętych tętnic wieńcowych, a jedynie z przyspieszeniem przez AH naturalnego przebiegu choroby wieńcowej po przekroczeniu 50. roku życia. Do podobnych wniosków na większej grupie chorych doszedł Natali; obecność nadciśnienia tętniczego korelowała z częstszym występowaniem trójnaczyniowej choroby wieńcowej i zawałów serca niezakończonych zgonem [117]. U pacjentów z AH objawy dławicy piersiowej nie zawsze wiążą się z występowaniem istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych, prawie zawsze mają one jednak kręty przebieg [118]. Wang, który badał związek między progresją miażdżycy w naczyniach wieńcowych ocenianą na podstawie koronarografii a różnymi czynnikami ryzyka CAD, wykazał, że największe znaczenie we wczesnym rozwoju i progresji CAD ma całkowita liczba wypalonych papierosów, stosunek stężenia TC/HDL-C i stężenie Lp(a), a nie choroba nadciśnieniowa. Zaobserwował także większe nasilenie zmian miażdżycowych i wyższe stężenie Lp(a) u pacjentów z dusznicą bolesną niestabilną w porównaniu do tych ze stabilną postacią choroby [119]. Nikotynizm, wyższe stężenie TC oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej także w badaniach Kato korelowały z istotnymi zmianami w tętnicach wieńcowych; obecność dwóch spośród wymienionych czynników ryzyka w połączeniu z występującym AH od siedmiu do dziesięciu razy zwiększało prawdopodobieństwo stwierdzenia zwężeń w naczyniach [120]. Również w młodszej grupie pacjentów, przed czterdziestym rokiem życia, nadciśnienie tętnicze pozostaje silnym czynnikiem ryzyka istotnych zwężeń naczyń

wieńcowych, ale nie choroby wielonaczyniowej [121]. Analiza danych z wielu badań klinicznych opierających się na ocenie morfologii zmian miażdżycowych w koronarografii pozwala stwierdzić, że w nadciśnieniu tętniczym naczynia wieńcowe są bardziej kręte, a zwężenia umiejscawiają się przede wszystkim na ich rozwidleniach [122] i są dłuższe niż wtedy, kiedy jedynym czynnikiem ryzyka jest hipercholesterolemia [123].

1.8. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca

Analiza danych z licznych badań epidemiologicznych pokazuje, że nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2 są jednymi z najczęstszych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na świecie [4,124]. Szacuje się, że AH występuje u 4 na 10 osób z dorosłej populacji świata, z czego 9 na 10 ma nadciśnienie tętnicze pierwotne [125]. Natomiast cukrzyca dotyczy ponad 400 milionów dorosłych osób, w tym 9 na 10 ma cukrzycę typu 2 [126]. U osób z cukrzycą AH występuje trzykrotnie częściej niż w podobnej pod względem płci i wieku populacji osób bez nadciśnienia tętniczego i przyspiesza rozwój makro – i mikroangiopatii [127–128]. Obie choroby mają wiele wspólnych mechanizmów patofizjologicznych [129]. Insulinooporność i hiperinsulinemia, występują aż u połowy chorych z nadciśnieniem tętniczym i często są związane ze stanem zapalnym śródbłonna, co prowadzi do jego dysfunkcji. Dochodzi także do zapalenia komórek mięśni gładkich naczyń, a to doprowadza do sztywności i przerostu oraz przebudowy naczyń [130]. Powodują również zwiększone napięcie układu współczulnego i zaburzenie podatności naczyń tętniczych prowadzące do upośledzonego rozkurczu tętnic [131]. Zasadniczą przyczyną szybszego rozwoju powikłań narządowych występującego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą typu 2 wydaje się być podwyższone SBP oraz zaburzenia rytmu dobowego BP. Izolowane nadciśnienie tętnicze występuje o około 30% osób z potwierdzoną cukrzycą, a zjawisko non-dipper u około 50% [132]. Współistniejąca z CAD cukrzyca daje w koronarografii zmiany rozsiane, obejmujące często wiele naczyń i to na długich odcinkach [133–134].

1.9. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego – wytyczne

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

(European Society of Hypertension – ESH) z 2018 roku zalecają u pacjentów do 65. roku życia z nadciśnieniem tętniczym izolowanym i współistniejącym z cukrzycą, CAD, udarem lub przemijającym atakiem niedokrwinnym (transient ischemic attack – TIA) obniżenie wartości SBP do 130 mm Hg lub niżej, jeśli jest dobrze tolerowane, ale nie mniej niż 120 mm Hg; a u osób z przewlekłą chorobą nerek, przy jego dobrej tolerancji do < 140–130 mm Hg. Jednocześnie wytyczne podkreślają, że u osób powyżej 65. roku życia docelowe wartości SBP to wartości 130–139 mm Hg, jeśli są dobrze tolerowane. Dla wszystkich pacjentów docelowe wartości DBP to wartości 70–79 mm Hg [135].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku zalecają obniżenie BP do wartości poniżej 140/90 mm Hg jako pierwszy cel terapeutyczny, a przy dobrej tolerancji uzyskanego ciśnienia tętniczego jako kolejny cel terapeutyczny do poniżej 130 mm Hg, ale nie mniej niż 120 mm Hg u pacjentów do 65. roku życia. U osób po 65. roku życia docelowe wartości BP to wartości poniżej 140/80 mm Hg, ale nie mniej niż 130/70 mm Hg; u osób po 80. roku życia powinniśmy ostrożnie obniżać SBP poniżej 150 mmHg. Dla wszystkich pacjentów docelowe wartości DBP to wartości 70–79 mm Hg. Jedną ze szczególnych grup chorych jest nadciśnienie tętnicze powikłane chorobą niedokrwinną serca. W tej populacji pacjentów, w terapii hipotensyjnej, szczególnie po MI preferowane są inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensyn-converting-enzyme inhibitors – ACEI), beta-adrenolityki, a w przypadku dolegliwości dławicowych również antagoniści wapnia. W przypadku nietolerancji ACEI lekami drugiego wyboru są blokery receptorów angiotensynowych AT1 (angiotensin receptor blockers – ARB) [136].

1.10. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego – przegląd badań

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych oraz główną przyczyną chorobowości u mężczyzn w średnim wieku w krajach zachodnich i innych krajach wysokorozwiniętych [137]. Korzystny efekt leczenia hipotensyjnego na redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych wykazało wiele randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych (randomized controlled trial – RCT's). Zaobserwowano zmniejszenie występowania niewydolności serca (o 64%), udaru mózgu (o 35–40%) i zawału mięśnia sercowego (o 15–25%) [39,138]. Część badań klinicznych pokazała liniowy

wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego równocześnie ze wzrastającym SBP ponad 115 mm Hg [22]. Nowsze metaanalizy RCT's obejmujące kilkaset tysięcy pacjentów pokazały, że obniżenie SBP lub DBP odpowiednio o 10 i 5 mm Hg zmniejsza ilość wszystkich poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o około 20%, zgonów ogółem o 10–15%, incydentów wieńcowych o około 20%, udarów mózgu – o 35% oraz niewydolności krążenia o 40% [139–140]. Protekcyjny wpływ leczenia hipotensyjnego na funkcję nerek jest widoczny u pacjentów z cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek (chronic kidney disease – CKD) z szybszą progresją choroby [141]. Niektóre badania RCT's udowodniły zmniejszenie postępu CKD do krańcowej niewydolności nerek tak w nefropatii cukrzycowej, jak i niecukrzycowej [139].

Wytyczne leczenia AH dają jednoznaczne zalecenia, ale ciągle istnieje wiele wątpliwości co do optymalnych wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, do których powinniśmy dążyć.

1.10.1. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze bez współistniejącej cukrzycy

Badania, które potwierdzają przewagę strategii standardowej (SBP < 140 mm Hg)

Do niedawna niewiele badań jednoznacznie potwierdzało przewagę strategii intensywnej nad standardową u pacjentów bez cukrzycy. Strategia standardowa wydawała się wystarczająca, a przede wszystkim bardziej bezpieczna. U pacjentów z cukrzycą większą korzyść z bardziej agresywnego leczenia hipotensyjnego w stosunku do udarów mózgu niż zawałów serca zauważył Mancina, który wiązał to zjawisko z lepszą autoregulacją krążenia mózgowego w porównaniu do wieńcowego przy niższych wartościach BP. Średnie SBP 119 mm Hg osiągnięte w grupie intensywnie leczonej było wg niego za niskie i skutkowało zwiększonym ryzykiem wystąpienia incydentów CVD. [142]. Natomiast w badaniu SPS3, które objęło pacjentów w wieku powyżej 30 lat z cukrzycą i bez cukrzycy, którzy przebyli lakunarny udar mózgu, nie zanotowano istotnej redukcji nawracającego udaru mózgu, ryzyka śmiertelnego udaru i złożonego punktu końcowego obejmującego: udar mózgu, zawał serca i śmierć z przyczyn CVD w grupie intensywnego leczenia. W tym badaniu w grupie intensywnie leczonej za docelowe wartości SBP przyjęto wartości poniżej 130 mm Hg, a w grupie standardowego leczenia poniżej 140 mm Hg. Pacjenci agresywnie leczeni mieli jedynie istotnie mniejszą częstość krwawień śródmózgowych ($p = 0,03$), ale nie przełożyło się to na różnicę w śmiertelności całkowitej między grupami, nie było

też znaczącej różnicy w występowaniu objawów niepożądanych [143]. Potencjalnie niekorzystne efekty zbyt dużego obniżenia BP u chorych z chorobą wieńcową zasugerowali autorzy badania TNT. Wartości SBP poniżej 110–120 mm Hg i DBP poniżej 60–70 mm Hg wiązały się u nich ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, zależność ta nie dotyczyła jednak udaru mózgu [144]. Inne badania na populacji ogólnej pacjentów z AH wykazują korzyści tylko wtedy, kiedy obniżymy SBP poniżej 150 mm Hg, przy niższych zakresach docelowych wartości BP takich korzyści nie zaobserwowano [145–147]. Chociaż metaanaliza zespołu Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration obejmująca 32 randomizowane badania i ponad 200 tysięcy pacjentów wykazała korzyści z obniżenia podwyższonego BP do mniej niż 140/90 mm Hg u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz w prewencji pierwotnej, to jednak nie przyniosła dowodów na dalszą poprawę rokowania przy jeszcze niższych docelowych wartościach BP [148]. Analiza Volpe i Tocci opierająca się na badaniu Coronary Endpoints in Recent Randomized Clinical Trials i opublikowana w 2011 roku potwierdziła te obserwacje [149].

U osób po 80 roku życia terapia hipotensyjna może zwiększać całkowitą śmiertelność oraz ryzyko wystąpienia udaru mózgu, choroby wieńcowej i choroby sercowo-naczyniowej w grupie intensywnie leczonej [150].

Niektóre z ostatnio opublikowanych metaanaliz także nie potwierdzają korzyści z znaczącego obniżenia SBP; redukcja ciśnienia tętniczego do wartości niższych niż 130/80 mm Hg w porównaniu do wartości 130–139 mm Hg wiązała się jedynie z dalszym zmniejszaniem ryzyka udaru mózgu. Jednocześnie SBP poniżej 120 mm Hg zwiększało ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych [151–152].

Badania, które potwierdzają przewagę strategii intensywnej (SBP < 130–120 mm Hg)

Przełomem w rozważaniach nad optymalnymi docelowymi wartościami BP, do których należy dążyć w leczeniu AH, było opublikowanie wyników badania SPRINT w 2015 roku. Do badania włączono 9361 pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (z wykluczeniem udaru lub cukrzycy w wywiadzie) powyżej 50. roku życia, z SBP w przedziale 130–180 mm Hg. Według autorów, redukcja SBP poniżej 120 mm Hg w porównaniu do wartości mniejszych niż 140 mm Hg miała zmniejszyć częstość występowania złożonego punktu końcowego. Okazało się, że była

to słuszną hipotezę i badanie przerwano po średnim czasie obserwacji 3,26 lat z powodu zaobserwowania istotnej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych w grupie intensywnego leczenia. Krzywe śmiertelności rozeszły się zdecydowanie po około 2 latach. Pacjenci intensywnie leczeni w porównaniu do tych leczonych standardowo mieli względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 43% niższe ($p = 0,005$), jednocześnie zaobserwowano u nich częstsze występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim ostrego uszkodzenia lub niewydolności nerek, niedociśnienia, zaburzeń elektrolitowych i omdleń. Wyniki badania SPRINT zmieniają nasze podejście do docelowych wartości ciśnienia tętniczego osiągniętych w rezultacie terapii hipotensyjnej, dały mocne dowody, aby u pacjentów z wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, ale bez cukrzycy, dążyć do wartości SBP niższych niż standardowe, ponieważ prowadzi to do zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny [153]. W krytyce tego badania podkreśla się, że stosowana metoda pomiaru – nienadzorowany pomiar automatyczny – zaniża osiągnięte wartości BP w stosunku do pomiarów w gabinecie lekarskim, ponieważ eliminuje efekt białego fartucha i nie była stosowana w żadnym z dotychczas przeprowadzonych RCT's [154–155]. Wartości BP uzyskane tą metodą w rzeczywistości odpowiadają nieco wyższym wartościom z pomiarów gabinetowych. W późniejszej metaanalizie obejmującej również badanie SPRINT obniżenie SBP o każde 10 mm Hg dawało korzyści w postaci zmniejszenia ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych nie tylko w przedziale SBP powyżej 160 mm Hg do 130–139 mm Hg, ale także, jeśli obniżano SBP o 10 mm Hg przy wyjściowych wartościach poniżej 130 mm Hg. Duży wpływ na osiągnięte w metaanalizie wyniki miało włączenie do niej badania SPRINT, w którym unikano efektu białego fartucha, co przekładało się na niższe wartości BP. Niemniej, poprawa rokowania dotyczyła także pacjentów bez współistniejącej choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy czy przewlekłej choroby nerek [139].

Badania, w których oceniano docelowe wartości DBP

Rozbieżności dotyczą także docelowych wartości DBP. W badaniu PROGRESS udowodniono, że obniżenie DBP do 79 mm Hg w porównaniu do wartości 83 mm Hg zmniejszało zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych i poprawiało

rokowanie u pacjentów z neurologicznym wywiadem przebytego udaru mózgu lub TIA. Podobne wyniki zaobserwowano także u pacjentów z wywiadem choroby wieńcowej, chociaż wpływ redukcji BP był w tym względzie mocno kwestionowany [156–157]. Natomiast w badaniu HOT z docelowymi grupami DBP: ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg i ≤ 80 mm Hg nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych w trzech grupach, chociaż w przypadku MI przy niższym DBP korzyść była granicznie istotna ($p = 0.05$). W przeciwieństwie do innych badań, w badaniu HOT zaobserwowano korzystny trend w zmniejszeniu częstości występowania zawału serca dla docelowych niższych wartości DBP. Wyniki te przeczą istnieniu tak zwanej krzywej J [158]. Nowsza analiza grup badania HOT pokazuje, że intensywna terapia hipotensyjna z obniżeniem DBP do 82 mm Hg zmniejsza ilość incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów bez cukrzycy, ale z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem, z chorobą wieńcową, osób starszych i kobiet [159]. Jednak późniejsza analiza badania INVEST przyniosła dowody, że zbyt duża redukcja DBP u pacjentów z AH obciążonych dodatkowo chorobą wieńcową może zwiększać ryzyko zawału serca. Ryzyko to było największe u chorych z DBP poniżej 80 mm Hg, choć tylko nieznacznie wyższe niż u tych, którzy mieli DBP wyższe niż 110 mm Hg [160]. Także w badaniu TNT wartości DBP poniżej 60–70 mm Hg wiązały się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, zależność ta nie dotyczyła jednak udaru mózgu [144]. W najnowszej metaanalizie zmniejszenie ryzyka względnego zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych, zaobserwowano przy niższych osiągniętych wartościach DBP: < 80 mm Hg vs 80–89 mm Hg [143]. Korzystny efekt obniżenia BP zmniejsza się jednak wraz z osiąganiem niższych wartości docelowego ciśnienia tętniczego, a dodatkowo zaprzestanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych obserwuje się częściej u osób z grupy niższych wartości docelowego BP [161].

1.10.2. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą cukrzycą

Początkowo u pacjentów z cukrzycą wykazano, że intensywne leczenie hipotensyjne zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe i ma działanie protekcyjne [159,162–164]. Spektakularnych dowodów dostarczyła zwłaszcza analiza badania UKPDS, która wykazała, że obniżenie SBP poniżej 130, a nawet 120 mm Hg, przynosi większe korzyści w porównaniu do wartości poniżej 140 mm Hg [164]. W subpopulacji

pacjentów z cukrzycą ($n = 1501$) badania HOT osiągnięto istotną redukcję zdarzeń CVD w grupie pacjentów z $DBP \leq 80$ mm Hg, w porównaniu do ≤ 90 mm Hg [161]. Późniejsze badania nie wykazały jednak tak korzystnego efektu intensywnej terapii hipotensyjnej u pacjentów z cukrzycą typu 2 [165–168]. Odległa analiza badania INVEST, która objęła podgrupę 6 tysięcy osób, która dodatkowo miała cukrzycę typu 2 pokazała, że zarówno ścisła – poniżej 130 mm Hg, jak i zła – powyżej 140 mm Hg kontrola BP przekładała się na gorsze rokowanie w porównaniu do zwykłej kontroli BP z wartościami między 130–140 mm Hg. Potwierdziła to także wieloletnia, długoterminowa obserwacja [169]. Podobne wyniki dało także badanie ACCORD BP, w którym również oceniano optymalne wartości BP u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tym badaniu jedynie w przypadku udaru mózgu, zarówno niezakończonych, jak i każdego innego rodzaju, intensywne obniżenie SBP dało istotną redukcję ryzyka, odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,01$. Pacjentów losowo przydzielono do grupy standardowego leczenia BP z $SBP < 140$ mm Hg i intensywnego leczenia z $SBP < 120$ mm Hg. W czasie obserwacji w grupie intensywnie leczonej zanotowano 208 zdarzeń, w grupie leczonej standardowo 237, wynik nie był istotny statystycznie ($p = 0,02$). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym wystąpiły zdecydowanie częściej w grupie intensywnego leczenia ($p < 0,001$). Badacze nie zalecali u pacjentów z cukrzycą typu 2 obniżania BP poniżej 130 mm Hg, BP niższe niż 120 mm Hg dawało trzykrotnie więcej poważnych incydentów niepożądanych [142].

1.10.3. Przegląd badań – nadciśnienie tętnicze i zawał serca

Dużo niejasności przedstawia związek między wartościami SBP przy przyjęciu do szpitala a późniejszym rokowaniem u pacjentów z ACS, szczególną postacią CAD. W badaniu chińskim, które objęło 982 pacjentów z NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu AH, chorych podzielono na 3 grupy w zależności od pierwszego pomiaru ciśnienia krwi przy przyjęciu: osoby z BP poniżej 120/80 mm Hg określono jako grupę normalnego ciśnienia, tych z BP powyżej 140/90 mm Hg zdefiniowano jako grupę z nadciśnieniem tętniczym, pozostałych uznano za grupę przednadcisnieniową. W czasie hospitalizacji nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych (major adverse cardiac and cerebrovascular events – MACCE) między poszczególnymi

grupami. Natomiast w czasie obserwacji odległej najwyższy MACCE (11,0%, $p = 0,035$) i wskaźnik śmiertelności (2,6%, $p = 0,026$) wykazano w grupie nadciśnienia tętniczego. Badacze uważają, że podwyższone BP przy przyjęciu u pacjentów z NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia powoduje gorsze rokowanie [170]. Badanie izraelskie, na znacznie większej populacji chorych z ACS (7645 osób), skurczowe ciśnienie tętnicze przy przyjęciu definiowało jako niskie (< 110 mm Hg), normalne (110–140 mm Hg), wysokie (141–160 mm Hg) i bardzo wysokie (> 160 mm Hg). Według autorów u pacjentów z ACS istnieje odwrotna zależność między SBP przy przyjęciu i incydentami sercowo-naczyniowymi. Badanie wykazało, że SBP poniżej 110 mm Hg było związane z gorszym wczesnym i późnym rokowaniem, dodatkowo rokowanie to było bardziej niekorzystne niż rokowanie w przypadku SBP wyższego niż 160 mm Hg. Szczególnie duża różnica na niekorzyść niskiego SBP zaznaczyła się w odniesieniu do występowania wstrząsu kardiogenego [171]. Podobne obserwacje przyniosło badanie PROVE IT – TIMI 22, do którego włączono 4162 osób z zawałem serca. Wykazano, że istnieje zależność o kształcie litery U między występowaniem zdarzeń CVD a wartościami BP. W przedziale ciśnienia 130–140/80–90 mm Hg, średnio 136/85 mm Hg obserwowano najmniejszą częstość incydentów, przy BP zarówno poniżej, jak i powyżej tych wartości ich liczba wzrastała. Płaski przebieg krzywej charakteryzował wartości 110–130/70–90 mm Hg odpowiednio SBP i DBP, poniżej tych wartości rokowanie było szczególnie niekorzystne [172].

1.10.4. Przegląd badań – podsumowanie

Aktualne wytyczne zalecają u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą oraz stabilną dusznicą bolesną docelowe wartości BP $< 130/80$ mm Hg, ale nie mniejsze niż 120/70 mm Hg. U osób ze szczególnymi postaciami CAD: przewlekłym zamknięciem tętnicy wieńcowej (chronic total occlusion – CTO) lub ostrymi zespołami wieńcowymi wartości BP powinny być nieco wyższe ($< 140/90$ mm Hg) [126,135–136,173]. Szczególnie niebezpieczne może być agresywne obniżenie DBP poniżej 60 mm Hg, które nie przynosi żadnych korzyści, a wręcz może być szkodliwe zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2 i chorobą wieńcową [174–175]. Podobnie, u chorych na cukrzycę typu 2, u których wykonywany jest zabieg przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (percutaneous transluminal coronary angioplasty – PTCA) CTO, każdy

nadmierny spadek ciśnienia tętniczego, zwłaszcza DBP przed przywróceniem przepływu w zamkniętym naczyniu może spowodować spadek perfuzji w krążeniu obocznym i pogłębić niedokrwienie [176]. Niższe wartości docelowe ciśnienia tętniczego są wskazane u chorych z wyższym ryzykiem udaru mózgu i innych powikłań mikronaczyniowych, takich jak przewlekła choroba nerek [177].

Nie tylko same docelowe wartości BP, ale także utrzymanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego wydaje się mieć wpływ na poprawę ryzyka sercowo-naczyniowego. Późniejsza analiza badania INVEST, w której chorych podzielono na 4 grupy w oparciu o odsetek wizyt z dobrą kontrolą BP, tj. z wartościami mniejszymi niż 140/90 mm Hg, pokazała stopniowo postępujące zmniejszenie BP wśród pacjentów z dobrą kontrolą BP w porównaniu do pacjentów ze złą kontrolą ciśnienia. Ryzyko wystąpienia CVD odwrotnie korelowało z odsetkiem wizyt z dobrą kontrolą BP. Nie zaobserwowano dalszej redukcji ciśnienia u chorych z dobrą kontrolą BP na więcej niż 75% wizyt [178].

2. Cele badania

Celem głównym badania była ocena wpływu parametrów badania 24-godzinnego ABPM na dwunastomiesięczne rokowanie u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od współwystępowania nadciśnienia tętniczego.

Badanie realizowano w oparciu o cele szczegółowe:

1. Porównanie częstości występowania złożonego punktu końcowego u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego
2. Ocena zależności pomiędzy wartościami LVEF a rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego
3. Ocena zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego

3. Materiał

3.1. Dobór chorych

Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 604/15 z dnia 11.06.2015 oraz 328/16 z dnia 3.03.2016). Przed włączeniem do badania wszystkim pacjentom udzielono wyczerpujących ustnych i pisemnych informacji o przebiegu i celach badania, a następnie uzyskano świadomą, pisemną zgodę, zgodną z wzorem zatwierdzonym przez Komisję Bioetyczną.

Badana populacja

Badanie przeprowadzono w latach 2016–2018. Materiał stanowiło 120 pacjentów będących pod opieką Oddziału Kardiologii Wielospecjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Gorzowie Wielkopolskim. Badaniem zostało objętych 120 chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową, połowa chorych miała wcześniej rozpoznane nadciśnienie tętnicze, a u połowy nadciśnienie tętnicze nie występowało w wywiadzie. Kobiety stanowiły 28,3% (n = 34) populacji badania, a mężczyźni 71,7% (n = 86). Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 59,3 +/- 9,0; kobiet 62,4 +/- 8,3; mężczyzn 58,1 +/- 9,0.

Kwalifikacja do badania opierała się na spełnieniu poniższych kryteriów:

Kryteria włączenia:

- wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu,
- zawał serca STEMI lub NSTEMI leczony PCI,
- włączenie w pierwszej dobie zawału leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny i beta-adrenolitykiem.

Kryteria wyłączenia:

- zawał serca STEMI lub NSTEMI powikłany NZK, obrzękiem płuc lub wstrząsem kardiogenym, blokiem przedsionkowo-komorowym co najmniej II stopnia,
- zawał serca w wywiadzie,

- współistnienie innych chorób, takich jak: choroby hematologiczne, nowotwory złośliwe, marskość wątroby, niewydolność nerek z wartościami kreatyniny ponad 2,0 mg/dl, choroby neurologiczne i psychiczne, a także astma oskrzelowa,
- dodatni wywiad w kierunku uzależnienia od alkoholu i leków,
- przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja w wywiadzie inhibitorów konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityków.

Do badania włączano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, leczonym i nieleczonym, a także bez wcześniejszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego.

3.2. Podział na grupy

Koncepcja badania zakładała podział na dwie grupy:

- grupa I: grupa 60 pacjentów z zawałem serca STEMI poddanych PCI, która została z kolei podzielona na dwie podgrupy:
- a) podgrupa 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie,
 - b) podgrupa 30 pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie;
- grupa II: grupa 60 pacjentów z zawałem serca NSTEMI poddanych PCI, która również została podzielona na dwie podgrupy:
- a) podgrupa 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie,
 - b) podgrupa 30 pacjentów bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie.

Zawał serca STEMI i NSTEMI rozpoznawano zgodnie z wytycznymi zawartymi w Trzeciej uniwersalnej definicji zawału serca – u chorych z objawami ostrego niedokrwienia i u których przy przyjęciu do szpitala stwierdzono wzrost lub/i spadek wartości biomarkera sercowego (szczególnie troponiny sercowej), o co najmniej jedną wartość powyżej 99. centyla górnej granicy wartości referencyjnej i jednocześnie występowanie co najmniej jednego z kryteriów obejmujących objawy kliniczne, zmiany w zapisie EKG, odchylenia w badaniach obrazowych, badaniu angiograficznym lub autopsji.

U pacjentów, u których występowało uniesienie odcinka ST w dwóch sąsiednich odprowadzeniach w EKG, rozpoznawano zawał serca z uniesieniem ST – STEMI,

a u tych, u których ono nie występowało, zawał serca bez uniesienia ST – NSTEMI [179].

Wszyscy pacjenci mieli wykonywaną w pierwszej dobie pierwotną angioplastykę wieńcową z implantacją stentów lub platformy BVS.

Pacjenci z każdej z grup otrzymali także w pierwszej dobie zawału leczenie oparte na ASA, Clopidogrelu, statynie, a także lekach wpływających na ciśnienie tętnicze: inhibitorach konwertazy angiotensyny i beta-adrenolitykach, przy czym leki hipotensyjne były stosowane raz dziennie przy wskaźniku through-to-peek (T: P) ponad 0,6 oraz dwa razy dziennie przy (T: P) 0,6 i mniej.

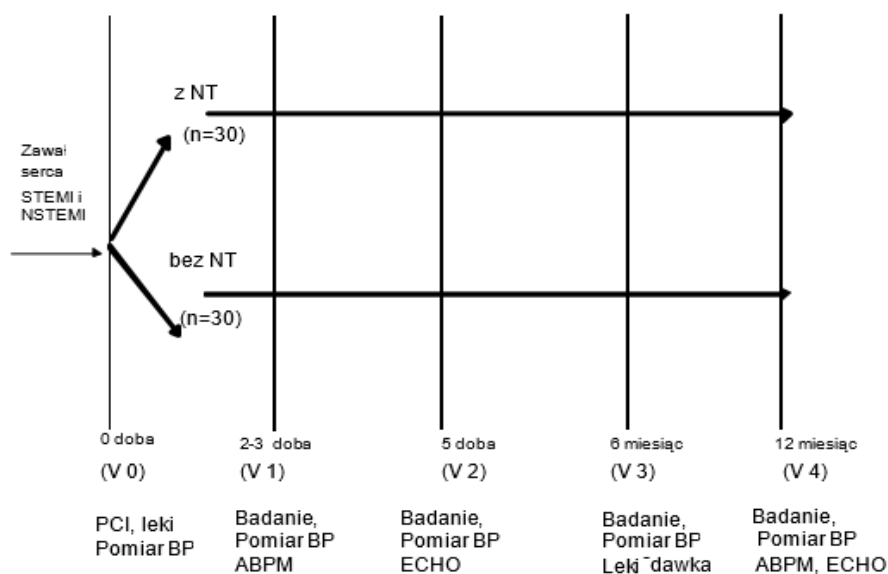
Ostatecznie do badania zakwalifikowano 120 pacjentów, w każdej z opisanych grup po 60 chorych, w każdej z podgrup po 30 chorych.

4. Metoda

4.1. Schemat badania

Pacjenci byli włączani do badania w 2–3. dobie zawału serca STEMI lub NSTEMI, po zabiegu PCI. W 2–3. dobie zawału chorzy mieli wykonywany 24-godzinny ABPM, a w 5. dobie Echo serca z oceną LVEF i w zależności od szybkości normalizacji wartości ciśnienia tętniczego modyfikację leczenia hipotensyjnego. Po 6 miesiącach odbywała się wizyta kontrolna z trzykrotnym pomiarem ciśnienia tętniczego i ewentualną modyfikacją leczenia, a po 12 miesiącach wizyta końcowa połączona z wykonaniem Echo serca i 24-godzinnego ABPM, trzykrotnym pomiarem ciśnienia tętniczego oraz ocena rokowania rocznego.

W czasie trwania badania chorych obejmowały 4 wizyty wg schematu:



Rycina 2. Schemat badania

I WIZYTA: (2–3. doba)

- poinformowanie pacjenta o planie badania, zapoznanie z jego warunkami i poproszenie o wyrażenie pisemnej zgody na dobrowolny udział w badaniu,
- badanie podmiotowe i przedmiotowe (wiek, płeć, wzrost, waga, wywiad chorobowy, stosowane leki i używki),

- trzykrotny pomiar ciśnienia sfigmomanometrem zegarowym po 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej (ale do badania kwalifikowano wartości BP z pomiaru przy przyjęciu do szpitala),
- wykonanie 24-godzinnego ABPM.

II WIZYTA: (5. doba)

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- trzykrotny pomiar ciśnienia sfigmomanometrem zegarowym po 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej,
- wykonanie Echo serca,
- ustalenie leczenia, w tym leczenia hipotensyjnego.

III WIZYTA: (6. miesiąc)

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- trzykrotny pomiar ciśnienia sfigmomanometrem zegarowym po 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej,
- przy braku dobrej kontroli ciśnienia tętniczego ($RR > 139/89$ mm Hg) modyfikacja leczenia hipotensyjnego.

IV WIZYTA: (12 miesiąc)

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- trzykrotny pomiar ciśnienia sfigmomanometrem zegarowym po 10 minutach w pozycji siedzącej,
- wykonanie Echo serca,
- wykonanie 24-godzinnego ABPM,
- ocena rokowania rocznego.

Na każdym etapie badania pacjent miał prawo z niego zrezygnować na własną prośbę. Przez cały okres badania monitorowano ewentualne występowanie działań niepożądanych, a po jego zakończeniu u każdego chorego kontynuowano odpowiednie do stanu klinicznego dalsze leczenie.

4.2. Obserwacje

Wszyscy pacjenci ($n = 120$) zostali poddani obserwacji szpitalnej oraz dwunastomiesięcznej ambulatoryjnej (kontakt telefoniczny i bezpośrednia kontrola po 6 i 12 miesiącach), w trakcie której oceniano wystąpienie następujących zdarzeń klinicznych: zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa); nieplanowana hospitalizacja (zawał serca, udar mózgu, przejściowe niedokrwienie, napad migotania przedsionków, implantacja ICD, zaostrzenie niewydolności krążenia) oraz nieplanowana interwencja naczyniowa.

Definicje zdarzeń klinicznych:

Zawał serca

Zawał serca w czasie hospitalizacji i w obserwacji odległej rozpoznawano zgodnie z wytycznymi zawartymi w Trzeciej uniwersalnej definicji zawału serca, zgodnie z kryteriami opisanymi powyżej [179].

Nagła śmierć sercowa

Nagłą śmierć sercową definiowano jako niespodziewany śmiertelny incydent, który nie był związany z urazem, ze zgonem w ciągu godziny od początku objawów u osób pozornie zdrowych.

Udar mózgu

W trakcie hospitalizacji udar mózgu rozpoznawano w przypadku wystąpienia nagłych objawów neurologicznych pod postacią objawów ogniskowych (bez lub z utratą przytomności), afazji i innych, które kończyły się zgonem lub trwały ponad 24 godziny i były potwierdzone w tomografii komputerowej. W obserwacji odległej udary rozpoznawano w oparciu o dokumentację szpitalną lub opinię neurologa.

Nieplanowana hospitalizacja

Za nieplanowaną hospitalizację uznawano każdy pobyt w szpitalu niezwiązany z wcześniej przyjętą strategią leczenia. Pojęcie to nie obejmowało hospitalizacji związanej z rehabilitacją pozawałową i planowymi zabiegami.

Przejściowe niedokrwienie mózgu (TIA)

TIA rozpoznawano, jeśli nagłe objawy neurologiczne pod postacią objawów ogniskowych (bez lub z utratą przytomności), afazji i innych ustępowały całkowicie w ciągu 24 godzin i potwierdził je neurolog.

Nieplanowana interwencja naczyniowa

Wszystkie zabiegi PTCA lub CABG, które wcześniej nie były planowane (przy rozpoznaniu wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca) i które były związane z ostrym niedokrwieniem, w tym spowodowanym zakrzepicą w stencie, definiowano jako nieplanowane interwencje naczyniowe.

4.3. Pomiar sfigmomanometryczny ciśnienia tętniczego

Na wszystkich 4 wizytach wykonywano trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego sfigmomanometrem zegarowym Precision PRO TECH – MED, wyciągając z nich średnią. Każdy pacjent przy pierwszym pomiarze BP miał mierzone ciśnienie na obu kończynach górnych i do dalszych pomiarów wybierano tę kończynę górną, na której zmierzona wartość BP była najwyższa. Pomiary wykonywano w pozycji siedzącej, po co najmniej 10 minutach odpoczynku, w odstępach 2–3 minut. Ramię pacjenta układano na oparciu w taki sposób, aby środek mankietu sfigmomanometru znajdował się na wysokości serca. Przez cały okres badania, u wszystkich pacjentów używano tego samego sfigmomanometru, szerokość mankietu była dostosowana do rozmiaru pacjenta tak, aby jego szerokość była równa $\frac{2}{3}$ ramienia. Po palpacyjnym umiejscowieniu tętnicy ramiennej i założeniu mankietu przykładano w tym miejscu stetoskop, w taki sposób, aby uniknąć jego przesuwania się i nadmiernego ucisku, co mogłoby skutkować błędem pomiaru. Mankiet nadmuchiwało do wartości około 30 mm Hg powyżej wartości, przy której w czasie osłuchiwania stetoskopem zaniknęły tony serca na tętnicy ramiennej. Następnie spuszczało z mankietu powietrze z szybkością 2–3 mm Hg na 1 uderzenie serca, obserwując moment pojawienia się i zaniknięcia tonów serca, co odpowiada kolejno wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W tym samym czasie badano tętno na tętnicy promieniowej, aby uniknąć błędnego odczytu ciśnienia skurczowego spowodowanego przerwą osłuchową wskutek zanikania 1 fazy tonów Korotkowa i pojawiania się ich ponownie na niższym poziomie.

4.4. Całodobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Zastosowano aparat Oxford Oscar 2. Badanie wykonywano na wizycie V1 i V4. Aparat zakładano w godzinach rannych na ramię wcześniej wybrane do pomiarów metodą gabinetową, zgodnie z ogólnymi zasadami pomiaru ciśnienia metodą Korotkowa opisanymi powyżej. Pomiary wykonywano z częstotliwością co 15 minut między godziną 7 a 22, natomiast między 22 a 7 – co 30 minut. Te godziny przyjęto jako okres czuwania i okres snu. Uzyskane dane przetwarzano przy pomocy programu komputerowego dołączonego do aparatu. Do analizy zaliczano tylko te zapisy, które spełniały poniższe kryteria: co najmniej 40 pomiarów z całej doby i co najmniej 8 pomiarów w nocy. Jako pomiary błędne uznano zgodnie z literaturą te, w których:

- SBP przekraczało 240 mm Hg lub było niższe niż 50 mm Hg,
- DBP było wyższe niż 140 mm Hg lub poniżej 40 mm Hg,
- amplituda ciśnienia była niższa niż 10% wartości SBP.

Analizę statystyczną profilu dobowego ciśnienia dokonano po wykluczeniu pomiarów błędnych. Jeżeli więcej niż połowa odczytów nie doszła do skutku lub odczyty były niewiarygodne, zakładano ABPM ponownie. Kolejny, niespełniający opisanych powyżej kryteriów odczyt wykluczał pacjenta z badania. Analizowano średnie z ciśnień skurczowych i rozkurczowych z całej doby (SBP 24, DBP 24); w okresie dziennym (SBP d, DBP d); w okresie nocnym (SBP n, DBP n); odchylenie standardowe wartości BP, jako miarę zmienności ciśnienia oraz wskaźnik nocnego spadku ciśnienia krwi (NBPF), wyliczany przy pomocy oprogramowania komputerowego dołączanego do aparatu Oxford Oscar 2.

NBPF różnicował pacjentów na dippers i non-dippers. Jako dippers określano osoby z nocnym spadkiem ciśnienia pomiędzy 10–20%, non-dippers ze spadkiem mniejszym niż 10%, extreme dippers ponad 20%, natomiast osoby z nocnym wzrostem ciśnienia identyfikowano jako reverse dippers [67].

4.5. Badanie echokardiograficzne

Badanie wykonywano na aparacie GE VIVID 7 Pro głowicą 2,5 MHz w prezentacji 2D, M i metodą Dopplera na wizycie V2 i V4 zgodnie z wytycznymi American Society of Echocardiography [180]. Oceniano wymiary jam serca, grubość

mięśnia lewej komory, funkcję zastawek i przepływy przez zastawki oraz kurczliwość mięśnia lewej komory. Dla każdego parametru uśredniano trzy kolejne cykle serca. Wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVEDd), wymiar rozkurczowy przegrody międzykomorowej lewej komory (IVSDd), wymiar rozkurczowy tylnej ściany lewej komory (PWDd) mierzono zgodnie z zaleceniami American Society of Echocardiography [180]. Kurczliwość mięśnia lewej komory oceniano w projekcji przymostkowej długiej, czterojamowej koniuszkowej i dwujamowej; pomiar EF wykonywano metodą Simpsona [180].

4.6. Metody statystyczne

W pracy analizowano zmienne, które były danymi na skali interwałowej (dane ilościowe) oraz dane na skali porządkowej lub skali nominalnej (dane jakościowe). Parametry ilościowe przedstawiono za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, błędu standardowego średniej, mediany, wartości maksymalnej i minimalnej oraz kwartyli (dolny, górny). Zmienne na skali porządkowej przedstawiono za pomocą mediany oraz wartości minimalnej i maksymalnej czy kwartyli. Dla danych na skali porządkowej oraz nominalnej podano liczebność badanej cechy w analizowanym materiale z zapisem procentowym. Wybrane zmienne przedstawiono graficznie za pomocą wykresów „ramka-wąsy” czy wykresów kołowych [181].

Zgodność z rozkładem normalnym zmiennych na skali interwałowej badano testem Shapiro-Wilka, natomiast równość wariancji weryfikowano testem Levene'a. W przypadku braku zgodności z rozkładem normalnym lub danych na skali porządkowej stosowano testy nieparametryczne. Do porównania dwóch grup użyto odpowiednio testu parametrycznego t-studenta, testu Welcha (brak równości wariancji) lub testu nieparametrycznego Manna-Whitneya. Zmienne na skali nominalnej analizowano za pomocą testu niezależności Chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera. Wyznaczono także wartości współczynników kontyngencji C-Pearsona w celu zbadania siły związku pomiędzy dwoma cechami mierzonymi na skali nominalnej [181].

Analizę przeprowadzono za pomocą dwustronnych testów statystycznych na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ w pakiecie statystycznym STATISTICA v.13.0 firmy StatSoft [181].

5. Wyniki

5.1. Charakterystyka kliniczna badanej populacji

Do badania włączono 120 pacjentów spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia, w tym 34 kobiety i 86 mężczyzn. Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 59,3 lat (od 38 do 83 lat); w tym dla kobiet 62,4 lat a dla mężczyzn 58,1 lat. Średnie BMI grupy badanej wynosiło $28,1 \pm 4,0 \left[\frac{kg}{m^2} \right]$.

Podstawowe dane kliniczne i demograficzne zestawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Podstawowe dane kliniczne i demograficzne

	Grupa badana
Liczba [%]	120 [100]
Wiek [lata $\pm$ SD*]	59,3 $\pm$ 9,0
Kobiety [%]	34 [28,3]
Wiek kobiet [lata $\pm$ SD]	62,4 $\pm$ 8,3
Mężczyźni [%]	86 [71,7]
Wiek mężczyzn [lata $\pm$ SD]	58,1 $\pm$ 9,0
Choroba niedokrwienna serca w wywiadzie [%]	48 [40]
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie [%]	60 [50]
Cukrzyca [%]	22 [18,3]
Migotanie/trzepotanie przedsionków [%]	8 [6,7]
Hiperlipidemia [%]	71 [59,2]
Przewlekła obturacyjna choroba płuc [%]	8 [6,7]
Łagodne upośledzenie funkcji nerek z eGFR > 59 < 90 ml/min/1,73m ² [%]	11 [9,2]
Nikotynizm [%]	63 [52,5]
Dna moczanowa [%]	4 [3,3]
BMI $\left[\frac{kg}{m^2} \pm SD \right]$	28,1 $\pm$ 4,0
Wystąpienie COE (złożone zdarzenie końcowe) [%]	27 [22,5]

*SD - odchylenie standardowe

Wiek kobiet różnił się istotnie od wieku mężczyzn; kobiety były starsze od mężczyzn ($p = 0,017$). Najstarsi pacjenci występowali w podgrupie IIa, najmłodszy w podgrupie Ib. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Podstawowe dane demograficzne w zależności od podgrupy

Zmienna	Grupa I, STEMI n=60			Grupa II, NSTEMI n=60		
	I/a NT (+)	I/b NT (-)	p- wartość	II/a NT (+)	II/b NT (-)	p- wartość
Wiek (lata)*	60,9±9,8	57,1±9,2	0,049	61,1±7,8	58,3±8,8	NS
Płeć, n (%) K / M	9 (30%) / 21 (70%)	7 (23%) / 23 (77%)	NS	9 (30%) / 21 (70%)	9 (30%) / 21 (70%)	NS

*Średnia arytmetyczna ± odchylenie standardowe

Wiek pacjentów z grupy Ia i Ib różnił się istotnie ($p < 0,05$), natomiast pacjenci z grupy IIa i IIb nie różnili się istotnie pod względem wieku ($p > 0,05$, Tabela 2.). Analiza rozkładu płci w analizowanych podgrupach nie wykazała istotnych różnic ($p > 0,05$, Tabela 2).

Leczenie nadciśnienia tętniczego prowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W Tabeli 3. zestawiono najważniejsze grupy leków hipotensyjnych stosowane u badanych pacjentów.

Tabela 3. Ilość stosowanych/włączonych leków na wizycie 1. i stosowanych leków na wizycie 4. w poszczególnych podgrupach pacjentów

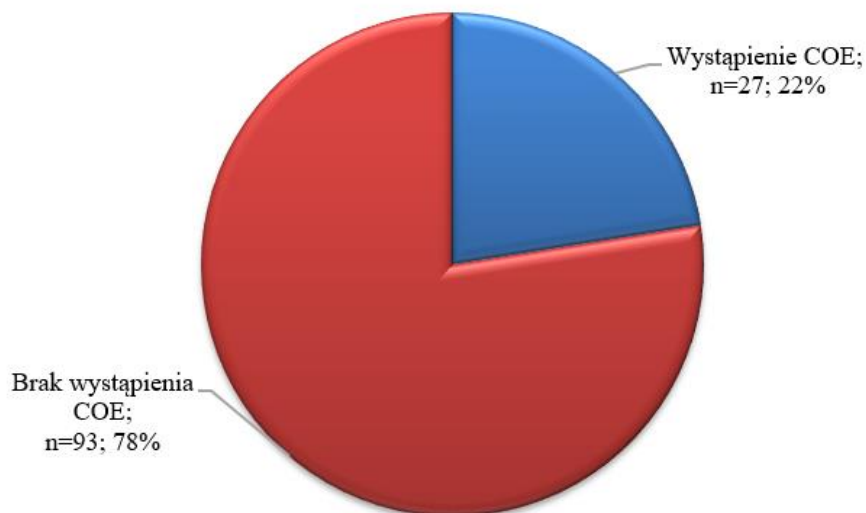
Grupa leków	Liczba i odsetek pacjentów Wizyta 1.	Liczba i odsetek pacjentów Wizyta 4.
Inhibitory konwertazy angiotensyny	120 [100]	95 [79,2]
Beta-adrenolityki	120 [100]	114 [95]
Blokery receptora angiotensyny	0 [0]	13 [10,8]
Antagoniści wapnia	17 [14,2]	26 [21,7]
Diuretyki pętlowe	7 [5,8]	11 [9,2]

Diuretyki tiazydowe	6 [5]	14 [11,7]
Antagoniści Aldosteronu	22 [18,3]	16 [13,3]
$\alpha 1$ -adrenolityki	1 [0,83]	3 [2,5]

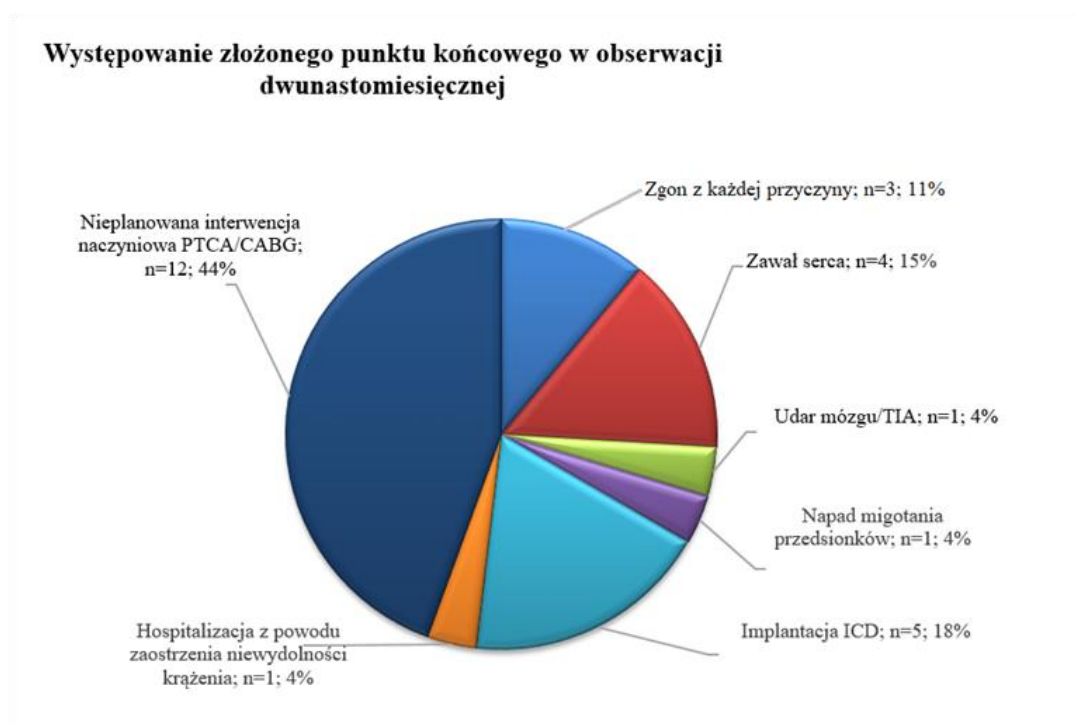
5.2. Obserwacje kliniczne

W czasie obserwacji szpitalnej oraz dwunastomiesięcznej ambulatoryjnej u 27 pacjentów wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE): zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa), nieplanowana hospitalizacja (zawał serca, udar mózgu, przejściowe niedokrwienie, napad migotania przedsionków, implantacja ICD, zaostrzenie niewydolności krążenia) oraz nieplanowana interwencja naczyniowa. Częstość występowania zdarzeń końcowych łącznie i w rozbiu na poszczególne składowe przedstawiono na Rycinie 3. i 4.

Wystąpienie COE - złożony punkt końcowy



Rycina 3. Występowanie złożonego zdarzenia końcowego w obserwacji dwunastomiesięcznej



Rycina 4. Występowanie złożonego zdarzenia końcowego w obserwacji dwunastomiesięcznej z podziałem na poszczególne składowe

Najczęściej występującym zdarzeniem końcowym była nieplanowana interwencja naczyniowa – PTCA/CABG, którą wykonano u 12 pacjentów (co stanowi 10% badanych), u 5 chorych (4,2%) ze względu na obniżoną LVEF implantowano ICD. Zawał serca wystąpił u 4 chorych (3,3%), z czego jeden był to zawał STEMI, pozostałe przypadki to zawały NSTEMI. Zgon wystąpił u 3 pacjentów. W jednym przypadku przyczyną zgonu był nowotwór; jeden pacjent zmarł z powodu postępującej, pozawałowej niewydolności krążenia; u jednego nie udało się ustalić przyczyny zgonu. Najrzadziej obserwowano udar mózgu/TIA, napadowe migotanie przedsionków i niewydolność krążenia wymagającą hospitalizacji, które wystąpiły u 1 chorego każde (po 0,8% każde).

5.3. Porównanie częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i u osób w porównywalnym wieku bez nadciśnienia tętniczego

Liczba osób z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE) (n = 13; 21,7%), nie różniła się od liczby osób z COE w grupie pacjentów ze STEMI

i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia ($n = 14$; 23,3%). Zatem analiza tych danych, zapisanych w tabeli kontyngencji nr 4 nie wykazała zależności między wystąpieniem COE a wystąpieniem nadciśnienia ($p > 0,05$).

Tabela 4. Występowanie COE w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od rozpoznania nadciśnieniem tętniczym

Zmienne, $p=0,827$	COE (ZZK) nie $n=93$	COE (ZZK) tak $n=27$
NT nie $n=60$	46	14
NT tak $n=60$	47	13

Również liczba osób z COE w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i rozpoznany wcześniej nadciśnieniem tętniczym ($n = 5$; 16,7%) nie różniła się (Tabela 5., $p > 0,05$) od liczby osób z COE w grupie chorych z zawałem serca STEMI bez wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego ($n = 10$; 33,3%).

Tabela 5. Występowanie COE w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI w zależności od rozpoznania nadciśnienia tętniczego

Zmienne, $p=0,136$	COE (ZZK) nie $n=45$	COE (ZZK) tak $n=15$
NT nie $n=30$	20	10
NT tak $n=30$	25	5

Podobne wyniki zaobserwowano w grupie chorych z zawałem serca NSTEMI, liczba osób z COE wśród osób z nadciśnieniem tętniczym nie różniła się istotnie od liczby osób z COE wśród osób bez rozpoznanego wcześniej AH – odpowiednio ($n = 8$; 26,7%) i ($n = 4$; 13,3%), co prezentuje Tabela 6., $p > 0,05$).

Tabela 6. Występowanie COE w grupie pacjentów z zawałem serca NSTEMI w zależności od rozpoznania nadciśnieniem tętniczym

Zmienne, $p=0,197$	COE (ZZK) nie n=48	COE (ZZK) tak n=12
NT nie n=30	26	4
NT tak n=30	22	8

W tych przypadkach nie wykazano korelacji między obecnością NT a gorszym rokowaniem chorych ($p > 0,05$), co wynika z analizy odpowiednich danych na skali nominalnej (Tabela kontyngencji wymiaru 2 x 2 zaprezentowane w Tabelach 4., 5. i 6.).

5.4. Rozkład wartości ciśnienia tętniczego na wizycie 1., 3. i 4. (na podstawie pomiarów gabinetowych) w podgrupach pacjentów w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego

Wartości ciśnienia tętniczego w poszczególnych podgrupach pacjentów przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Rozkład wartości ciśnienia tętniczego na wizycie 1., 3. i 4. w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego

Parametr	Podgrupa	COE nie n=93		COE tak n=27		p-wartość
		Średnia±SD	n	Średnia±SD	n	
BP V1 [mm Hg]	Ia	134,7±22,0	25	152,6±27,5	5	NS
BP V3 [mm Hg]		144,8±9,3	25	141,0±15,2	5	NS
BP V4 [mm Hg]		143,4±13,8	25	147,5±17,1	4	NS
BP V1[mm Hg]	Ib	133,9±19,2	20	138,5±25,0	10	NS
BP V3 [mm Hg]		131,6±9,3	20	127,4±12,6	9	NS
BP V4 [mm Hg]		136,0±13,7	20	131,4±9,4	9	NS
BP V1 [mm Hg]	IIa	147,6±27,8	22	143,1±12,8	8	NS

BP V3 [mm Hg]		142,0±11,5	22	143,6±10,3	7	NS
BP V4 [mm Hg]		140,9±12,9	22	150,7±13,7	7	0,066
BP V1 [mm Hg]	I Ib	137,6±18,4	26	116,8±4,3	4	0,034
BP V3 [mm Hg]		133,8±6,7	26	130,0±4,1	4	NS
BP V4 [mm Hg]		136,2±22,7	26	123,8±4,8	4	NS

BP V1 – ciśnienie tętnicze na wizycie 1.,

BP V3 – ciśnienie tętnicze na wizycie 3.,

BP V4 – ciśnienie tętnicze na wizycie 4.,

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

Wśród pacjentów z zawałem serca NSTEMI bez rozpoznanego wcześniej AH, pacjenci, u których wystąpiło COE, mieli niższe wartości BP na wizycie 1. (przy przyjęciu do szpitala) niż pacjenci bez COE ($p = 0,034$). Dla wartości BP na wizycie 4. w podgrupie IIa nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$), ale p-wartość była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,069$). Wartość BP była niższa w grupie bez COE.

Wartości BP zdefiniowano także w dwóch kategoriach, jako wartość nieprawidłowa (wynik większy bądź równy 140 mm Hg) oraz wartość w normie (wynik poniżej 140 mm Hg). Następnie sprawdzono, czy istnieje korelacja między wystąpieniem COE a nieprawidłowym wynikiem BP na wizycie 1. i wizycie 4. w całej badanej grupie oraz w analizowanych podgrupach (Ia, Ib, IIa, IIb), w tym także dla grup A i B. Analiza statystyczna nie potwierdziła istotnych korelacji między tymi zmiennymi ($p > 0,05$). Liczba osób z nieprawidłowymi wynikami BP na wizycie 1. i 4., u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE), nie różniła się od liczby osób z nieprawidłowymi wynikami BP bez COE. Jedynie w przypadku analizy w podgrupie IIa na wizycie 4. uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej (Tabela 8.).

Tabela 8. Badanie zależności między występowaniem COE a wartościami BP na wizycie 4. (norma/wartość nieprawidłowa) w podgrupie pacjentów IIa

Zmienne, $p=0,066$	COE (ZZK) nie $n=22$	COE (ZZK) tak $n=7$
BP na wizycie 4 nieprawidłowe	13 (13 z 22 = 59%)	7 (7 z 7 = 100%)

n=20		
BP na wizycie 4 prawidłowe n=9	9	0

5.5. Wyniki ABPM w badanej populacji na wizycie 1. i 4. w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego

Tabela 9. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w podgrupie pacjentów Ia (zawał serca STEMI z rozpoznany nadciśnieniem tętniczym)

Parametr [± SD]	COE nie n=25	COE tak n=5	p-wartość
SBP 24 V1 [mm Hg]	122,6±10,2	125,8±11,8	NS
DBP 24 V1 [mm Hg]	71,2±8,0	71,8±7,3	NS
SBP d V1 [mm Hg]	125,4±10,5	128,6±15,0	NS
DBP d V1 [mm Hg]	73,4±9,1	73,6±8,7	NS
SBP n V1 [mm Hg]	115,1±12,6	118,6±8,6	NS
DBP n V1 [mm Hg]	65,9±8,4	66,8±6,6	NS
SD (DBP) V1 [mm Hg]	10,2±3,0	12,0±1,4	NS
NBPF SBP V1 [%]	8,0±6,0	7,0±10,0	NS
NBPF DBP V1[%]	8,0±8,0	9,0±11,0	NS
SBP 24 V4 [mm Hg]	133,4±13,1	135,0±14,7	NS
DBP 24 V4 [mm Hg]	72,8±8,6	77,8±17,7	NS
SBP d V4 [mm Hg]	137,5±13,4	138,8±16,5	NS
DBP d V4 [mm Hg]	76,2±8,9	81,5±19,3	NS
SBP n V4 [mm Hg]	125,1±15,1	125,3±17,4	NS
DBP n V4 [mm Hg]	65,5±8,4	69,5±19,3	NS
SD SBP V4 [mm Hg]	16,4±3,7	15,5±4,6	NS
SD DBP V4 [mm Hg]	12,8±3,2	12,2±3,2	NS
NBPF SBP V4 [%]	10,0±6,0	9,0±11,0	NS

NBPF DBP V4 [%]	14,0±7,0	15,0±10,0	NS
-----------------	----------	-----------	----

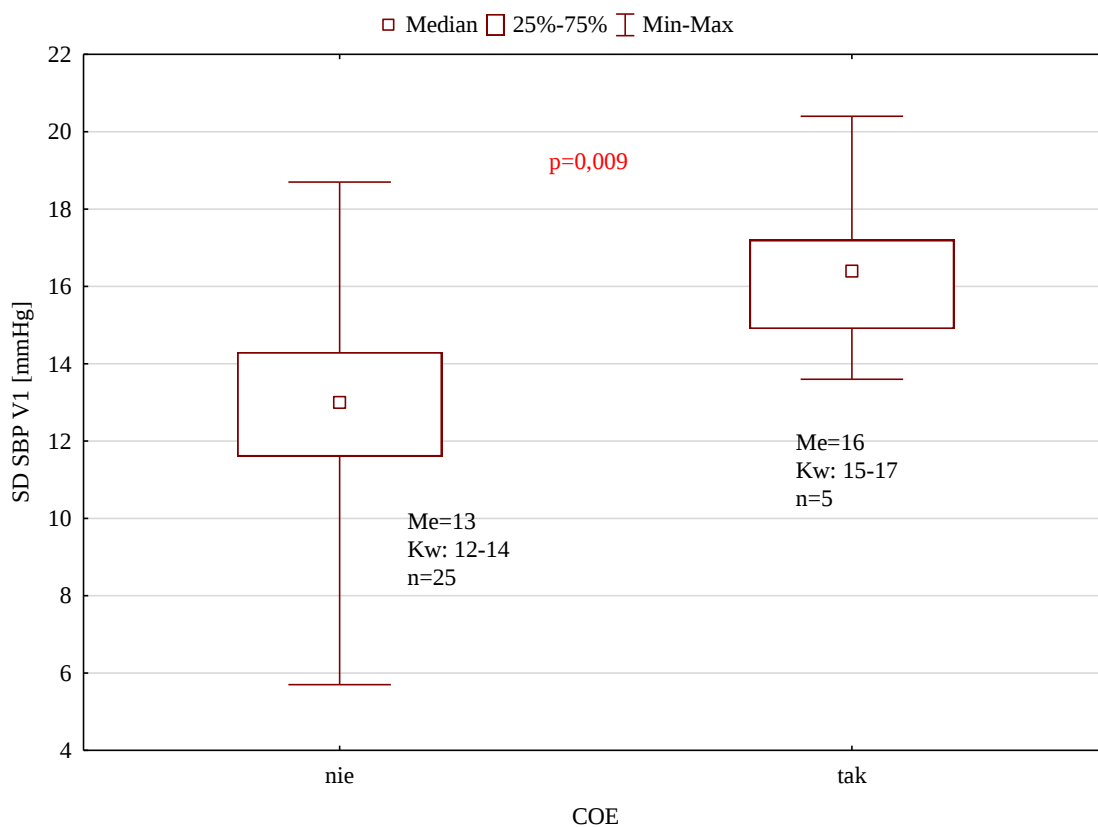
V1 – wizyta 1. (2 – 3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD – odchylenie standardowe

Wykazano istotnie statystyczną różnicę w wartościach odchylenia standardowego dla ciśnienia skurczowego na wizycie 1. między grupą z COE i bez COE dla pacjentów z podgrupy Ia. Do tej podgrupy należeli pacjenci z zawałem serca STEMI oraz wcześniejszą historią nadciśnienia tętniczego. Rycina 5. przedstawia graficzną interpretację danych w analizowanych podgrupach.



Rycina 5. Rozkład wartości odchylenia standardowego dla ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w podgrupie pacjentów Ia w zależności od wystąpienia COE

Wyższe wartości i większą zmienność SBP na wizycie 1 zaobserwowano u pacjentów z COE. Pozostałe parametry ABPM nie różniły się znacząco ($p > 0,05$), co przedstawia Tabela 9.

Tabela 10. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w podgrupie pacjentów Ib (zawał serca STEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego)

Parametr [± SD]	COE nie n=20	COE tak n=10	p-wartość
SBP 24 V1 [mmHg]	118,2±16,1	119,6±14,1	NS
DBP 24 V1 [mmHg]	69,3±11,0	71,0±10,9	NS
SBP d V1 [mmHg]	121,5±15,8	121,9±14,7	NS
DBP d V1 [mmHg]	71,8±11,1	72,4±11,8	NS
SBP n V1 [mmHg]	107,7±20,3	113,8±16,5	NS
DBP n V1 [mmHg]	62,8±11,8	67,1±10,9	NS
SD SBP V1 [mmHg]	13,4±3,0	11,5±2,3	NS
SD DBP V1 [mmHg]	11,1±3,0	9,9±2,2	NS
NBPF SBP V1[%]	11,0±7,0	7,0±7,0	NS
NBPF DBP V1[%]	13,0±8,0	7,0±7,0	NS
SBP 24 V4 [mmHg]	125,3±15,0	128,7±15,7	NS
DBP 24 V4 [mmHg]	71,1±8,9	73,2±9,8	NS
SBP d V4 [mmHg]	130,3±14,6	133,8±14,4	NS
DBP d V4 [mmHg]	74,9±9,9	77,3±9,4	NS
SBP n V4 [mmHg]	113,2±17,2	117,8±18,8	NS
DBP n V4 [mmHg]	62,7±8,9	63,3±10,7	NS
SD SBP V4 [mmHg]	16,4±2,9	15,2±3,2	NS
SD DBP V4 [mmHg]	12,3±2,8	12,8±2,9	NS
NBPF SBP V4 [%]	13,0±7,0	12,0±7,0	NS
NBPF DBP V4 [%]	16,0±8,0	18,0±9,0	NS

V1 – wizyta 1. (2 – 3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

W obrębie badanej populacji nie wykazano istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów między pacjentami z COE i bez COE ($p > 0,05$, Tabela 10.).

Tabela 11. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w podgrupie pacjentów IIa (zawał serca NSTEMI z wywiadem nadciśnienia tętniczego)

Parametr [$\pm$ SD]	COE nie n=22	COE tak n=8	p-wartość
SBP 24 V1 [mmHg]	131,3 $\pm$ 14,6	124,5 $\pm$ 10,8	NS
DBP 24 V1 [mmHg]	73,9 $\pm$ 9,5	68,6 $\pm$ 10,2	NS
SBP d V1 [mmHg]	132,3 $\pm$ 15,2	127,5 $\pm$ 11,8	NS
DBP d V1 [mmHg]	75,3 $\pm$ 9,9	71,0 $\pm$ 11,3	NS
SBP n V1 [mmHg]	126,3 $\pm$ 16,5	115,9 $\pm$ 11,8	NS
DBP n V1 [mmHg]	70,3 $\pm$ 10,3	62,5 $\pm$ 8,8	0,068
SD DBP V1 [mmHg]	9,7 $\pm$ 3,3	11,0 $\pm$ 2,2	NS
NBPF SBP V1 [%]	5,0 $\pm$ 7,0	9,0 $\pm$ 8,0	NS
NBPF DBP V1 [%]	7,0 $\pm$ 8,0	11,0 $\pm$ 9,0	NS
SBP 24 V4 [mmHg]	135,9 $\pm$ 16,6	132,6 $\pm$ 19,9	NS
DBP 24 V4 [mmHg]	75,1 $\pm$ 10,4	75,7 $\pm$ 14,5	NS
SBP d V4 [mmHg]	139,8 $\pm$ 16,6	136,7 $\pm$ 20,7	NS
DBP d V4 [mmHg]	78,3 $\pm$ 10,9	79,6 $\pm$ 16,5	NS
SBP n V4 [mmHg]	127,0 $\pm$ 16,9	123,3 $\pm$ 20,9	NS
DBP n V4 [mmHg]	68,0 $\pm$ 9,8	67,3 $\pm$ 11,7	NS
SD SBP V4 [mmHg]	15,2 $\pm$ 2,6	16,6 $\pm$ 3,6	NS
SD DBP V4 [mmHg]	11,6 $\pm$ 2,5	12,4 $\pm$ 3,5	NS
NBPF SBP V4 [%]	9,0 $\pm$ 4	10,0 $\pm$ 8,0	NS
NBPF DBP V4 [%]	13,0 $\pm$ 5,0	15,0 $\pm$ 10,0	NS

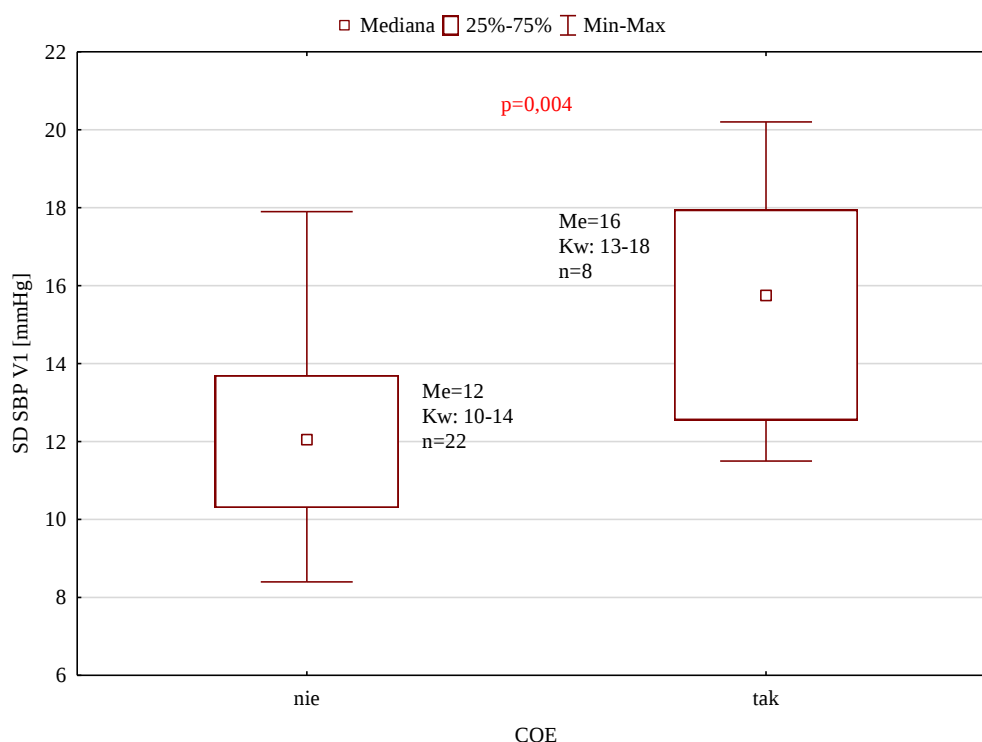
V1 – wizyta 1. (2 – 3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

Wykazano istotnie statystyczną różnicę w wartościach odchylenia standardowego dla ciśnienia skurczowego na wizycie 1. między pacjentami z COE i bez COE w podgrupie IIa. Do tej podgrupy zaliczano pacjentów z zawałem serca NSTEMI i z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym. Rycina 6. przedstawia graficzną interpretację danych w analizowanych podgrupach.



Rycina 6. Rozkład wartości odchylenia standardowego dla ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w podgrupie pacjentów IIa w zależności od wystąpienia COE

Wyższe wartości obserwowano u pacjentów z COE. W grupie pacjentów z COE występowała większa zmienność wartości SBP na wizycie 1. Dla wartości DBP n na wizycie 1. otrzymano p-wartość na granicy istotności statystycznej 0,068. Wartość średniego nocnego ciśnienia rozkurczowego była niższa w grupie bez COE (tabela 11.). Pozostałe parametry ABPM nie różniły się znacząco w analizowanych grupach ($p > 0,05$, Tabela 11.).

Tabela 12. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w podgrupie pacjentów IIb (zawał serca NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego)

Parametr [± SD]	COE nie n=26	COE tak n=4	p-wartość
SBP 24 V1 [mmHg]	117,4±13,7	118,0±15,8	NS
DBP V1 [mmHg]	69,5±6,9	71,8±7,3	NS
SBP d V1 [mmHg]	120,0±13,5	119,3±15,4	NS
DBP d V1 [mmHg]	71,4±6,8	72,8±7,4	NS
SBP n V1 [mmHg]	109,9±16,4	113,3±17,3	NS
DBP n V1 [mmHg]	64,1±8,1	68,0±9,1	NS
SD SBP V1 [mmHg]	12,6±2,3	13,8±4,2	NS
SD DBP V1 [mmHg]	9,8±2,1	10,1±2,1	NS
NBPF SBP V1 [%]	9,0±6,0	5,0±5,0	NS
NBPF SBP V1 [%]	10,0±7,0	6,0±8,0	NS
SBP 24 V4 [mmHg]	124,8±9,4	117,5±14,9	NS
DBP 24 V4 [mmHg]	72,5±7,9	70,0±10,5	NS
SBP d V4 [mmHg]	128,1±12,1	120,8±15,7	NS
DBP d V4 [mmHg]	76,3±9,3	73,0±10,5	NS
SBP n V4 [mmHg]	112,9±12,2	111,5±17,8	NS
DBP n V4 [mmHg]	62,9±7,1	63,8±11,7	NS
SD SBP V4 [mmHg]	15,9±2,7	13,7±3,5	NS
SD DBP V4 [mmHg]	12,8±2,1	11,2±3,1	NS
NBPF SBP V4 [%]	19,0±7,0	8,0±9,0	NS
NBPF DBP V4 [%]	17,0±7,0	12,0±9,0	NS

V1 – wizyta 1. (2 – 3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

Pacjenci z zawałem serca NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego nie różnili się istotnie w zakresie żadnego parametru ocenianego w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego, bez względu na występowanie u nich lub nie złożonego zdarzenia końcowego ($p > 0,05$, Tabela 12.).

W Tabeli 13. przedstawiono porównanie wyników ABPM między pacjentami, u których w ciągu dwunastomiesięcznej obserwacji wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE) i tymi, u których ich nie zaobserwowano.

Tabela 13. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów z złożonym zdarzeniem końcowym i bez złożonego zdarzenia końcowego (ogółem)

Parametr [$\pm$ SD]	COE nie n=27	COE tak n = 93	p-wartość
SBP 24 V1 [mmHg]	122,3 $\pm$ 14,5	122,0 $\pm$ 12,7	NS
DBP 24 V1 [mmHg]	71,0 $\pm$ 8,8	70,6 $\pm$ 9,2	NS
SBP d V1 [mmHg]	124,7 $\pm$ 14,3	124,4 $\pm$ 13,7	NS
DBP d V1 [mmHg]	72,9 $\pm$ 9,2	72,3 $\pm$ 1,1	NS
SBP n V1 [mmHg]	114,7 $\pm$ 17,6	115,2 $\pm$ 13,5	NS
DBP n V1 [mmHg]	65,7 $\pm$ 9,8	65,8 $\pm$ 9,1	NS
SD SBP V1 [mmHg]	12,8 $\pm$ 2,6	14,0 $\pm$ 3,4	NS
SD DBP V1 [mmHg]	10,2 $\pm$ 2,9	10,6 $\pm$ 2,1	NS
NBPF SBP V1 [%]	8,0 $\pm$ 7,0	7,0 $\pm$ 7,0	NS
NBPF DBP V1 [%]	10,0 $\pm$ 8,0	8,0 $\pm$ 8,0	NS
SBP 24 V4 [mmHg]	129,8 $\pm$ 14,2	129,0 $\pm$ 16,7	NS
DBP 24 V4 [mmHg]	72,9 $\pm$ 8,8	74,2 $\pm$ 12,2	NS
SBP d V4 [mmHg]	133,9 $\pm$ 14,8	133,3 $\pm$ 17,0	NS
DBP d V4 [mmHg]	76,4 $\pm$ 9,6	78,0 $\pm$ 13,1	NS
SBP n V4 [mmHg]	119,6 $\pm$ 16,4	119,6 $\pm$ 18,4	NS
DBP n V4 [mmHg]	64,8 $\pm$ 8,6	65,6 $\pm$ 12,2	NS

SD SBP V4 [mmHg]	15,9±3,0	15,4±3,5	NS
SD DBP V4 [mmHg]	12,4±2,7	12,3±3,0	NS
NBPF SBP V4 [%]	13,0±20,0	10,0±8,0	NS
NBPF DBP V4 [%]	15,0±7,0	15,0±9,0	NS

V1 – wizyta 1. (2 -3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów między pacjentami z COE i bez COE ($p > 0,05$).

Podsumowując analizę danych ilościowych w badaniu nie stwierdzono związku między wystąpieniem COE ogółem a nieprawidłowymi wartościami 24-ABPM, jakie uzyskiwali pacjenci badanej grupy. Jedynie w zakresie parametru SD SBP na wizycie 1. w podgrupie Ia i IIa wykazano, iż wartości liczbowe SD SBP różniły się między osobami z COE i bez COE.

Także analiza parametrów 24-ABPM przeprowadzona w dwóch kategoriach: jako wartość nieprawidłowa i wartość w normie, potwierdziła istnienie korelacji między wystąpieniem COE a nieprawidłowym wynikiem SD SBP na wizycie 1. w całej badanej grupie oraz w podgrupie IIa. Częściej wyniki nieprawidłowe SD SBP obserwowano wśród pacjentów z COE.

W poniższej Tabeli 14. zaprezentowano wyniki analizy statystycznej tabel kontyngencji wymiaru 2 x 2 z wartościami 24-ABPM w dwóch kategoriach: jako wartość nieprawidłowa (SD powyżej 15 mm Hg) i wartość w normie (SD mniejsze bądź równe 15 mm Hg) oraz ich związek z wystąpieniem bądź nie COE. Wyznaczono także wartości współczynników kontyngencji C-Pearsona w celu zbadania siły związku pomiędzy tymi dwoma cechami mierzonymi na skali nominalnej. Przyjęto następujące podziały wartości współczynnika C-Pearsona:

- a) $0 < C \leq 0,3$ zależność słaba,
- b) $0,3 < C \leq 0,6$ zależność średnia,
- c) $0,6 < C < 1$ zależność silna.

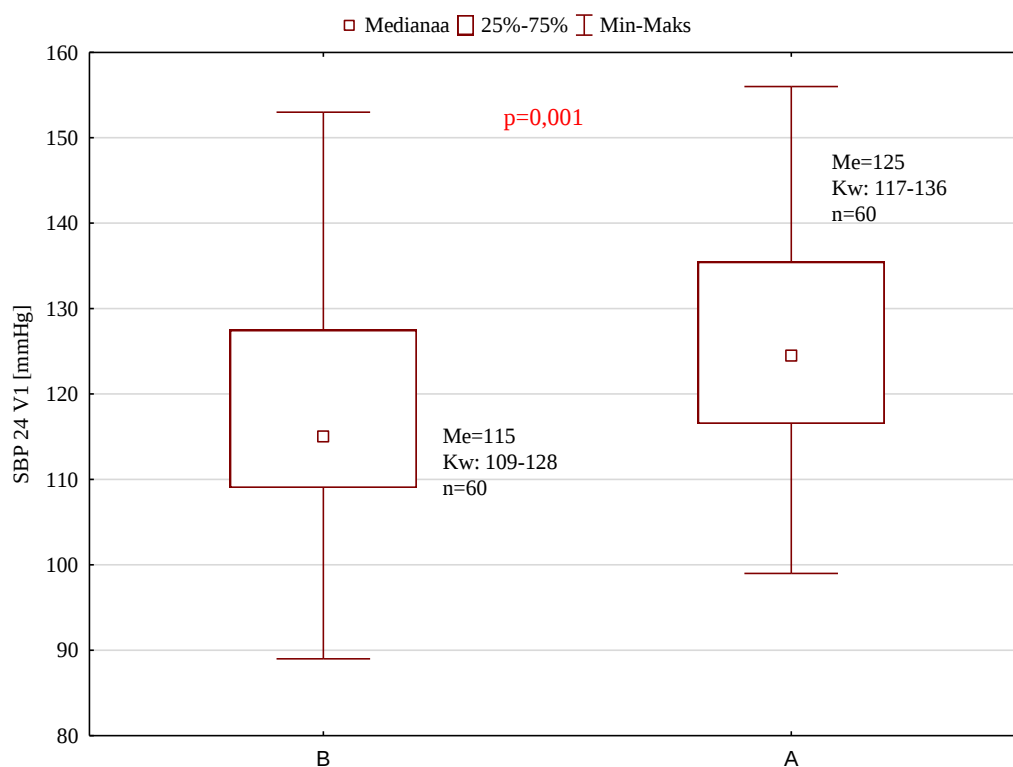
Tabela 14. Badanie zależności między występowaniem COE a wartościami 24-ABPM (norma/wartość nieprawidłowa) w wybranych grupach pacjentów

Zmienne: 24-ABPM / AE	p-wartość	Współczynnik C-Pearsona	Interpretacja	Wniosek
SD SBP na wizycie 1 (n=120)	0,019	0,21	p<0,05	Słaba korelacja między nieprawidłowym SD SBP a występowaniem COE
SD SBP na wizycie 1 w podgrupie IIa (n=30)	0,007	0,49	p<0,05	Średnia korelacja między nieprawidłowym SD SBP a występowaniem COE
SD SBP na wizycie 1 w podgrupie Ia (n=30)	0,067	0,36	p>0,05 na granicy istotności	Brak korelacji między nieprawidłowym SD SBP a występowaniem COE

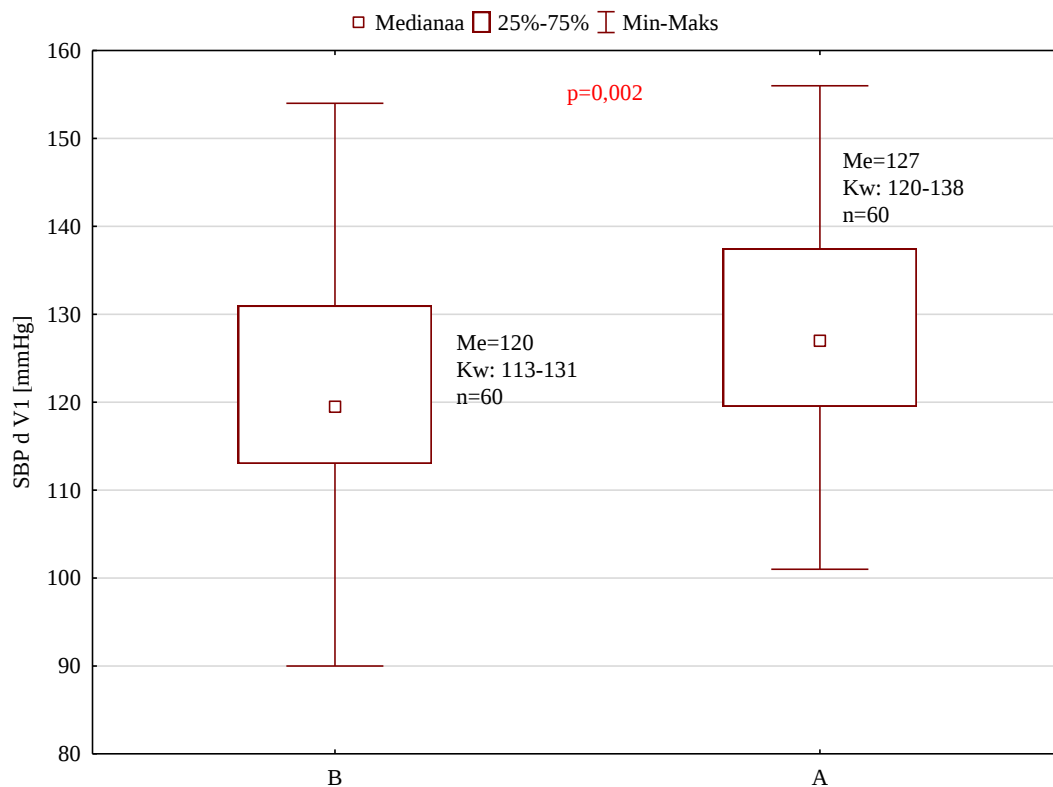
5.6. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego oraz z wywiadem nadciśnienia

Pacjenci z zawałem STEMI i NSTEMI oraz wywiadem nadciśnienia tętniczego różnili się istotnie w poziomie wartości SBP 24 (p = 0,001), SBP d (p = 0,002), SBP n (p < 0,001) na wizycie 1. oraz SBP 24 (p < 0,001), SBP d (p = 0,001) oraz SBP n (p = 0,048) na wizycie 4. w porównaniu do chorych bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia. Mieli wyższe wartości tych parametrów w porównaniu z drugą badaną grupą. Natomiast u pacjentów bez wcześniej rozpoznanego AH obserwowano niższe

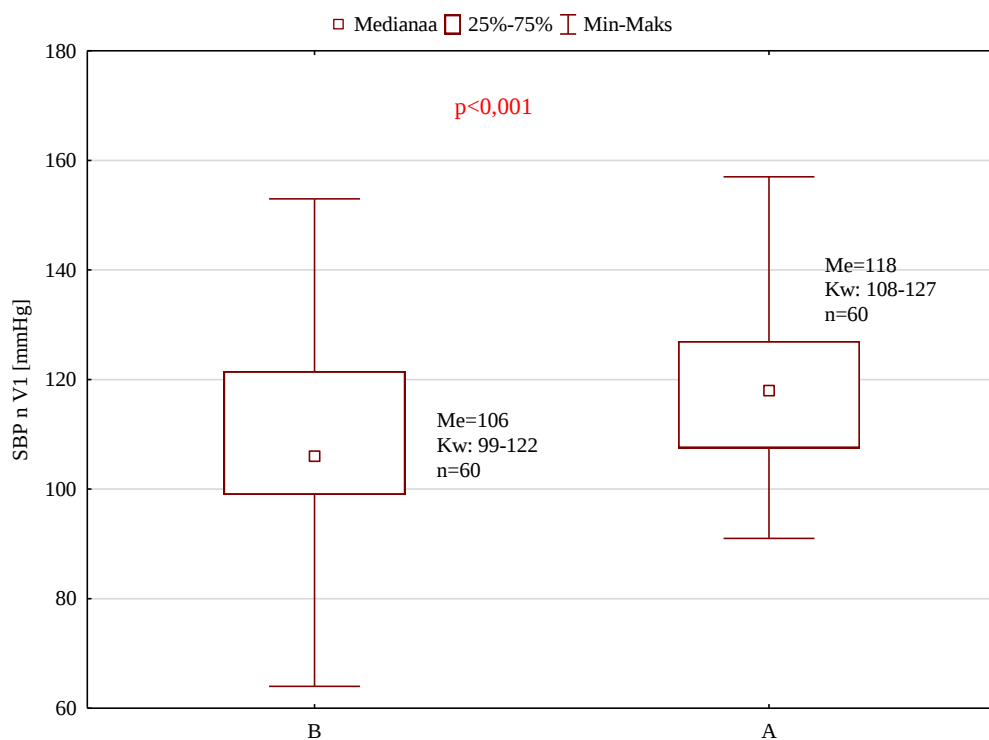
wartości w zakresie NBPF SBP ($p = 0,032$) oraz NBPF DBP ($p = 0,047$) na wizycie 4. Poniżej wykresy „ramka-wąsy” obrazujące te dane (Rycina 7–12.)



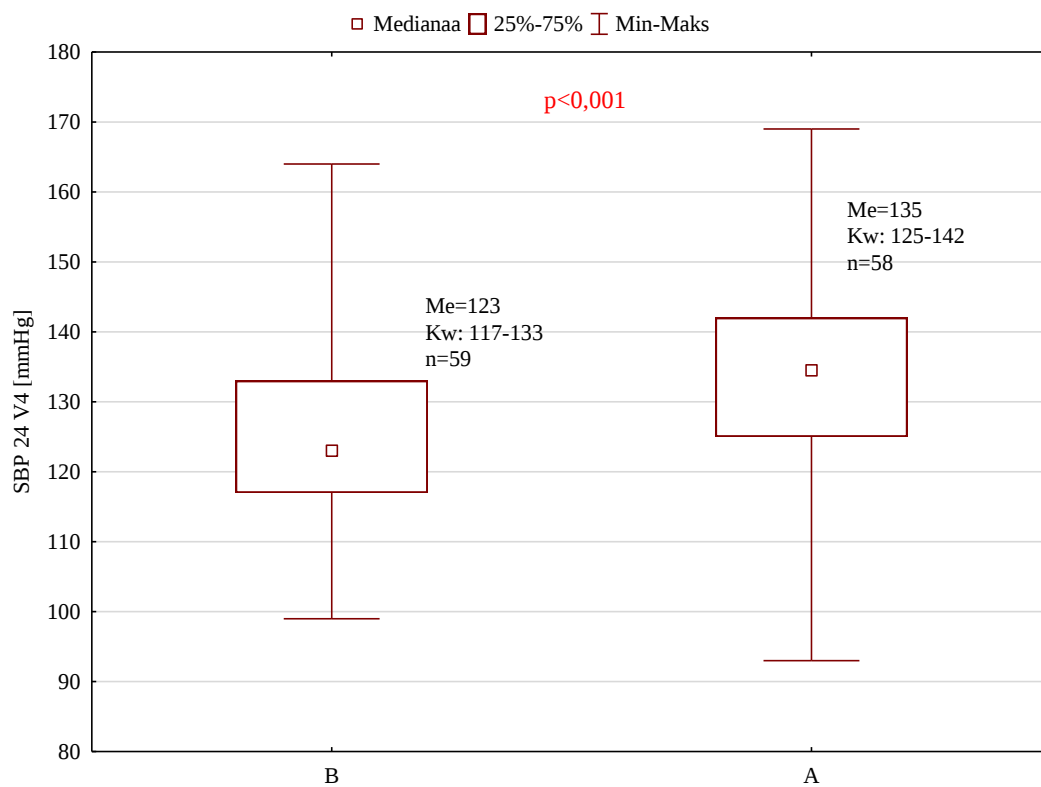
Rycina 7. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)



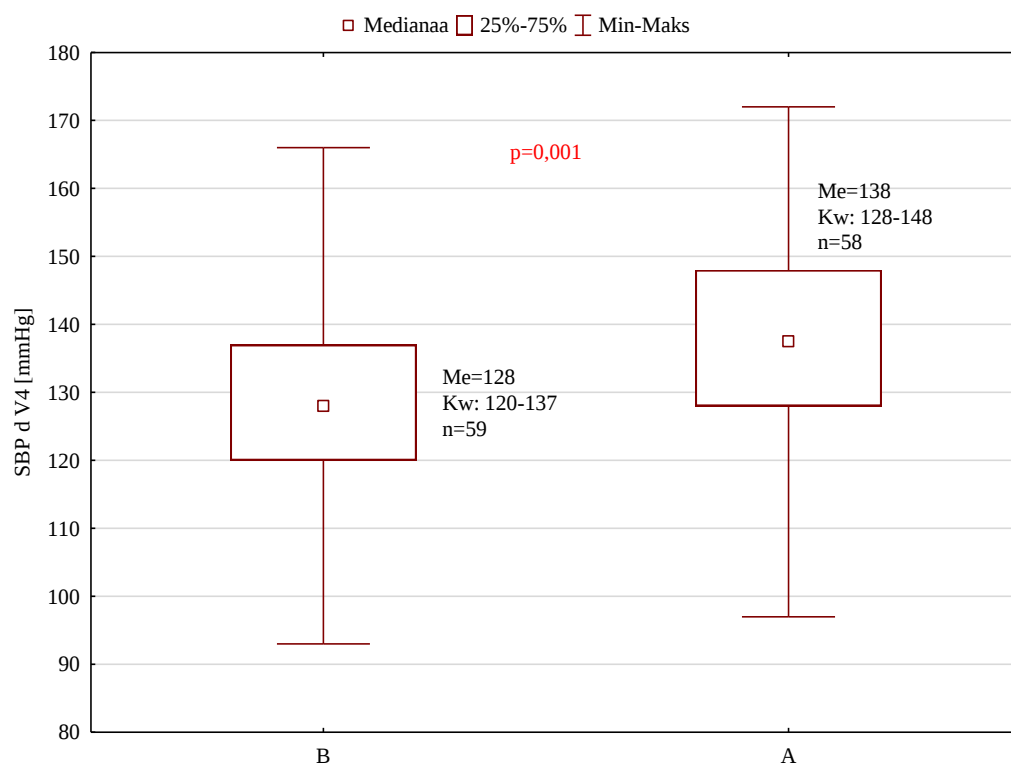
Rycina 8. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)



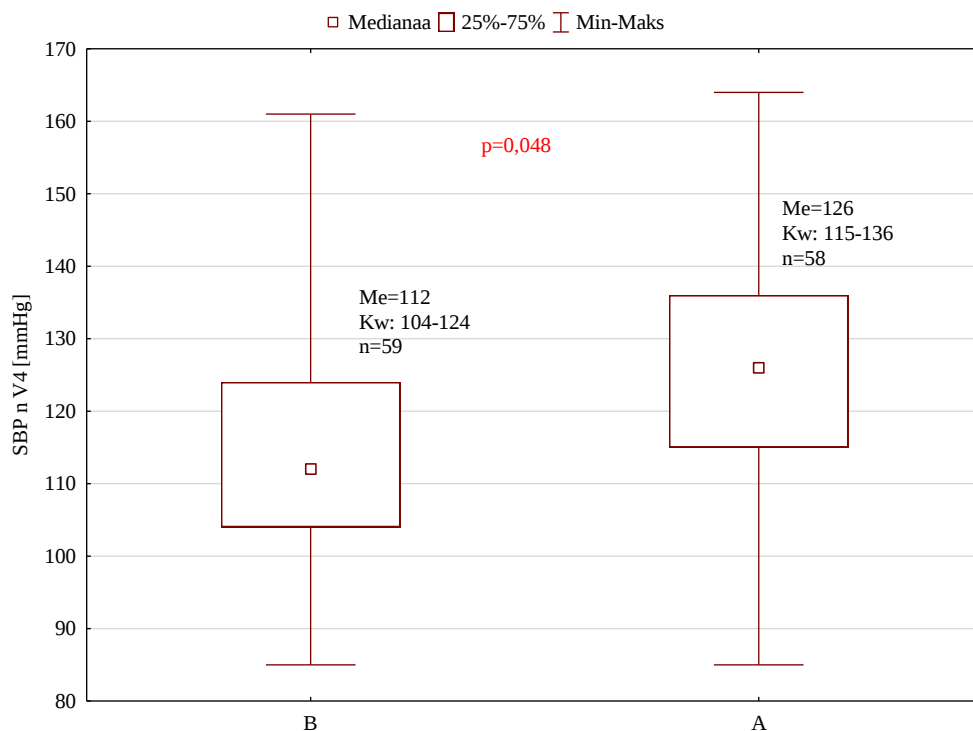
Rycina 9. Rozkład wartości średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)



Rycina 10. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)

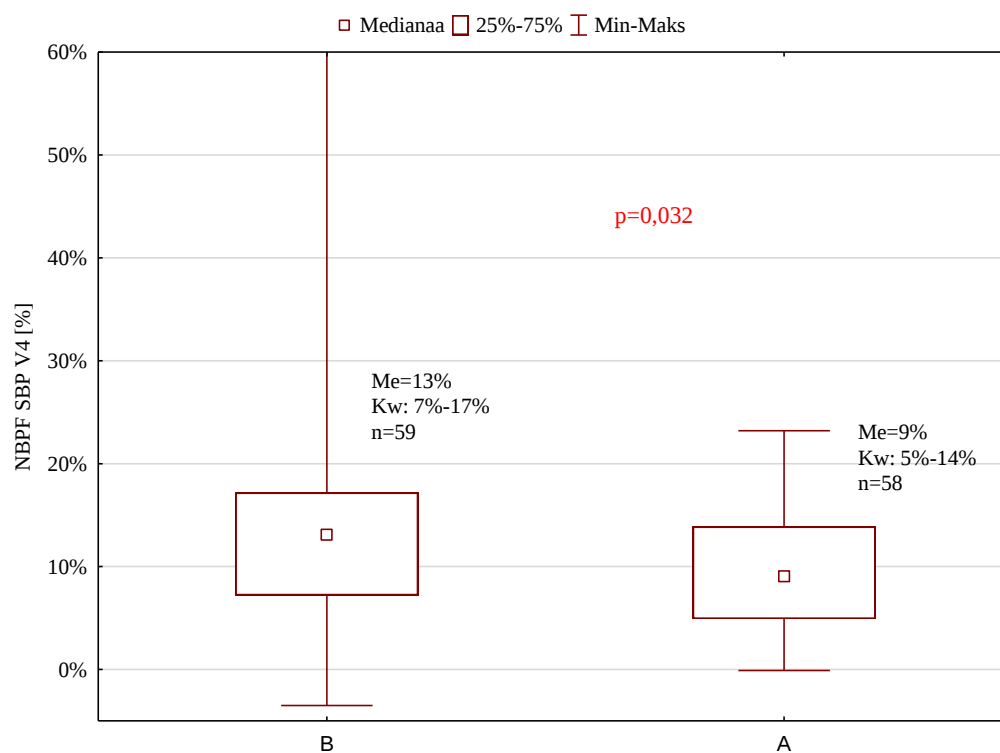


Rycina 11. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)

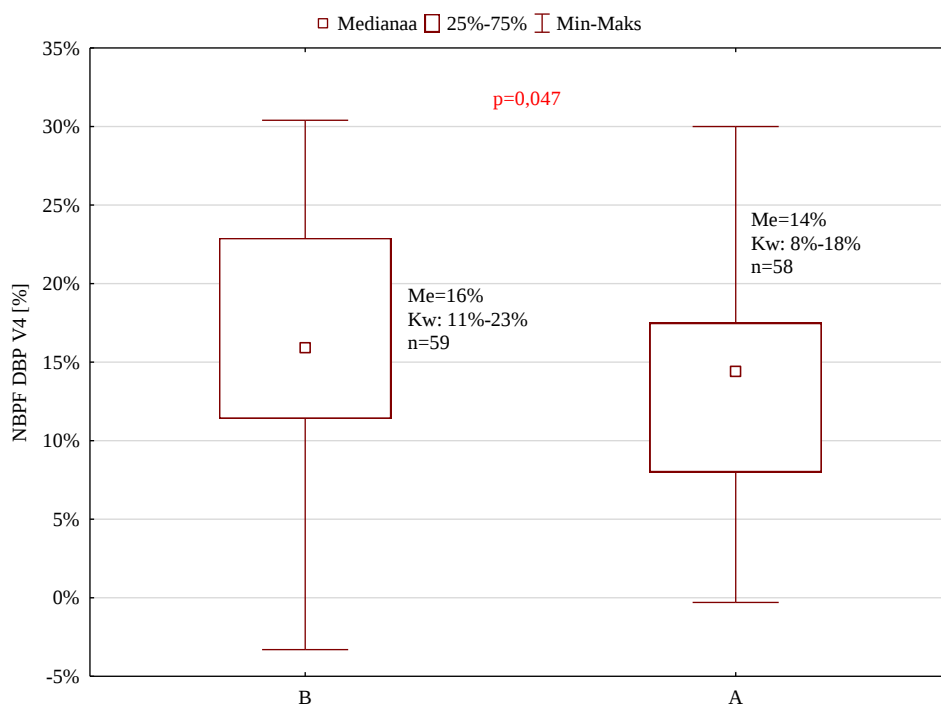


Rycina 12. Rozkład wartości średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)

Natomiast u pacjentów z zawałem STEMI i NSTEMI bez wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego obserwowano niższe wartości w poziomie zarówno NBPF SBP ($p = 0,032$), jak i NBPF DBP ($p = 0,047$) na wizycie 4. Poniżej wykresy obrazujące te zmienne w analizowanych grupach (Rycina 13. i 14.)



Rycina 13. Rozkład wartości wskaźnika nocnego spadku skurczowego ciśnienia tętniczego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)



Rycina 14. Rozkład wartości wskaźnika nocnego spadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego (B) oraz z wywiadem nadciśnienia (A)

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach pozostałych analizowanych parametrów: ($p > 0,05$).

Podsumowując, powyższe analizy oceniają wpływ wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego na wartości parametrów 24-godzinnego ABPM u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI. U pacjentów z wywiadem nadciśnienia tętniczego obserwowano wyższe wartości parametrów 24-godzinnego ABPM niż u pacjentów bez wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego.

5.7. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. w badanej populacji na podstawie badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia lub nie złożonego zdarzenia końcowego

Tabela 15. Wyniki frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na wizycie 2. i 4. w badanej grupie pacjentów

Parametr [% $\pm$ SD*]	Podgrupa	COE nie	n	COE tak	n	p-wartość
LVEF V2	Ia	50 $\pm$ 9	25	38 $\pm$ 11	5	0,065
LVEF V2	Ib	45 $\pm$ 10	20	36 $\pm$ 13	10	0,067
LVEF V4	Ib	51 $\pm$ 7	20	43 $\pm$ 14	9	NS
LVEF V4	IIa	55 $\pm$ 05	22	51 $\pm$ 6	7	NS
LVEF V2	IIb	49 $\pm$ 10	26	50 $\pm$ 14	4	NS
LVEF V4	IIb	52 $\pm$ 8	26	50 $\pm$ 14	4	NS

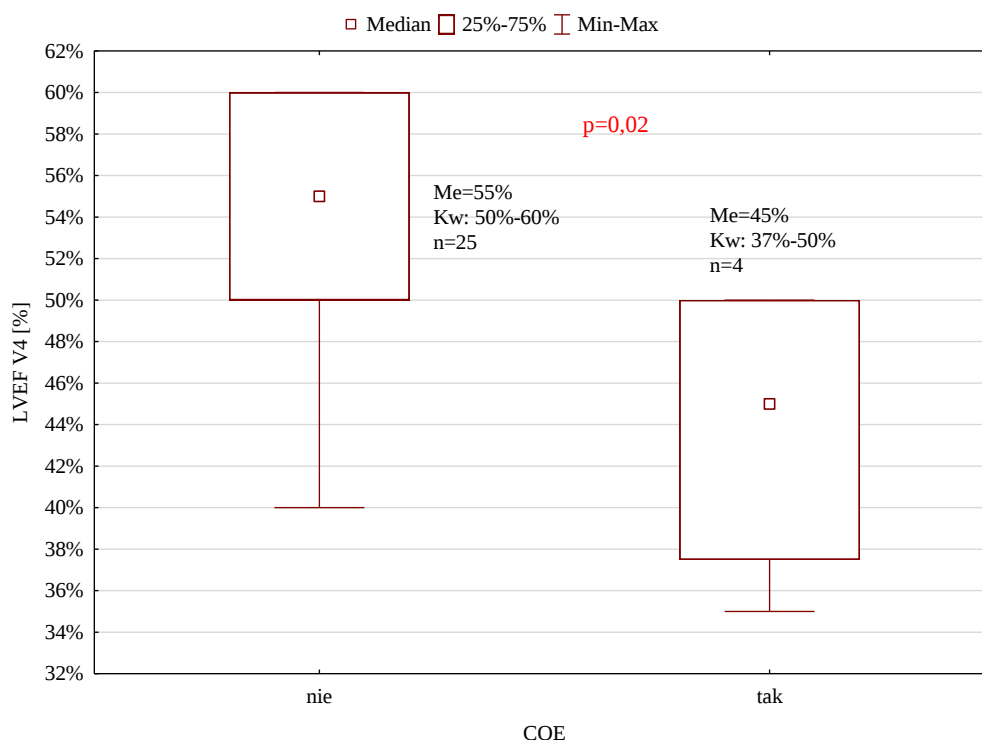
V2 – wizyta 2. (5. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

NS – brak istotnych różnic między grupami,

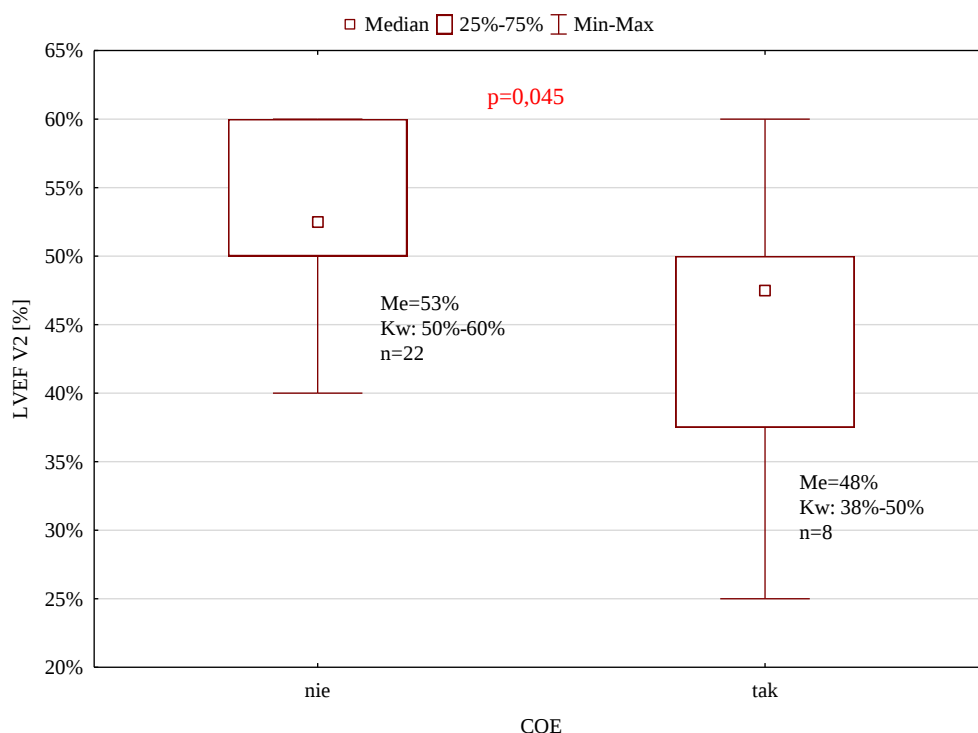
*SD – odchylenie standardowe

Stwierdzono istotne różnice w podgrupie Ia (zawał serca STEMI z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym) w wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 4. po dwunastu miesiącach badania między pacjentami z COE i bez COE ($p < 0,05$), wartości niższe obserwowano u pacjentów z COE. Rycina 15. przedstawia graficzną interpretację danych w analizowanych grupach.



Rycina 15. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na wizycie 4. u pacjentów z podgrupy Ia (zawał serca STEMI z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym) w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego

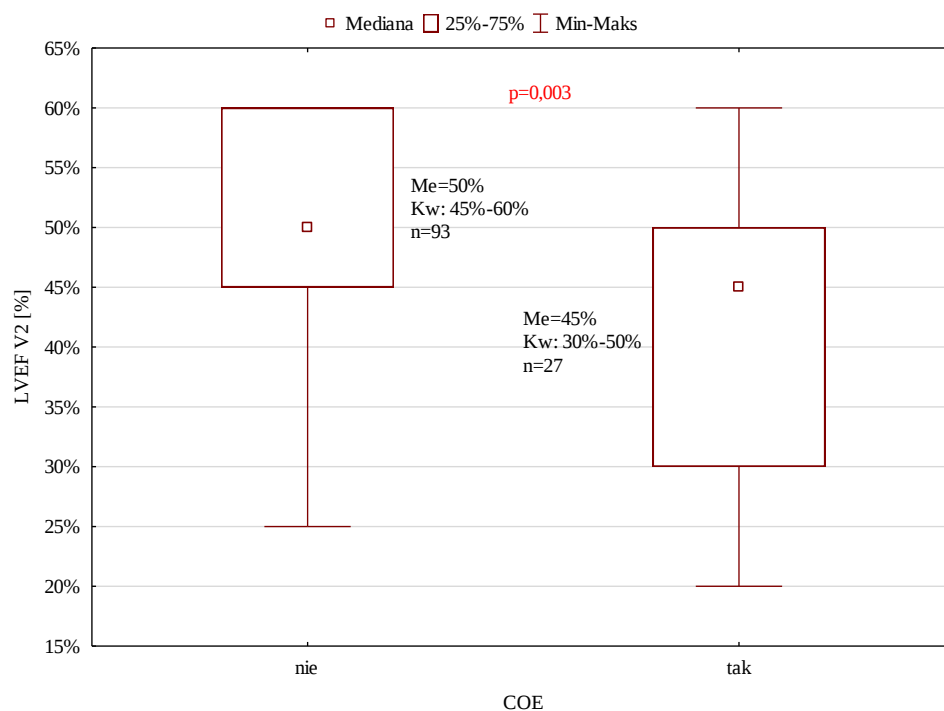
Podobnie, istotne różnice wykazano w wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. między pacjentami z COE i bez COE w grupie IIa (zawał serca NSTEMI z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym), wartości niższe występowały u pacjentów z COE; ilustruje to Rycina 16.



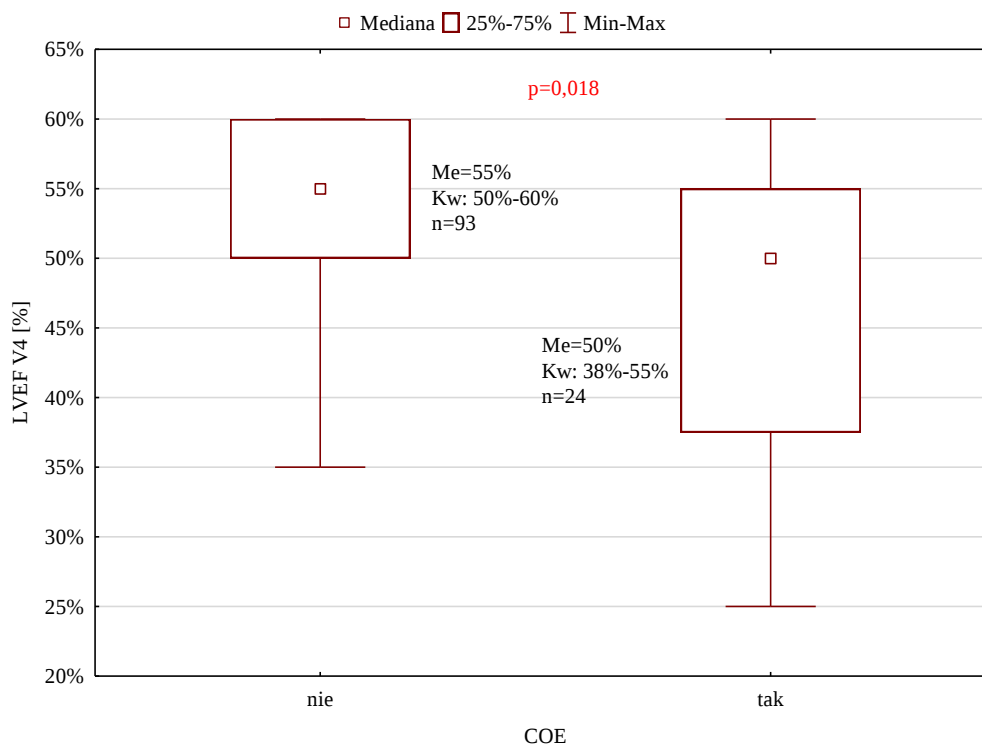
Rycina 16. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na wizycie 2. u pacjentów z podgrupy IIa (zawał serca NSTEMI z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym) w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego

Dla wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. w podgrupach Ia i Ib otrzymano p-wartość na granicy istotności statystycznej, która wynosiła odpowiednio 0,065 oraz 0,067. Analiza porównawcza wykazała jedynie trendy sugerujące możliwe różnice. Wartość frakcji wyrzutowej lewej komory była niższa w grupie, w której wystąpiły zdarzenia końcowe (Tabela 15). Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach LVEF w pozostałych analizowanych podgrupach ($p > 0,05$, Tabela 15.).

Dodatkowo, istotne różnice w wartościach LVEF na wizycie 2. i 4. stwierdzono między pacjentami z COE i bez COE. Niższe wartości występowały u osób ze zdarzeniami końcowymi (Rycina 17. i 18.).



Rycina 17. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na wizycie 2. u pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego



Rycina 18. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na wizycie 4. u pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego

Analiza wartości LVEF w dwóch kategoriach: jako wartość nieprawidłowa (mniejsze lub równe 50%) i wartość w normie (wyższe niż 50%) nie potwierdziła korelacji między wystąpieniem COE a wartościami LVEF u badanych chorych ($p > 0,05$). Nie stwierdzono korelacji między tymi zmiennymi na wizycie 2., choć p-wartość jest bliska granicy istotności 0,05 (Tabela 16.). Nie wykazano korelacji między wartościami LVEF a wystąpieniem COE ($p > 0,05$) na wizycie 2. w grupie IIa, jak w przypadku danych ilościowych (Tabela 16.). W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy statystycznej tabel kontyngencji wymiaru 2 x 2 z wartościami LVEF w dwóch kategoriach: jako wartość nieprawidłowa i wartość w normie (większe niż 50%) oraz jego związek z wystąpieniem COE. Wyznaczono także wartości współczynników kontyngencji C-Pearsona w celu zbadania siły związku pomiędzy tymi dwoma cechami mierzonymi na skali nominalnej.

Tabela 16. Badanie zależności między występowaniem COE a wartościami LVEF (norma/wartość nieprawidłowa) w wybranych grupach pacjentów

Zmienne: LVEF / COE	p-wartość	Współczynnik C-Pearsona	Interpretacja	Wniosek
Wszyscy na wizycie 2 (n=120)	0,051	0,18	p>0,05 na granicy istotności	Brak korelacji między nieprawidłowym LVEF a występowaniem COE
Grupa IIa na wizycie 2 (n=30)	0,099	0,32		

Następnie ponownie dokonano analizy wartości LVEF w dwóch kategoriach, gdzie wartość w normie była tylko dla wyników wyższych bądź równych 40%, a wartość nieprawidłowa dla wyników mniejszych niż 40%. Analiza statystyczna potwierdziła korelację między wystąpieniem COE, a nieprawidłowymi wartościami LVEF w całej badanej grupie na wizycie 2. i 4. oraz LVEF na wizycie 2. w grupie Ia ($p < 0,05$, Tabela 17). Dla analizy wyników LVEF na wizycie 4. w podgrupie Ib oraz wyników LVEF na wizycie 2. w podgrupie IIa uzyskano p-wartości niewiele większe od zadanego poziomu istotności 0,05; zatem warto na nie także zwrócić uwagę. Podsumowując, uzasadnione jest stwierdzenie, że częściej nieprawidłowe wartości LVEF (wyniki mniejsze niż 40%) obserwowano wśród pacjentów z COE niż w grupie osób bez COE. W poniższej Tabeli 17. zaprezentowano wyniki analizy statystycznej tabel kontyngencji z wartościami LVEF w dwóch kategoriach: jako wartość nieprawidłowa (poniżej 40%) i wartość w normie oraz jego związek z wystąpieniem COE. Wyznaczono także wartości współczynników kontyngencji C-Pearsona w celu zbadania siły związku pomiędzy tymi dwoma cechami mierzonymi na skali nominalnej.

Tabela 17. Badanie zależności między występowaniem COE a wartościami LVEF (norma/wartość nieprawidłowa) w badanych grupach pacjentów

Zmienne: LVEF/COE	p-wartość	Współczynnik C-Pearsona	Interpretacja	Wniosek
Wszyscy na wizycie 2 (n=120)	<0,001	0,31	p<0,05	Istnieje średnia korelacja między nieprawidłowym LVEF a występowaniem COE
Wszyscy na wizycie 4 (n=117)	<0,001	0,38		
Podgrupa Ia na wizycie 2 (n=30)	0,041	0,41		
Podgrupa Ib na wizycie 4 (n=29)	0,053	0,51	p>0,05 na granicy istotności	Brak korelacji między nieprawidłowym LVEF a występowaniem COE
Podgrupa IIa na wizycie 2 (n=30)	0,064	0,41		

5.8. Występowanie cukrzycy w grupie pacjentów z COE i bez COE

Analizę zależności między występowaniem cukrzycy a wystąpieniem złożonego zdarzenia końcowego w badanej grupie pacjentów przedstawia poniższa Tabela 18.

Tabela 18. Występowanie cukrzycy w grupie pacjentów z COE i bez COE

Zmienne, p=0,045	COE (ZZK) nie n=93	COE (ZZK) tak n=27
Cukrzyca TAK	13	9

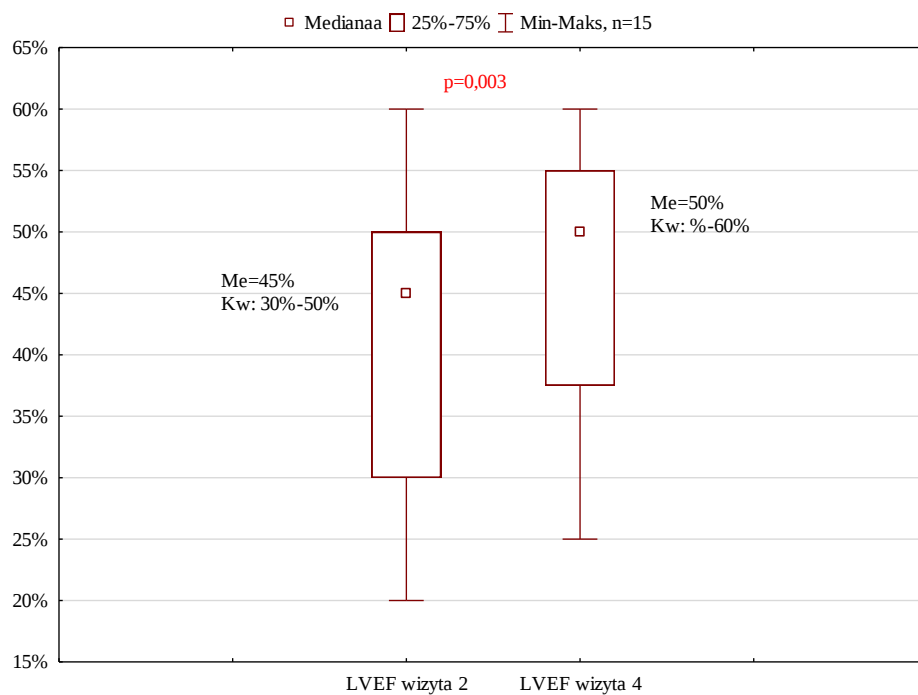
n=22		
Cukrzyca NIE n=98	80	18

Wykazano istotną korelację ($p < 0,05$) między obecnością cukrzycy typu 2. a wystąpieniem złożonego zdarzenia końcowego; u pacjentów z cukrzycą rozpoznawano je częściej ($p < 0,05$, Tabela 18.). Liczba chorych z cukrzycą w grupie bez COE ($n = 13$; 13,9%) różniła się istotnie od liczby pacjentów z cukrzycą w grupie z COE ($n = 9$; 33,3%).

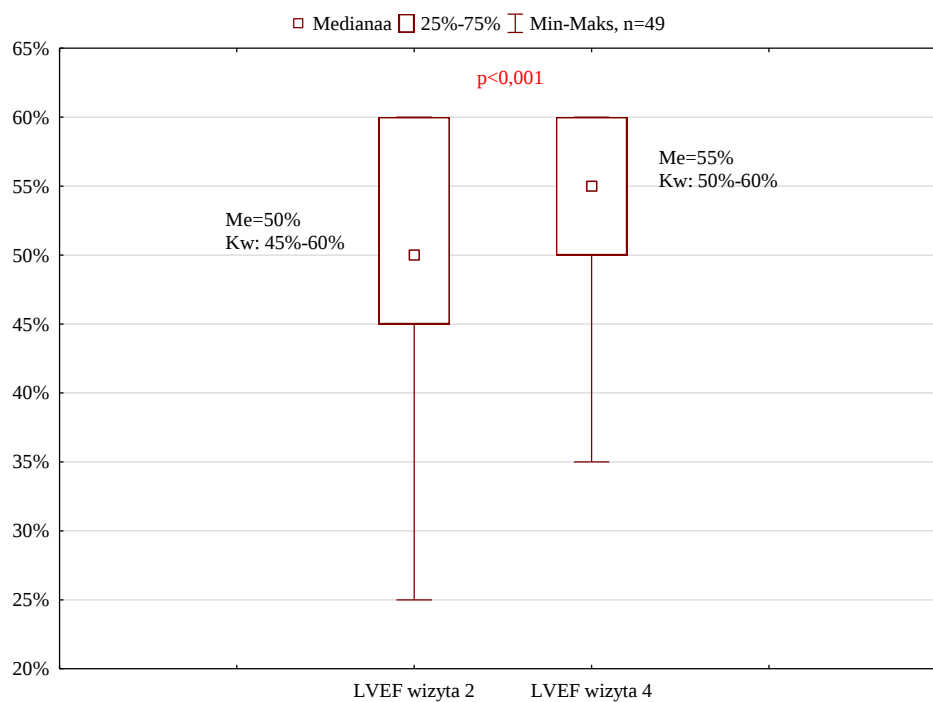
Powyższa analiza danych w kategoriach na skali nominalnej (COE tak/COE nie oraz cukrzyca tak/cukrzyca nie) wskazuje na związek między występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI. Wyznaczono także wartość współczynnika C-Pearsona w celu zbadania siły związku pomiędzy tymi dwoma cechami zmierzonymi na skali nominalnej. Ta zależność jest słaba i wynosi 0,21.

5.9. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. w badanej populacji na podstawie badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia złożonego zdarzenia końcowego (COE) i występowania cukrzycy typu 2

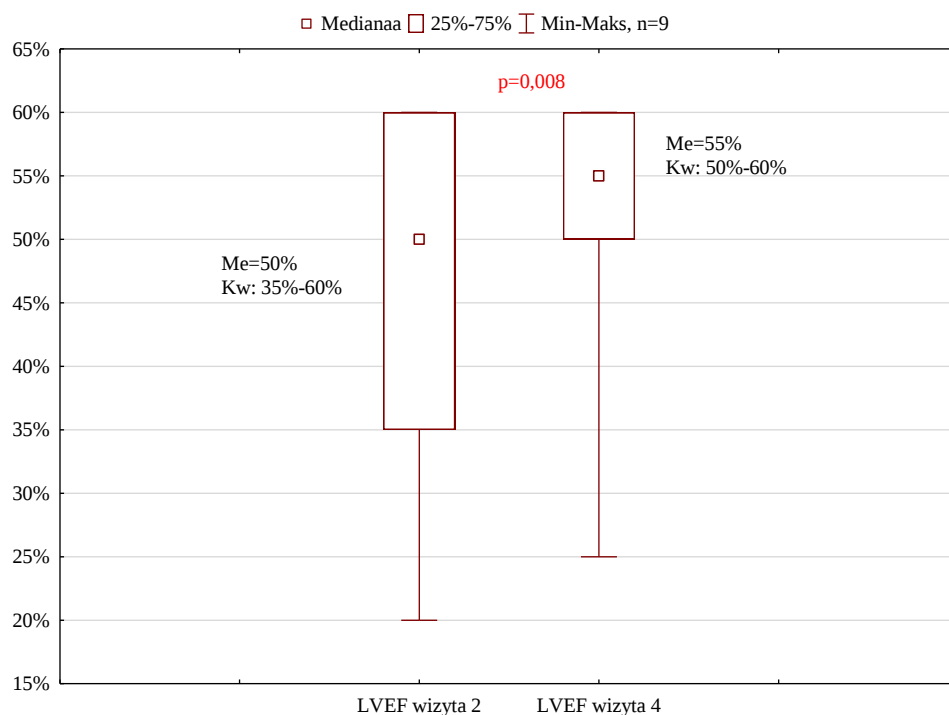
Wykazano istotne różnice w wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory między wizytą 2. i 4. we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów: pacjenci ze zdarzeniami końcowymi, pacjenci bez zdarzeń końcowych, osoby z cukrzycą, osoby bez cukrzycy, pacjenci z cukrzycą, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe ($p < 0,05$) poza podgrupą chorych z cukrzycą, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe ($p > 0,05$). Wartości frakcji wyrzutowej lewej komory po 12 miesiącach były wyższe w porównaniu do wartości zmierzonych na wizycie 2. Poniżej wykresy „ramka-wąsy” obrazujące wartości LVEF na wizycie 2. i 4. dla analizowanych podgrup, gdzie wykazano istotne różnice między badanymi momentami ($p < 0,05$).



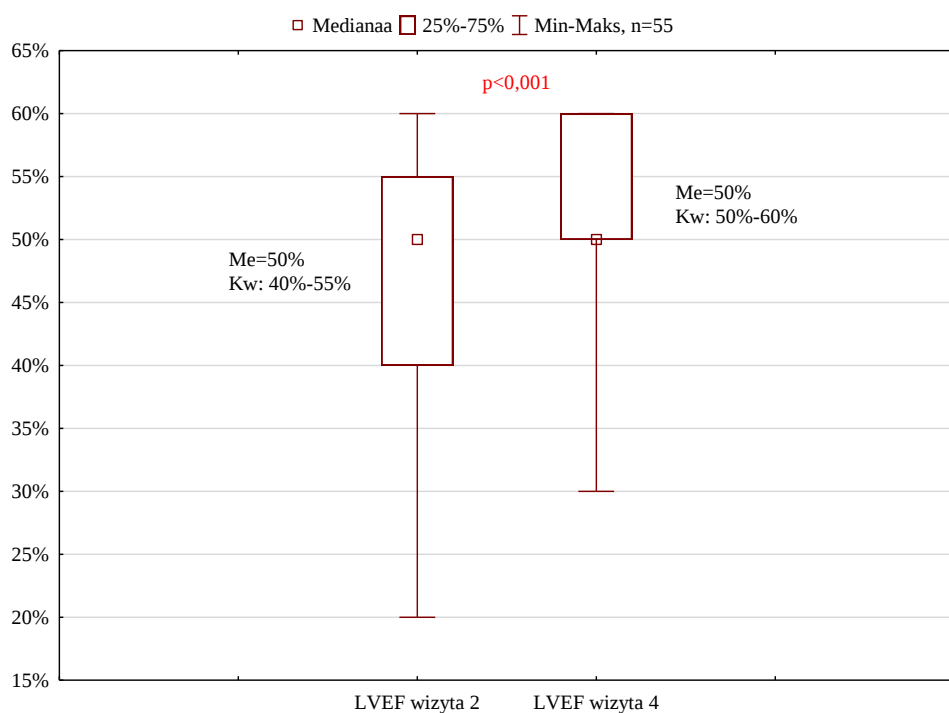
Rycina 19. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. dla pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe



Rycina 20. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. dla pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe



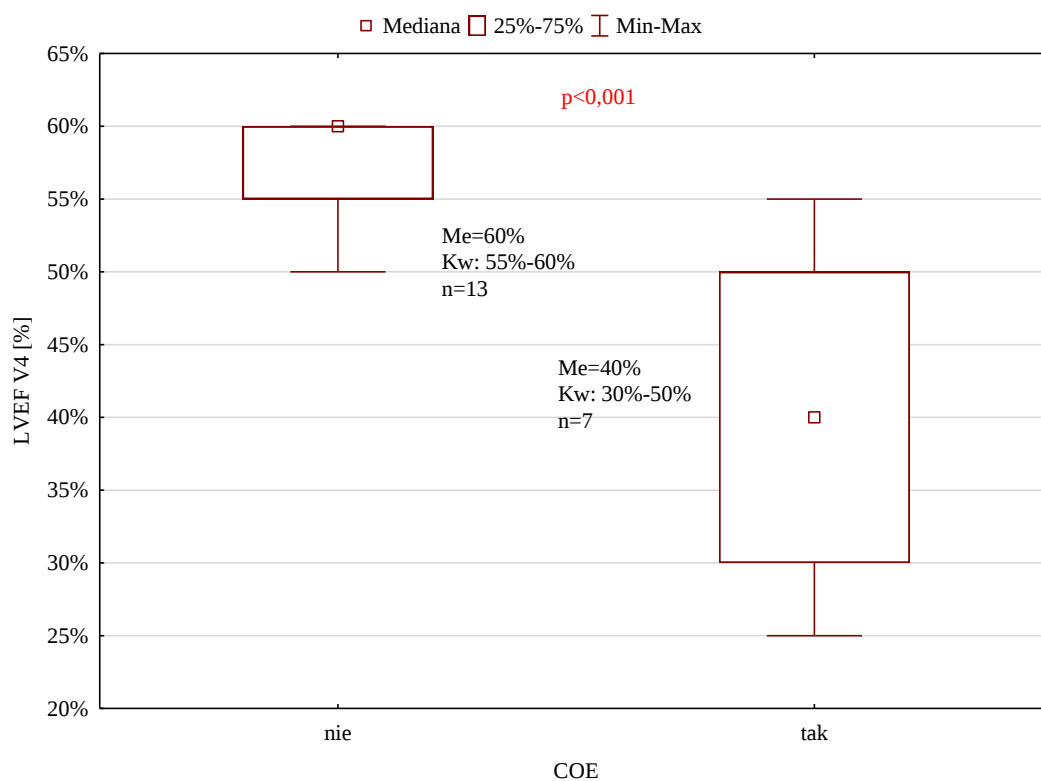
Rycina 21. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. dla pacjentów z cukrzycą



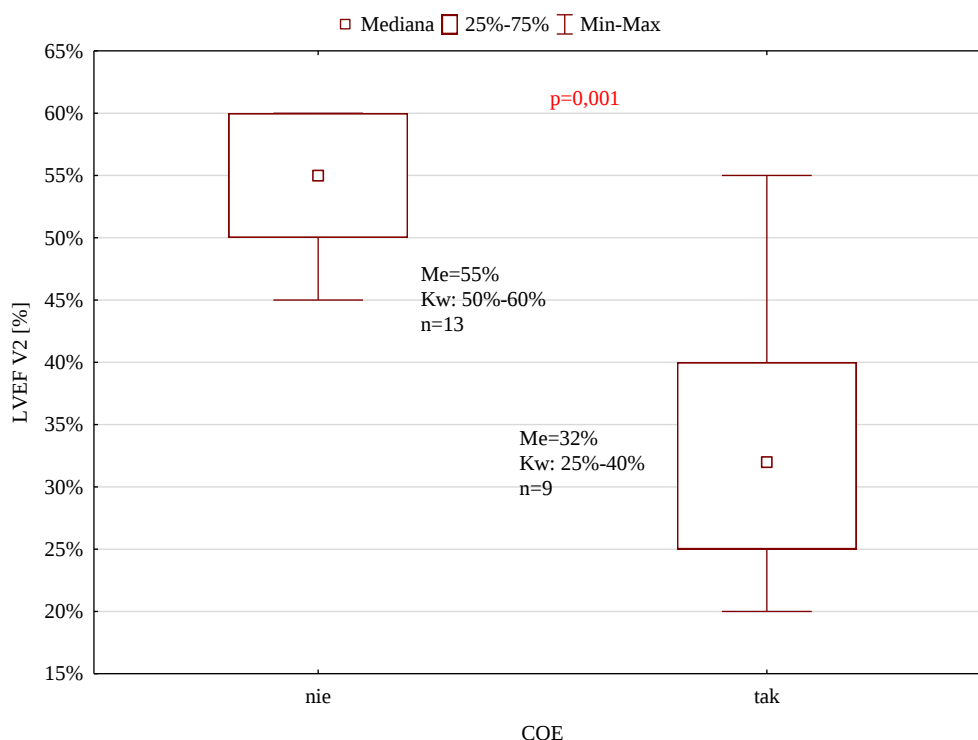
Rycina 22. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. i 4. dla pacjentów bez cukrzycy

Stwierdzono istotne różnice w wartościach LVEF u pacjentów z cukrzycą na wizycie 2. ($p = 0,001$) i 4. ($p < 0,001$) między grupą z COE i bez COE. Wartości niższe

występowały w grupie osób, u których zaobserwowano zdarzenia końcowe. Graficzną interpretację analizowanych danych przedstawiono na Rycinie 23. i 24. W grupie pacjentów bez cukrzycy nie wykazano istotnych różnic w wartościach LVEF między osobami z COE i bez COE, zarówno na wizycie 2., jak i 4.



Rycina 23. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 4. dla pacjentów z cukrzycą w zależności od wystąpienia lub nie COE



Rycina 24. Rozkład wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. dla pacjentów z cukrzycą w zależności od wystąpienia lub nie COE

Analiza statystyczna wyników pacjentów z cukrzycą wykazała istnienie korelacji między wystąpieniem COE a nieprawidłowymi wartościami LVEF na wizycie 2. i 4. ($p < 0,05$, Tabela 19.), zarówno dla zdefiniowanej normy LVEF dla wartości wyższych bądź równych 40% oraz w przypadku określania normy dla LVEF jako wartości wyższych niż 50%. Analiza tych tabel kontyngencji pokazuje, że częściej nieprawidłowe wartości LVEF obserwowano wśród pacjentów z COE niż w grupie bez COE.

Tabela 19. Badanie zależności między występowaniem COE a wartościami LVEF (norma/wartość nieprawidłowa) w grupie pacjentów z cukrzycą na wizycie 2. i 4.

Zmienne: LVEF / COE u cukrzyków	p-wartość	Współczynnik C-Pearsona	Interpretacja	Wniosek
LVEF wizyta 2 - 40 (n=22)	0,001	0,59	p<0,05	Istnieje średnia korelacja między nieprawidłowym LVEF a występowaniem COE
LVEF wizyta 4 - 40 (n=20)	0,031	0,50		
LVEF wizyta 2 - 50 (n=22)	0,031	0,45		
LVEF wizyta 4 - 50 (n=20)	0,017	0,52		

5.10. Wyniki badania ABPM w badanej populacji na wizycie 1. i 4. w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

Wyniki ABPM u pacjentów z cukrzycą i bez współistniejącej cukrzycy przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Wyniki ABPM w grupie pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy

Parametr [± SD]	Cukrzyca NIE n=98	Cukrzyca TAK n=22	p-wartość
SBP 24 V1 [mmHg]	121,3±14,1	126,3±13,3	NS
DBP 24 V1 [mmHg]	71,1±9,2	69,7±7,1	NS
SBP d V1 [mmHg]	123,6±14,1	129,0±13,8	NS
DBP d V1 [mmHg]	73,0±9,6	71,6±8,0	NS
SBP n V1 [mmHg]	113,8±17,1	119,1±14,5	NS
DBP n V1 [mmHg]	65,9±10,1	65,2±7,5	NS
SD DBP V1 [mmHg]	10,3±2,9	10,4±2,0	NS

NBPF SBP V1 [%]	8,0±7,0	8,0±7,0	NS
NBPF DBP V1 [%]	10,0±8,0	8,0±7,0	NS
DBP 24 V4 [mmHg]	73,1±9,6	73,3±10,1	NS
DBP d V4 [mmHg]	76,7±10,4	77,1±10,8	NS
SBP n V4 [mmHg]	118,3±17,0	126,1±14,0	0,058
DBP n V4 [mmHg]	65,0±9,6	64,4±9,0	NS
SD SBP V4 [mmHg]	16,0±3,1	15,4±3,0	NS
SD DBP V4 [mmHg]	12,5±2,7	15,4±3,0	NS
NBPF SBP V4 [%]	13,0±20,0	10,0±4,5	NS
NBPF DBP V4 [%]	15,0±7,0	16±7,0	NS

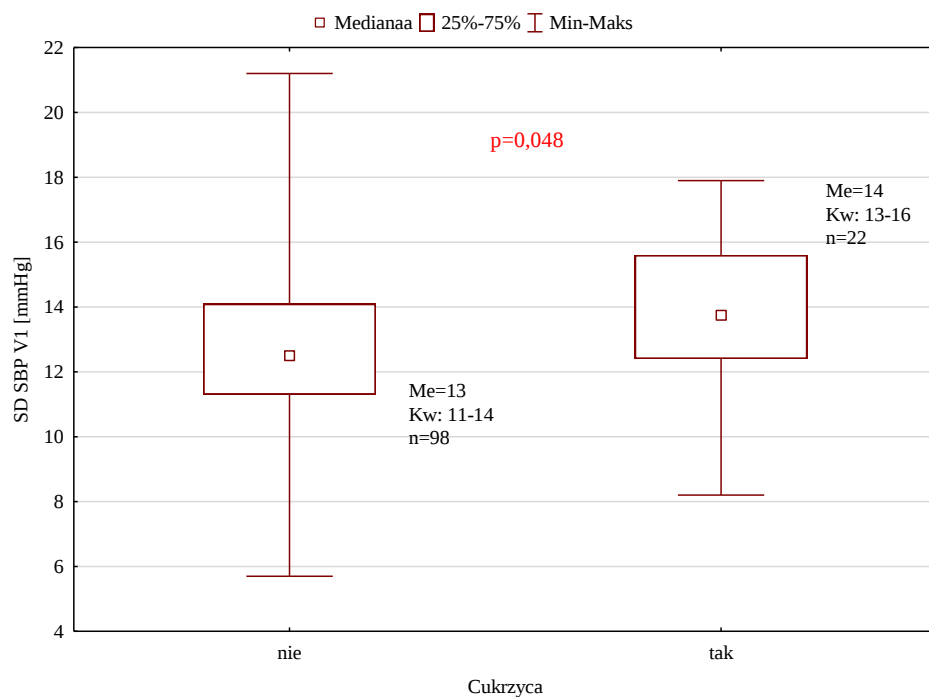
V1 – wizyta 1. (2 – 3. doba),

V4 – wizyta 4. (po 12 miesiącach),

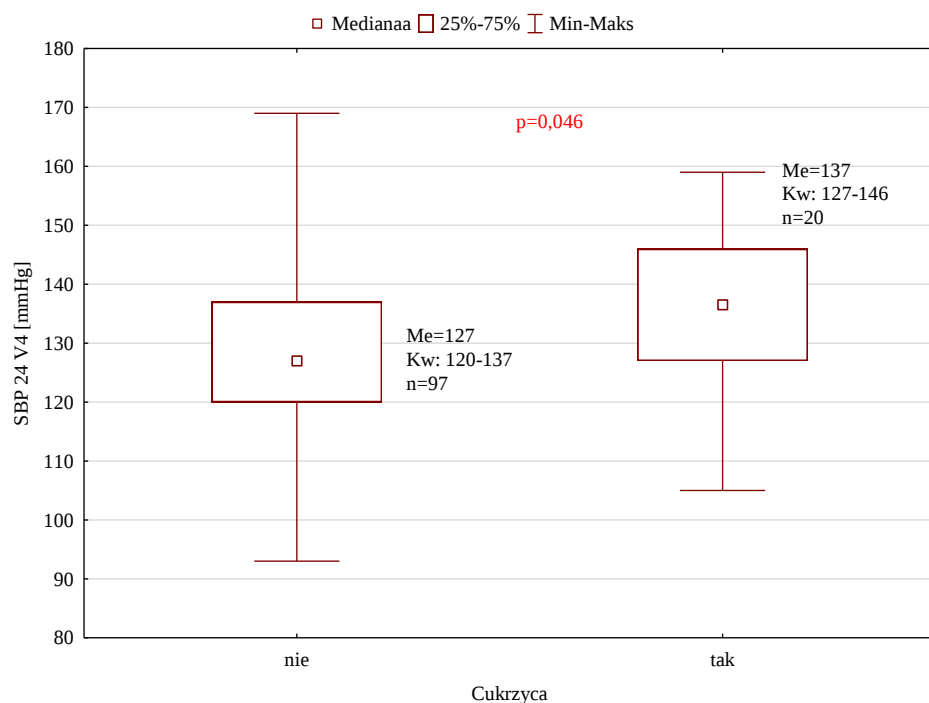
NS – brak istotnych różnic między grupami,

*SD - odchylenie standardowe

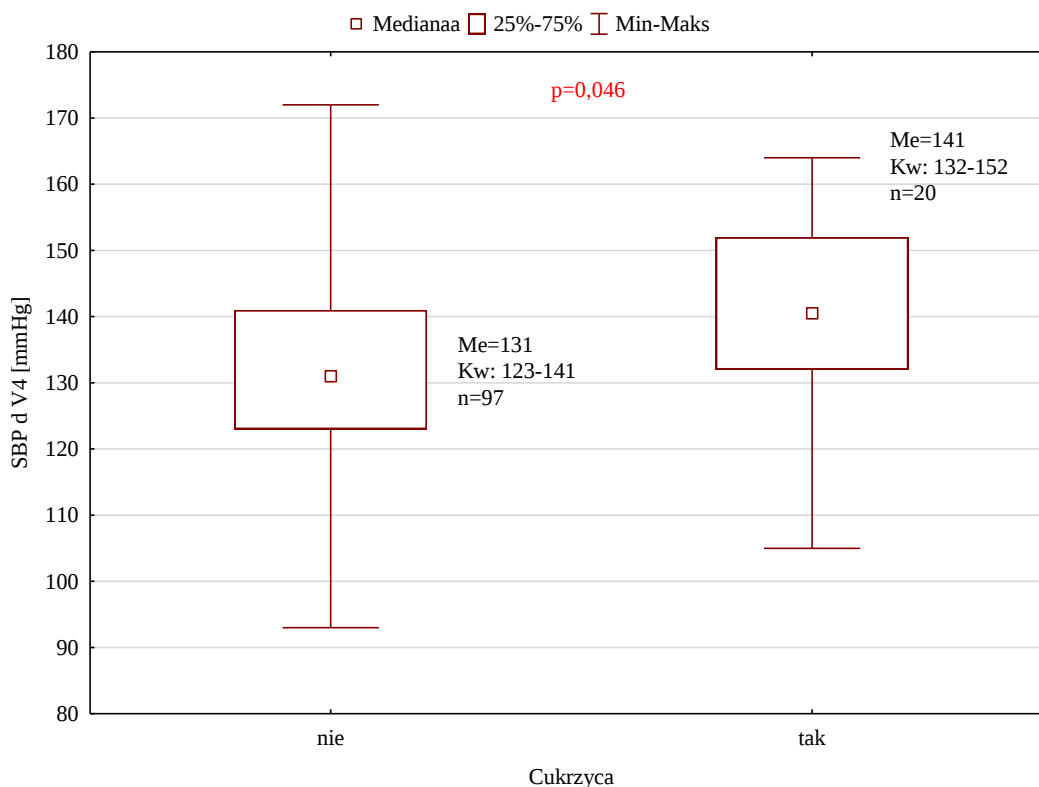
Wykazano istotną różnicę w wartościach ciśnień między osobami z cukrzycą a osobami bez cukrzycy. U chorych z cukrzycą stwierdzono wyższe wartości w zakresie następujących parametrów: odchylenie standardowe SBP na wizycie 1. ($p = 0,048$), (Rycina 25), średnie dobowe ciśnienie skurczowe ($p = 0,046$) i średnie dzienne ciśnienie skurczowe ($p = 0,046$) na wizycie 4. (Rycina 26 i 27).



Rycina 25. Rozkład wartości odchylenia standardowego w zakresie ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 26. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



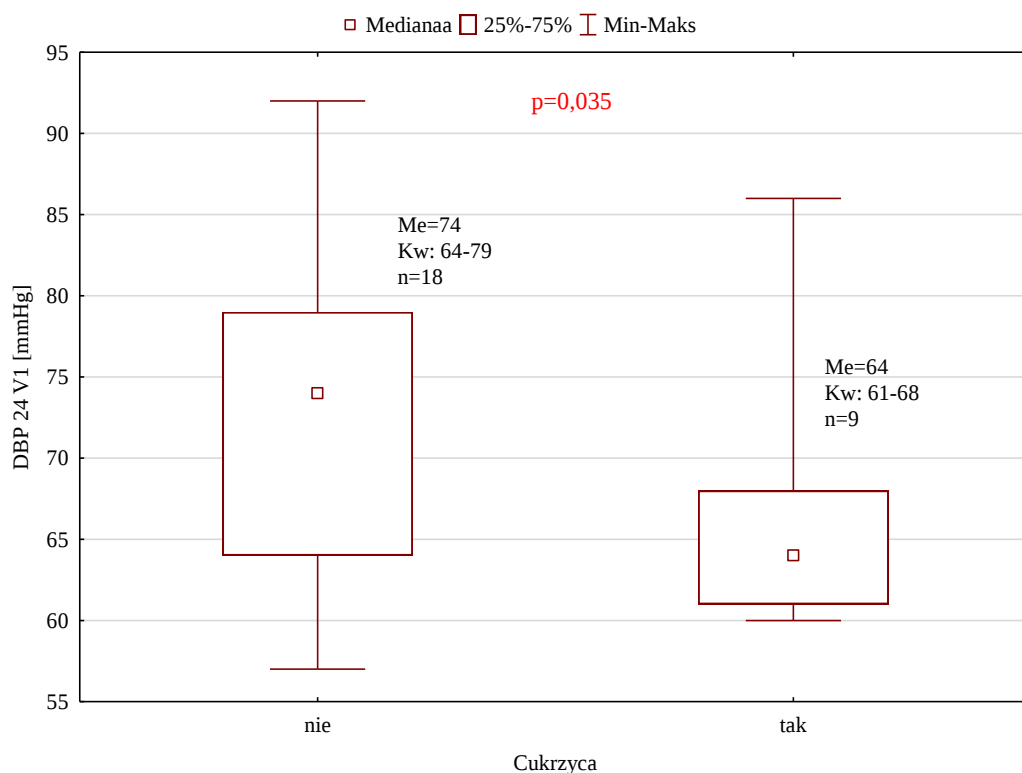
Rycina 27. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

U pacjentów z cukrzycą, zaobserwowano wyższe wartości dla parametru średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 4., ale nie uzyskano istotności statystycznej ($p = 0,058$). Pozostałe parametry ABPM nie różniły się znacząco w analizowanych grupach ($p > 0,05$, Tabela 20.).

Podsumowując, powyższe analizy oceniły wpływ występowania cukrzycy na wartości parametrów 24-godzinnego ABPM u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z cukrzycą częściej występowały nieprawidłowe wartości tych parametrów.

5.11. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe (COE) w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

Rycina 28. przedstawia rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia rozkurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2. Wartości te różniły się istotnie między grupami ($p < 0,05$), niższe były u pacjentów z cukrzycą.

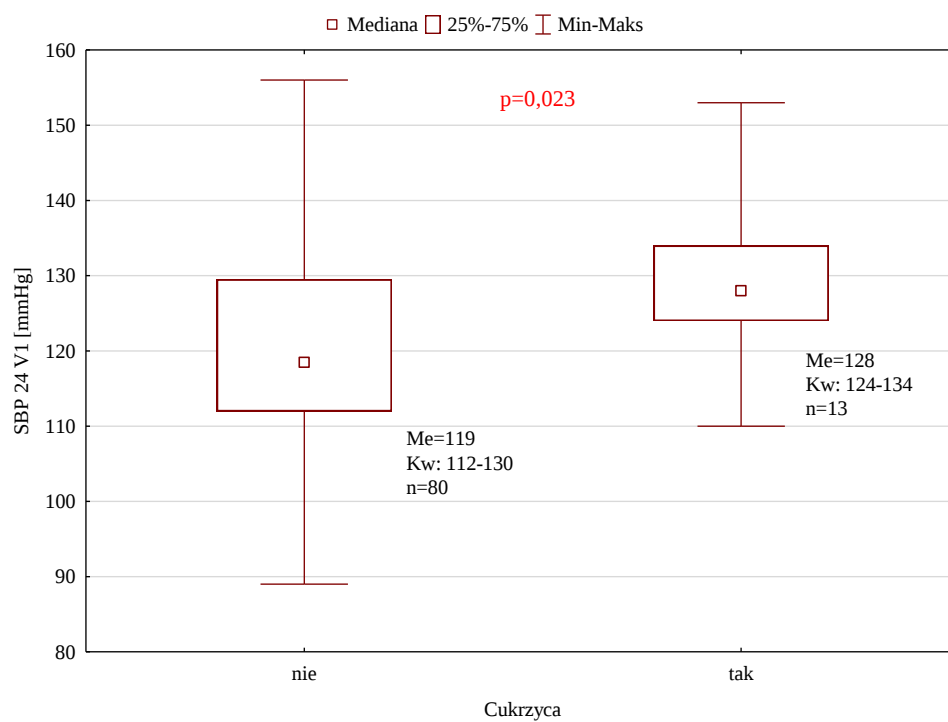


Rycina 28. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia rozkurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

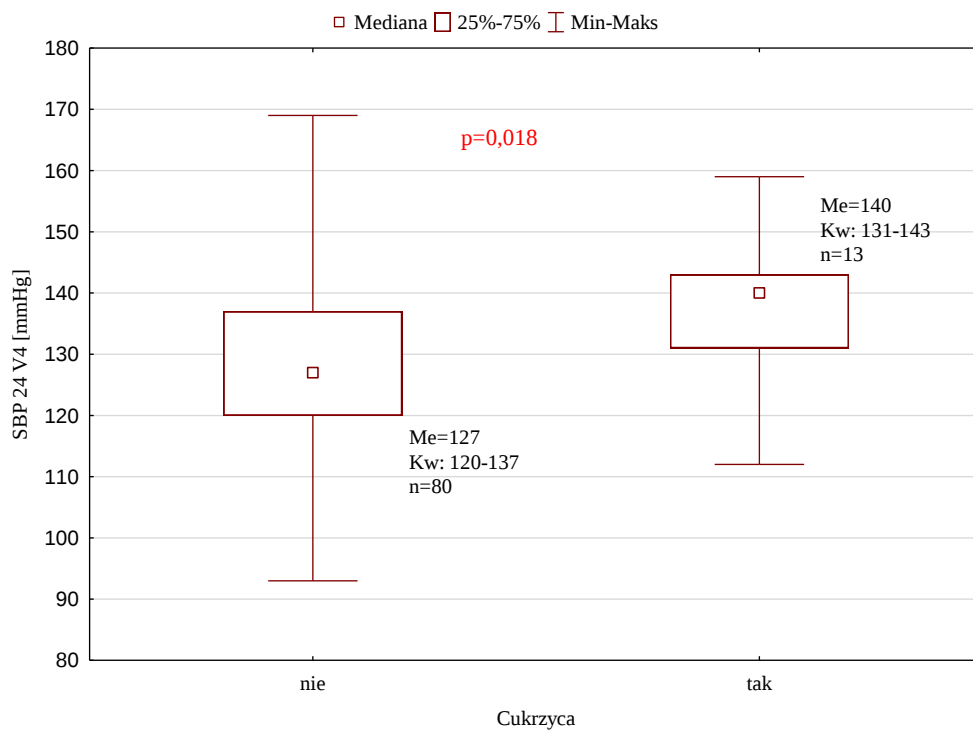
U pacjentów z cukrzycą zaobserwowano niższe wartości dla parametru średniego dziennego ciśnienia rozkurczowego na wizycie 1, ale nie uzyskano istotności statystycznej ($p = 0,053$). Wartości pozostałych parametrów nie różniły się istotnie między badanymi grupami ($p > 0,05$).

5.12. Wyniki ABPM na wizycie 1 i 4 w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

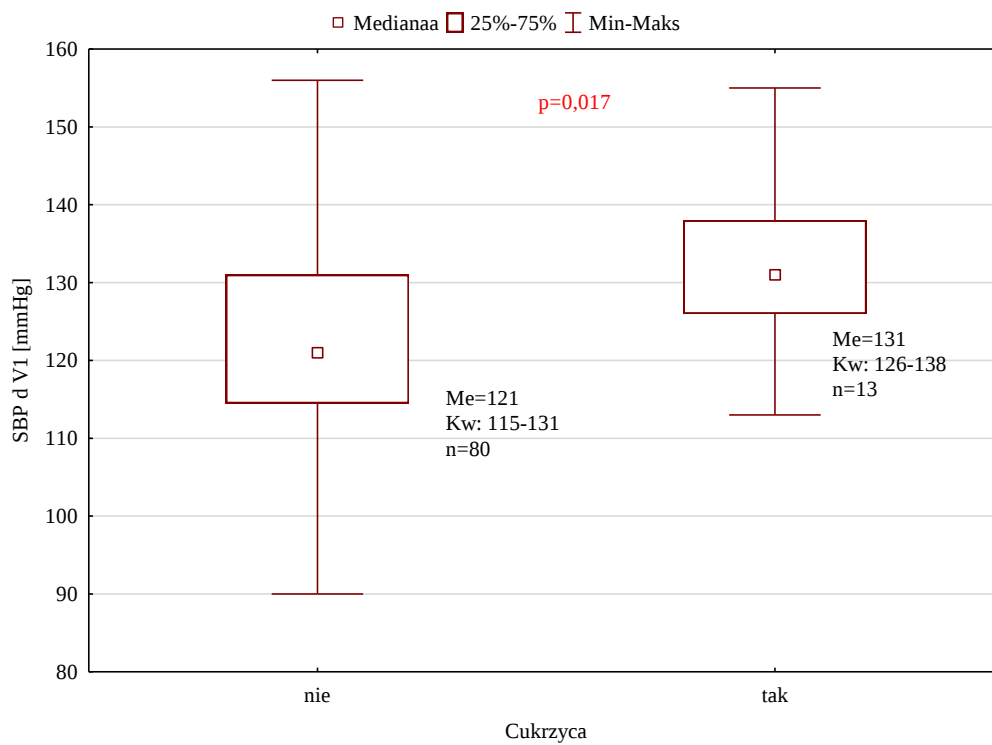
Pacjenci z cukrzycą, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe, istotnie różnili się od pacjentów bez cukrzycy w zakresie wartości: SBP 24 ($p = 0,023$) i SBP d ($p = 0,017$) na wizycie 1. oraz SBP 24 ($p = 0,018$), SBP d ($p = 0,015$) i SBP n ($p = 0,038$) na wizycie 4. Wartości tych parametrów były u nich wyższe w porównaniu do u osób bez cukrzycy. Poniżej prezentowane są wykresy „ramka-wąsy” dla tych zmiennych w analizowanych grupach (Rycina 29., 30., 31., 32., 33.).



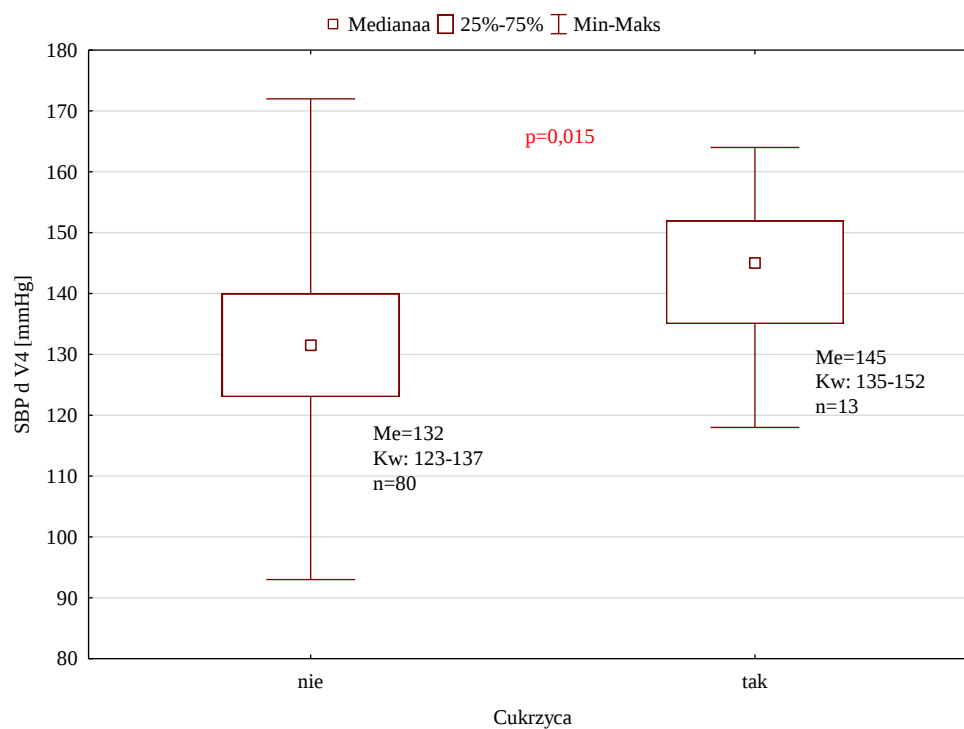
Rycina 29. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



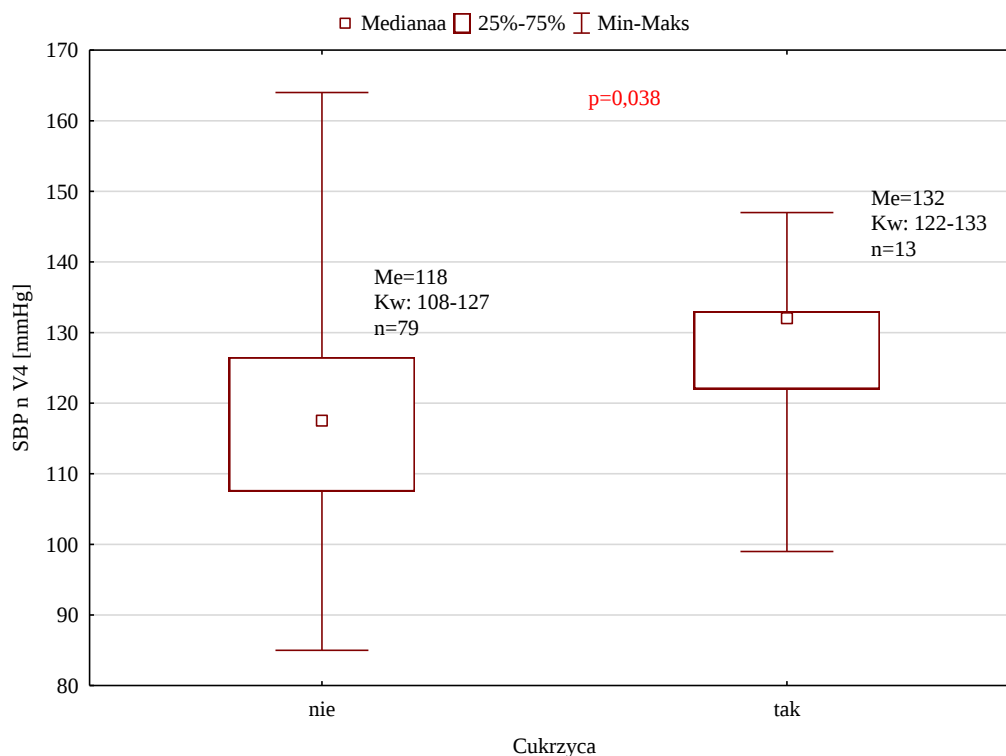
Rycina 30. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 31. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia skurczowego na wizycie 1. w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 32. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 33. Rozkład wartości średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

W tej grupie pacjentów warto także zwrócić uwagę na wartości średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 1., gdzie $p = 0,079$ była bliska granicy istotności.

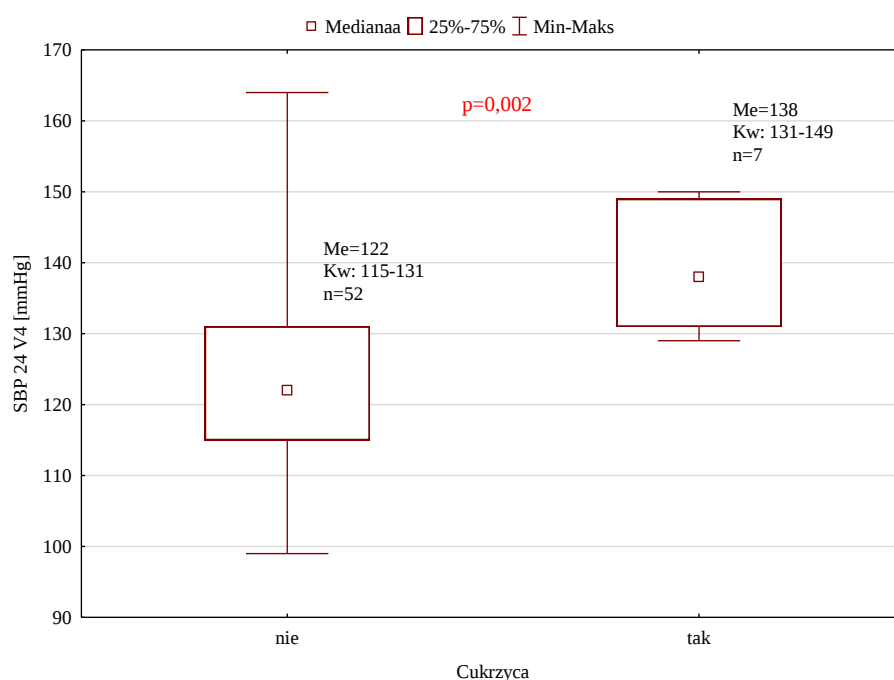
Wartości pozostałych parametrów: DBP 24, DBP d, DBP n, SD SBP, SD DBP, NBPf SBP, NBPf DBP na wizycie 1. oraz DBP 24, DBP d, DBP n, SD SBP, SD DBP, NBPf SBP, NBPf DBP na wizycie ostatniej nie różniły się istotnie między badanymi grupami ($p > 0,05$).

5.13. Wyniki ABPM na wizycie 1 i 4 w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz wywiadem nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

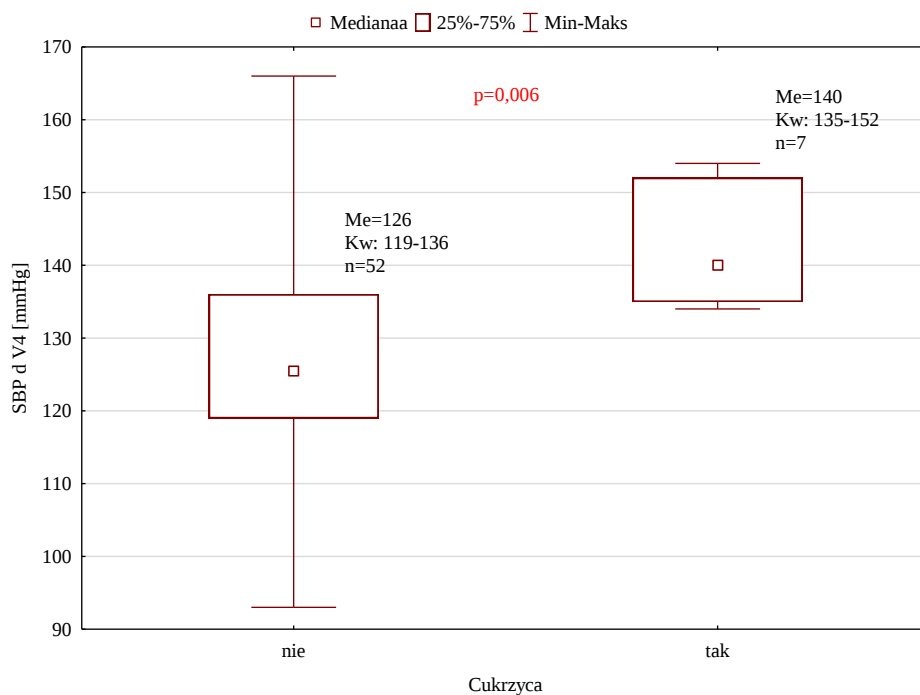
Nie wykazano istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów między pacjentami z współistniejącą cukrzycą i bez cukrzycy ($p > 0,05$).

5.14. Wyniki ABPM na wizycie 1. i 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

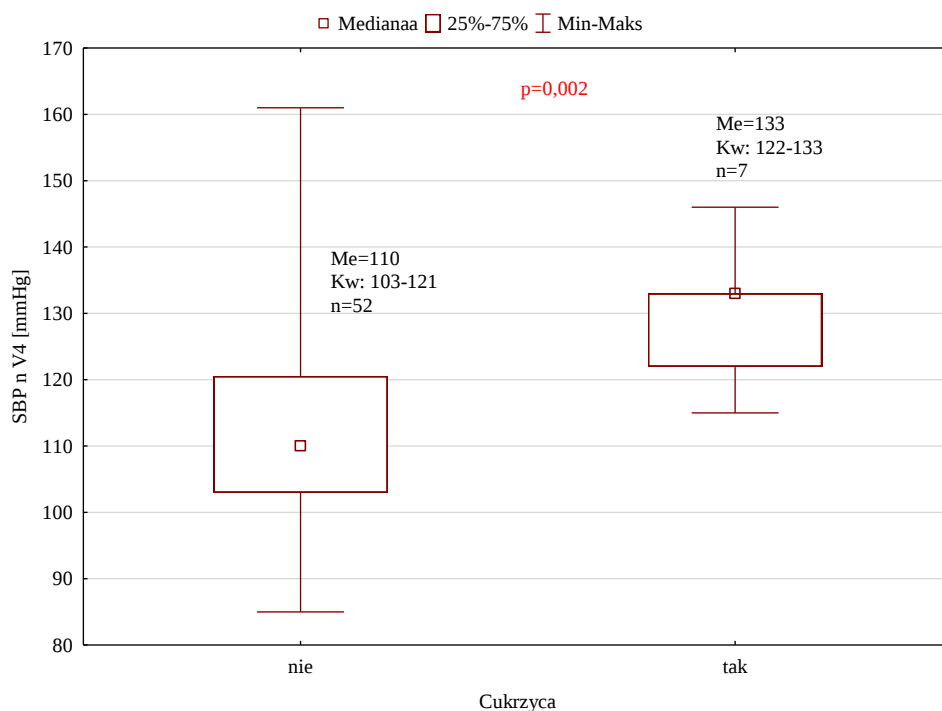
Wykazano istotną różnicę w wartościach następujących parametrów: SBP 24 ($p = 0,002$), SBP d ($p = 0,006$) oraz SBP n ($p = 0,002$) na wizycie 4. między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy. Wyższe wartości stwierdzono u chorych z cukrzycą. Poniżej graficzna prezentacja analizowanych zmiennych w grupie pacjentów z cukrzycą i u pacjentów bez cukrzycy (Rycina 34., 35. i 36.).



Rycina 34. Rozkład wartości średniego dobowego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 35. Rozkład wartości średniego dziennego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2



Rycina 36. Rozkład wartości średniego nocnego ciśnienia skurczowego na wizycie 4. w grupie pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego w zależności od występowania lub nie cukrzycy typu 2

Wartości pozostałych parametrów: SBP 24, DBP 24, SBP d, DBP d, SBP n, DBP n, SD SBP, SD DBP, NBPF SBP, NBPF DBP na wizycie 1. oraz DBP 24, DBP d, DBP n, SD SBP, SD DBP, NBPF SBP, NBPF DBP na wizycie ostatniej nie różniły się istotnie w analizowanych grupach pacjentów ($p > 0,05$).

6. Omówienie wyników i dyskusja

Przedmiotem niniejszej dysertacji była ocena wpływu parametrów 24-godzinnego badania ABPM na dwunastomiesięczne rokowanie u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od współwystępowania lub nie nadciśnienia tętniczego. Badaniem objęto 120 osób z zawałem serca, z których połowa miała wcześniejszą historię nadciśnienia tętniczego. W czasie pobytu w szpitalu chorym wykonywano trzykrotny pomiar BP, ABPM oraz badanie echokardiograficzne serca, a ponowna ocena następowała po dwunastu miesiącach obserwacji. W porównaniu do rejestrów ogólnopolskich liczba mężczyzn włączonych do badania była nieco wyższa. W rejestrze AMI – PL 2009–2012 odsetek mężczyzn stanowił 62% populacji, a według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w 2019 roku mężczyźni stanowili 64% wszystkich osób z MI (19,110). Wiek pacjentów objętych badaniem był nieco niższy niż dane ogólnopolskie i wynosił odpowiednio dla kobiet i mężczyzn 62 vs 74 lata oraz 58 vs 63 lata (110). Ponad połowa badanej populacji paliła papierosy, a najczęściej występującymi chorobami współistniejącymi były: hiperlipidemia stwierdzona u prawie dwóch trzecich badanych osób oraz cukrzyca typu 2. i łagodne upośledzenie funkcji nerek rozpoznawane odpowiednio w jednej piątej i jednej dziesiątej przypadków. Ilość palaczy objętych badaniem była zatem zgodna z innymi danymi, które szacują ich odsetek u osób z zawałem serca na 31% do 68%, pacjentów z hiperlipidemią było więcej, a chorych z cukrzycą nieco mniej niż w innych badaniach, które szacują ich występowanie na odpowiednio 28–47,5% i 22,4–37% [182–184]. W trakcie rocznej obserwacji złożone zdarzenie końcowe wystąpiło u 27 pacjentów, w tym 3 osoby zmarły. Analiza danych uzyskanych w trakcie rocznej obserwacji nie wykazała zależności między wystąpieniem COE a wcześniejszym wywiadem nadciśnienia tętniczego, chociaż u pacjentów z współistniejącym AH zaobserwowałem wyższe wartości parametrów 24-godzinnego ABPM niż u pacjentów bez wcześniej rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. W moim badaniu wykazałem, że liczba pacjentów z COE wśród osób z rozpoznaną cukrzycą różniła się istotnie od liczby pacjentów z COE w grupie bez cukrzycy. Analiza danych w kategoriach na skali nominalnej wskazała na istnienie korelacji między występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI. U chorych z cukrzycą częściej także występowały nieprawidłowe wartości parametrów 24-godzinnego ABPM.

6.1. Porównanie częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz nadciśnieniem tętniczym i u osób w porównywalnym wieku bez wywiadu nadciśnienia tętniczego

W badaniach, które wykonałem, złożony punkt końcowy wystąpił u 27 pacjentów. Najczęściej zaobserwowanym COE była nieplanowana interwencja naczyniowa – PTCA/CABG, której poddano 10% badanej populacji. Najpoważniejsze zdarzenie końcowe – zgon, wystąpił u 2,5% badanej populacji. Wśród pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz wcześniejszym wywiadem nadciśnienia tętniczego COE wystąpiło u ponad jednej piątej z nich; wśród osób z zawałem, ale bez wcześniejszej historii AH nieznacznie więcej, bo u 23,3% z nich. Nie znaleziono istotnej zależności między wystąpieniem złożonego zdarzenia końcowego a obecnością nadciśnienia tętniczego w wywiadzie. Również liczba osób z COE w podgrupie pacjentów z zawałem serca STEMI i rozpoznany wcześniej AH (16,7%) nie różniła się istotnie od liczby osób z COE w podgrupie bez wywiadu nadciśnienia tętniczego (33,3%). Analogicznie, wśród pacjentów z zawałem serca NSTEMI także nie zaobserwowałem istotnych różnic w występowaniu COE w zależności od obecności lub nie nadciśnienia tętniczego (26,7% vs 13,3%).

Chciałbym podkreślić, że tylko w nielicznych badaniach oceniano wpływ wcześniej rozpoznanego AH na rokowanie u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W piśmiennictwie częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród pacjentów z zawałem serca STEMI szacuje się na 30–40%, a zawałem serca NSTEMI na 70% [185–186]. Niektóre badania, inaczej niż wyniki mojej pracy, wykazały większe ryzyko sercowo-naczyniowe i gorsze rokowanie u pacjentów z wcześniejszą historią AH. Analiza retrospektywna badania GISSI – 2, które objęło ponad 11 tysięcy pacjentów z STEMI leczonych trombolizą, z których ponad 3,3 tysiąca miała wywiad nadciśnienia tętniczego udowodniła, że obecność nadciśnienia tętniczego pogarsza krótko – i długoterminowe rokowanie. W tej populacji pacjentów zaobserwowano także większą częstość występowania lewokomorowej niewydolności krążenia i nawrotowych incydentów niedokrwienych [187]. Również Dumaine zaobserwował zależności między nadciśnieniem tętniczym a gorszym rokowaniem u pacjentów z zawałem serca, jego obecność w wywiadzie wiązała się z większym ryzykiem wystąpienia złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego zarówno w obserwacji 30 – dniowej (OR = 1,61), jak i 1 – rocznej (OR = 1,54). Zależność ta

występowała niezależnie od innych czynników. Istotne korelacje stwierdzono również oddzielnie dla ryzyka śmierci, MI, nawracającego niedokrwienia i dużych krwawień [188]. Według Lingmana, u osób z ACS poddanych rewaskularyzacji, AH wykazuje istotną korelację z gorszym rokowaniem w porównaniu do cukrzycy (HR = 1,18); kombinacja tych dwóch chorób wykazuje związek znacznie silniejszy (HR = 2,10), częściej też w koronarografii stwierdza się chorobę wielonaczyniową [189]. U pacjentów z zawałem serca STEMI i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym leczonych PCI z implantacją stentów DES zaobserwowano po zabiegu zmniejszenie przepływu do TIMI 0–2 (skorygowany OR = 1,22), a w obserwacji trzyletniej zwiększoną śmiertelność (skorygowany OR = 1,24) i częstość ponownych MI (skorygowany OR = 1,31) [190]. Jednak w innym badaniu, które objęło 830 osób z zawałem serca STEMI poddanych PCI nie wykazano istotnych różnic w przepływie TIMI i rozległości zawału serca między pacjentami z AH i bez AH {12,5% (4,1–23,8%) vs 12,8% (4,3%–24,7%)} [191]. Badanie to, jak i inne doniesienia o neutralnym lub wręcz protekcyjnym wpływie wcześniej rozpoznanego AH na przebieg zawału i jego rokowanie odległe pozostają w zgodzie z wynikami mojego badania. Lazzeri nie znalazł istotnej korelacji między rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego a śmiertelnością wewnątrzszpitalną i odległą u pacjentów z zawałem serca STEMI leczonym inwazyjnie [192]. Podobnie, takich zależności zarówno w zawałe serca STEMI, jak i NSTEMI nie stwierdził również Cecchi [193]. Udowodniono nawet, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i zawałem serca w porównaniu do pacjentów z prawidłowym BP istotnie rzadziej mają wstrząs kardiogeny (4,0% vs 11,6%); blok przedsionkowo-komorowy (4,9% vs 7,4%), migotanie komór (2,2% vs 3,7%) i pęknięcie ściany serca (0,1% vs 0,9%). Abrignani podaje również, że hypertonicy mają również mniejszą śmiertelność odległą i to niezależnie od umiejscowienia zawału [194]. Podobne wnioski wynikają z analizy danych ze szwajcarskiego rejestru ostrych zawałów serca. Pacjenci z wywiadem nadciśnienia tętniczego po skorygowaniu o inne czynniki ryzyka mają lepsze wczesne rokowanie (OR = 0,82; 95% CI: 0,73–0,93; p = 0,02). Jednak, według autorów nadciśnienie tętnicze nie można uznać za niezależny czynnik prognostyczny jednorocznej śmiertelności [195].

6.2. Ocena częstości występowania złożonego zdarzenia końcowego u osób z zawałem serca STEMI i NSTEMI i współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym w zależności od wartości BP i parametrów badania 24-godzinnego ABPM oraz korelacje pomiędzy ich nieprawidłowymi wartościami a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI

W badanej przeze mnie grupie tylko wśród pacjentów z zawałem serca NSTEMI bez rozpoznanego wcześniej AH (podgrupa IIb) wykazałem istotne różnice w wartościach BP. Pacjenci, u których wystąpiło COE mieli niższe wartości BP na wizycie 1. (przy przyjęciu do szpitala) niż pacjenci bez COE ($p = 0,034$). Średnia wartość SBP dla pacjentów z COE wyniosła 116,8 mm Hg, dla pacjentów bez COE 137,6 mm Hg. Dla wartości BP na wizycie 4. (na końcu badania) w podgrupie IIa nie wykazałem istotnych różnic ($p > 0,05$), ale p -wartość była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,069$). Wartość BP była niższa w grupie bez COE. W pozostałych sytuacjach nie stwierdziłem istotnych różnic w wartościach BP między pacjentami, u których wystąpiło lub nie COE. Analiza wartości BP przeprowadzona w dwóch kategoriach, jako wartość nieprawidłowa (wynik większy bądź równy 140 mm Hg) oraz wartość w normie (wynik poniżej 140 mm Hg) nie potwierdziła istnienia korelacji między wystąpieniem COE a nieprawidłowym wynikiem BP na wizycie 1. i wizycie 4., poza podgrupą IIa na wizycie 4., gdzie uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej ($p = 0,066$; współczynnik C-Pearsona = 0,35).

Chociaż w podgrupie IIb nie wykazano korelacji między nieprawidłowymi wartościami BP na wizycie 1. a wystąpieniem COE, stwierdzono jednak na niej istotnie niższe wartości BP w grupie osób, u których wystąpił punkt końcowy w porównaniu do tych, u których go nie zaobserwowano. Wyniki te są zgodne z wnioskami z innych badań [171,196]. Shloma i współpracownicy wykazali, że u pacjentów z ACS istnieje odwrotna zależność między SBP przy przyjęciu i incydentami sercowo-naczyniowymi. Niskie SBP jest związane z gorszym wczesnym i późnym rokowaniem, rokowanie to jest gorsze niż dla bardzo wysokiego SBP [171]. W badaniu Rotha pacjenci z ostrym zawałem serca i prawidłowym SBP zdefiniowanym jako 121–140 mm Hg mieli najgorsze rokowanie. Wartości BP zarówno wyższe, jak i niższe wiązały się ze zmniejszeniem względnego ryzyka śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych o 70%. Najlepsze rokowanie dotyczyło chorych z SBP wyższym niż 160 mm Hg. Natomiast w przypadku ciśnienia rozkurczowego śmiertelność ogólna

i z przyczyn sercowo-naczyniowych była wyższa przy DBP poniżej 60 mm Hg. [196]. Odmienne wnioski przyniosła analiza badaczy chińskich, którzy oceniali częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z zawałem serca NSTEMI bez wcześniejszego wywiadu AH w zależności od wartości SBP przy przyjęciu do szpitala. Najwyższy MACCE (11,0%, $p = 0,035$) i wskaźnik śmiertelności (2,6%, $p = 0,026$) wystąpił w grupie z wartościami SBP powyżej 140/90 mm Hg. Autorzy uważają, że podwyższone BP przy przyjęciu u pacjentów z NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia powoduje gorsze rokowanie [170]. Zastanawiano się również czy typ zawału ma wpływ na wartość prognostyczną BP przy przyjęciu do szpitala. Analiza danych z rejestrów i badań pokazuje, że nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic [197–198]. Z jednej strony, Lee znalazł niezależną korelację między niższym SBP u pacjentów z NSTEMI a gorszym wczesnym rokowaniem. Dodatkowo, ta zależność nie miała związku z obecnością AH w wywiadzie [197]. Z drugiej, Park wykazał, że u pacjentów z STEMI śmiertelność szpitalna jest wyższa przy prawidłowych wartościach SBP w zakresie 100–139 mm Hg w porównaniu do wartości równych i wyższych 140 mm Hg. Nie znaleziono natomiast istotnych różnic między pacjentami z obu grup w rokowaniu odległym [198]. Udowodniono również, że niższe SBP i DBP w czasie hospitalizacji u osób z zawałem serca i dysfunkcją lewej komory wiąże się w 2-letniej obserwacji z wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn ogólnych i arytmicznych [199]. Uzyskane przeze mnie wyniki pozostają zatem w zgodności z powyższymi badaniami [171,196–197,199]. W mojej pracy nie znalazłem istotnych różnic w wartościach BP na kolejnych wizytach między pacjentami z i bez COE, choć należy zwrócić uwagę, że w podgrupie chorych po zawale serca NSTEMI i wywiadem nadciśnienia tętniczego, p -wartość była na granicy istotności. W grupie osób, u których wystąpiło COE, średnie SBP wyniosło 150,7 mm Hg, wśród pacjentów bez COE 140,9 mm Hg. Obserwowany trend jest zgodny z wynikami innych analiz [172,201–202]. W badaniu PROVE IT – TIMI 22, które objęło 4162 pacjentów z zawałem serca najmniejszą częstość incydentów CVD obserwowano w przedziale ciśnienia 130–140/80–90 mm Hg, średnio 136/85 mm Hg, przy wartościach BP zarówno wyższych, jak i niższych rokowanie było gorsze. Opisywana zależność przyjmuje kształt litery U, płaski przebieg krzywej odpowiada wartościom 110–130/70–90 mm Hg odpowiednio SBP i DBP. Szczególnie niekorzystne rokowanie charakteryzuje pacjentów z BP poniżej 110/70 mm Hg [172]. W obserwacjach 12 – miesięcznych najniższą roczną śmiertelność obserwowano przy wartościach SBP w zakresie 121–130 mm Hg (p dla trendu = 0,002) i przy DBP

71–80 mmHg (p dla trendu = 0,003). Zależność ta ma kształt litery J. Także częstość ponownych MI była najniższa przy takich zakresach SBP (p dla trendu = 0,023) i DBP (p dla trendu = 0,031) [200]. Jednocześnie, jak pokazuje zarówno badanie EUROASPIRE I, jak i II docelowe wartości BP w ciągu sześciu miesięcy od wypisu ze szpitala osiąga tylko połowa pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby wieńcowej [201–202].

W obrębie badanej przeze mnie populacji nie wykazano istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów ABPM między pacjentami z COE i bez COE poza odchyleniem standardowym wartości SBP na wizycie 1. w podgrupie Ia i IIa, odpowiednio z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz wywiadem nadciśnienia tętniczego. Wyższe wartości SD SBP zaobserwowano wśród pacjentów z COE, pacjenci, u których wystąpiły niekorzystne zdarzenia mieli większą zmienność SBP na wizycie 1. Średnie SD SBP w podgrupie Ia u pacjentów z COE wyniosło 16,5 mm Hg, a bez COE 12,9 mm Hg. W podgrupie IIa odpowiednio 15,5 mm Hg i 12,3 mm Hg. Analiza wartości ABPM przeprowadzona w dwóch kategoriach jako wartość nieprawidłowa i wartość w normie (w oparciu o medianę 15 mm Hg) potwierdziła korelację między wystąpieniem COE a nieprawidłowym wynikiem SD SBP na wizycie 1. w całej badanej grupie (p = 0,019; Współczynnik C-Pearsona 0,21) oraz w podgrupie IIa (p = 0,007; Współczynnik C-Pearsona 0,49). Nieprawidłowe wyniki częściej występowały wśród pacjentów z COE. Uzyskane przeze mnie wyniki są zgodne z danymi z wielu dostępnych badań przytoczonych poniżej. Już pod koniec ubiegłego wieku Frattola wykazała, że powikłania sercowo – naczyniowe AH mogą zależeć od zmienności ciśnienia tętniczego [203]. Także Verdecchia udowodnił, że większe wahania SBP tak w dzień, jak i w nocy, korelują z gorszym rokowaniem, chociaż stwierdził również, że niekorzystne znaczenie prognostyczne zwiększonej zmienności BP nie jest wykrywalne w analizie wieloczynnikowej [101]. W Obasama Study SD powyżej 18 mm Hg było związane z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym i stanowiło niezależny czynnik prognostyczny dla całej populacji [98]. SD zwiększa częstość incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od wartości BP [100]. Badania z ostatnich lat potwierdzają znaczenie zmienności BP jako jednego z czynników prognostycznych i rokowniczych. W badaniu opublikowanym w 2011 roku zwiększona, krótkotrwała zmienność BP u pacjentów z prawidłowymi wartościami BP oceniana w ABPM wiązała się z większą liczbą restenoz po przezskórnej interwencji wieńcowej [204]. Późniejsza, dokonana post hoc analiza badania COURAGE wykazała nieliniowy

związek pomiędzy zmiennością SBP a rokowaniem odległym. Pacjenci z większą zmiennością SBP częściej umierali w okresie obserwacji [205]. Tai po metaanalizie, która objęła 13 prospektywnych badań i ponad 77 tysięcy osób zauważył, że wzrost SD SBP o 1 mm Hg wykazuje dodatnią korelację z udarem mózgu (HR 1,02; 95% CI 1,01–1,03; $p < 0,001$), a zmienność SBP między kolejnymi wizytami jest predyktorem chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny. Wartość prognostyczna tego wskaźnika nie jest zależna od wieku pacjenta i średnich wartości SBP [206]. Także w badaniu VALUE większe odchylenie standardowe SD SBP wyliczane z wizyt z 6 miesięcy wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, wzrost SD SBP o 5 mm Hg korelował z 10% wzrostem ryzyka zgonu (HR 1,10; 95% CI 1,04–1,17; $p = 0,002$) [207].

Ostatnio pojawiły się doniesienia, że zmienność SBP oceniana w ABPM może mieć wpływ na rokowanie wewnątrzszpitalne pacjentów z zawałem serca. Badaniem objęto 200 pacjentów z STEMI i NSTEMI, których podzielono na grupy z małą i dużą zmiennością SBP w oparciu o medianę równą 9,45 mm Hg. Pacjenci z większą zmiennością BP mieli większe prawdopodobieństwo wystąpienia MACE w szpitalu niż pacjenci z mniejszymi wahaniami ciśnienia (47% vs 27%, $p = 0,003$). Korelację stwierdzono zarówno u pacjentów z wywiadem nadciśnienia tętniczego, jak i tych bez wcześniej rozpoznanego AH [208].

W moim badaniu nie zaobserwowałem istotnych różnic w średnich – dobowych, dziennych i nocnych – wartościach SBP i DBP między pacjentami z COE i bez COE, a także w żadnej z podgrup. Także wartości NBPF SBP i DBP nie różniły się istotnie w analizowanych podgrupach. Natomiast w piśmiennictwie w ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień pokazujących korzystny wpływ intensywnego leczenia AH z docelowymi niskimi wartościami BP. Szczególne, wręcz przełomowe znaczenie miało badanie SPRINT, w którym intensywna kontrola BP z docelowymi wartościami SBP poniżej 120 mm Hg wiązała się po 3,26 roku obserwacji z niższym o 25% występowaniem pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w porównaniu do standardowej kontroli z docelowymi wartościami SBP poniżej 140 mm Hg [153]. Pewne wątpliwości co do metodologii badania budzi zastosowanie nienadzorowanego pomiaru automatycznego, który zaniża osiągnięte wartości BP w stosunku do pomiarów w gabinecie lekarskim, podnoszono także zastrzeżenia co do doboru pacjentów, ich profilu ryzyka i stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [209–210]. Późniejsza metaanaliza potwierdziła wyniki badania SPRINT. Korzyści w postaci zmniejszenia

ilości zdarzeń sercowo-naczyniowych dawało nie tylko obniżenie podwyższonych wartości SBP do 130–139 mm Hg, ale także, jeśli obniżano SBP o 10 mm Hg przy wyjściowych wartościach poniżej 130 mm Hg. [139]. Również w metaanalizie Xie, która objęła 19 badań z udziałem 45000 osób zaobserwowano korzyści wynikające z intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu, ale bez wyraźnego wpływu na niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność całkowitą. Co ważne, udowodniono, że korzyści odnoszą również pacjenci, którzy mają wyjściowe BP poniżej 140 mm Hg [177]. W opublikowanej w 2017 roku metaanalizie, obejmującej 17 badań i ponad 55 tysięcy osób Bangalore wykazał, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym docelowe wartości SBP poniżej 130 mm Hg charakteryzuje optymalna równowaga pomiędzy skutecznością a bezpieczeństwem [211]. Natomiast, w opublikowanych niedawno wynikach rejestru CLARIFY podkreśla się, że SBP w przedziale 130–139 mm Hg w porównaniu do 120–129 mm Hg nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego w przeciwieństwie do DBP w zakresie 80–89 mm Hg w porównaniu do 70–79 mm Hg. Wyższe wartości DBP mają związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu [212].

6.3. Ocena zależności pomiędzy nieprawidłowymi wartościami LVEF a częstością występowania złożonego zdarzenia końcowego, rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym

Badania przeprowadzane przeze mnie wykazały istotne różnice w wartościach frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. między pacjentami z COE i bez COE w podgrupie IIa ($p = 0,045$), a także na wizycie 4. w podgrupie Ia, wartości niższe występowały u pacjentów z COE Dla wartości frakcji wyrzutowej lewej komory na wizycie 2. w podgrupach Ia i Ib otrzymano p -wartość na granicy istotności statystycznej, która wynosiła odpowiednio 0,065 oraz 0,067. Natomiast istotne różnice w wartościach LVEF na wizycie 2. i 4. stwierdzono między pacjentami z COE i bez COE, niższe wartości obserwowano u osób ze zdarzeniami klinicznymi. Jednak analiza wartości LVEF w dwóch kategoriach, jako wartości nieprawidłowej (mniejsze lub równe 50%) i wartości w normie (wyższe niż 50%) nie potwierdziła istotnej korelacji

między wystąpieniem COE a wartościami LVEF u badanych chorych. Nie stwierdzono zależności między tymi zmiennymi na wizycie 2., choć p-wartość była bliska granicy istotności. Nie wykazano również korelacji między wartościami LVEF a wystąpieniem AE na wizycie 2. w grupie IIa, jak w przypadku danych ilościowych. Po zmianie zakresów, gdzie za wartość w normie przyjęto wyniki wyższe bądź równe 40%, a za wartość nieprawidłową wyniki mniejsze niż 40%, analiza statystyczna potwierdziła korelację między wystąpieniem COE a nieprawidłowymi wartościami LVEF w całej badanej grupie na wizycie 2. ($p < 0,001$; współczynnik C-Pearsona 0,31) i 4. ($p < 0,001$; współczynnik C-Pearsona 0,38) oraz LVEF na wizycie 2. w grupie Ia ($p = 0,041$; współczynnik C-Pearsona 0,41)). Dla analizy wyników LVEF na wizycie 4. w podgrupie Ib oraz wyników LVEF na wizycie 2. w podgrupie IIa uzyskano p-wartość na granicy istotności, odpowiednio 0,053 i 0,064. Uzyskane w moim badaniu wyniki, potwierdzające istnienie korelacji między wystąpieniem COE a $LVEF < 40\%$, są zgodne z danymi z dostępnego piśmiennictwa przedstawionymi poniżej [213–214].

Zagadnienie związku między obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory a śmiertelnością u pacjentów po zawale serca było badane już od dawna. W wieloośrodkowym badaniu, które objęło w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku 866 pacjentów po MI, $LVEF < 40\%$ był niezależnym predyktorem śmiertelności [213]. Później Rouleau na podstawie analizy danych z badania Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) stwierdził, że współczynnik OR dla rocznej śmiertelności po zawale serca wyniósł 9,48 dla osób z $LVEF \leq 30\%$ w porównaniu do tych z $LVEF > 50\%$ i 2,94 dla pacjentów z $LVEF 30\text{--}40\%$. Natomiast ryzyko u chorych z $LVEF 40\text{--}50\%$ nie było istotnie większe [214]. Badania te dostarczają wielu dowodów wskazujących, że u pacjentów po zawale serca wartość LVEF wynosząca około 40% jest związana z gorszym rokowaniem. Również nowsze badania i rejestry potwierdzają te korelacje [215–218]. W badaniu ATRAMI, do którego włączono 1284 pacjentów po przebytym zawale serca, pacjenci z $LVEF 35\text{--}50\%$ w porównaniu do tych z $LVEF > 50\%$ mieli względne ryzyko śmierci z przyczyn sercowych na poziomie 2,5. Najgorsze rokowanie dotyczyło pacjentów z $LVEF < 35\%$, ich względne ryzyko śmierci sięgnęło wartości 7,3 [215]. Udowodniono, że LVEF jest silnym predyktorem zgonu z powodu arytmii. W randomizowanych badaniach, w których implantowano ICD w profilaktyce nagłej śmierci sercowej przy $LVEF \leq 30\%$ lub $\leq 35\%$, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora wiązało się z mniejszym ryzykiem zgonu niezależnie od etiologii niewydolności serca. Efekt terapii ICD dotyczy wyłącznie zgonów z przyczyn

arytmicznych, dlatego redukcję śmiertelności można wiązać ze zmniejszeniem się przypadków SCD [219–220]. Zwiększone ryzyko wystąpienia nagłej śmierci sercowej u pacjentów z upośledzoną LVEF zostało potwierdzone w wielu innych badaniach [221–223]. U pacjentów z STEMI, LVEF poniżej 50% wiąże się również z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w czasie hospitalizacji [224]. W rejestrze CRUSADE dotyczącym pacjentów z zawałem serca NSTEMI, w porównaniu z chorymi z $EF \geq 40\%$ i bez objawów HF, skorygowane ryzyko jednorocznej śmiertelności w każdej innej kategorii było większe i wynosiło: u chorych z $EF < 40\%$ i bez objawów HF (HR 1,82; 95% CI, 1,65–2,00), z $EF \geq 40\%$ i objawami HF (HR 1,81; 95% CI 1,66–1,98), z $EF < 40\%$ z objawami HF (HR 2,29; 95% CI 2,06–2,53). Zarówno rozwój objawowej niewydolności krążenia, jak i obniżona LVEF, korelowały z większym ryzykiem ponownej hospitalizacji i śmiertelności [216]. W innym rejestrze, ACTION – GWTG z lat 2007–2011, który obejmował pacjentów w wieku 65 lat i starszych z zawałem serca STEMI i NSTEMI, ryzyko rocznej śmiertelności u chorych z $EF \leq 35\%$, w porównaniu do pacjentów z $EF \geq 55\%$ wyniosło odpowiednio 29,0% i 13,0% (HR 1,58; 95% CI 1,51–1,66). W przypadku pacjentów z $EF \leq 40\%$ ryzyko śmierci wzrastało o 26% na każde 5% spadku EF [217].

Wczesna ocena frakcji wyrzutowej u osób przyjętych do szpitala z ACS jest dodatkowym ważnym czynnikiem prognostycznym. Według Boscha, na podstawie analizy danych rejestru PRISM – plus dodanie oceny LVEF do skali TIMI poprawia prognozowanie śmiertelności u pacjentów z NSTEMI. Ryzyko zgonu w czasie hospitalizacji istotnie wzrastało na każdy spadek LVEF o 1%. Najlepszą wartość predykcyjną osiągnięto przy odcięciu LVEF na poziomie 48%. U pacjentów z LVEF 48% lub niższą w porównaniu do tych z wyższą frakcją wyrzutową śmiertelność była ponad trzykrotnie wyższa w zakresie całej skali TIMI [218]. Palmerini ocenił wartości predykcyjne 6 różnych czynników ryzyka u osób po zawale serca NSTEMI leczonych w badaniu ACUITY pierwotną angioplastyką wieńcową. Włączenie do oceny danych klinicznych LVEF oraz danych angiograficznych, takich jak SYNTAX score, miało większy efekt prognostyczny dla wystąpienia epizodów niedokrwienia i większej śmiertelności niż zawężenie oceny tylko do danych uzyskanych z badania koronarograficznego [225–226]. Zainteresowanie wzbudza też aspekt wpływu BP na rokowanie u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca. Ciekawych wniosków dostarcza w tym względzie analiza danych External Peer Review Program (EPRP) i Digitalis Investigation Group (DIG). U pacjentów z łagodną i umiarkowaną

dysfunkcją skurczową lewej komory (LVSD) ($30\% \leq \text{LVEF} < 50\%$), SBP wykazywało nieliniowy związek ze śmiertelnością zarówno w EPRP ($n = 3,693$), jak i DIG ($n = 3,263$); przy czym zależność ta w pierwszym przypadku miała kształt litery U, a w drugim pokazywała trend w tym kierunku. U chorych z ciężką postacią LVSD ($\text{LVEF} < 30\%$) stwierdzono liniowy związek między SBP a śmiertelnością w obu bazach danych; tak w EPRP ($n = 2,906$), jak i DIG ($n = 3,537$). Gorsze rokowanie i większą śmiertelność zaobserwowano przy niższym SBP [227]. Przytoczone badania potwierdzają uzyskane w moim badaniu wyniki, zgodnie z którymi u pacjentów po MI istnieje korelacja między stwierdzonymi u nich wartościami LVEF mniejszymi niż 40% a wystąpieniem COE.

6.4 Ocena zależności pomiędzy występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym

W moim badaniu wykazałem dodatnią istotną korelację między obecnością cukrzycy typu 2. a wystąpieniem niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Liczba pacjentów z COE wśród osób z cukrzycą ($n = 9$; 40,9 %) różniła się istotnie od liczby pacjentów z COE w grupie bez cukrzycy ($n = 18$; 18,4%). Analiza danych w kategoriach na skali nominalnej (COE tak/COE nie oraz cukrzyca tak/cukrzyca nie) pokazała występowanie związku między występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI. W celu zbadania siły tego związku wyznaczono także wartość współczynnika C-Pearsona, który wyniósł 0,21; jest to zależność słaba.

Wyniki mojego badania potwierdzają omówione poniżej wcześniejsze obserwacje innych autorów. Cukrzyca dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ACS, a po jego wystąpieniu dwukrotnie zwiększa ryzyko zdarzeń klinicznych [228–230]. Wykazano, że w momencie rozpoznania zawału serca u pacjentów z cukrzycą tylko połowa z nich wiedziała, że choruje na cukrzycę [231]. Dane Framingham Study pokazują, że osoby z cukrzycą częściej mają zawał serca NSTEMI, niż zawał serca STEMI [232]. U pacjentów po zawale serca z współistniejącą cukrzycą częściej występuje dusznica bolesna, niewydolność serca i zgon [233]. Zuanetti i Mak już w latach dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku wykazali, że cukrzyca u osób po MI wiąże się z gorszym półrocznym i rocznym rokowaniem [234–235]. Obserwacje te potwierdził Behar, który stwierdził, że cukrzyca wymagająca leczenia jest niezależnym

predyktorem zarówno krótko – jak i długoterminowej śmiertelności po zawale serca, szczególnie u osób leczonych insuliną, i to niezależnie od płci. Poza tym udowodnił, że po zawale serca u kobiet z cukrzycą rokowanie odległe jest gorsze niż u mężczyzn [236]. Natomiast w badaniu Corpus Christi Heart Project, po skorygowaniu ze względu na wiek, płeć i pochodzenie etniczne ryzyko zgonu po prawie czterech latach obserwacji wśród pacjentów z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy wyniosło odpowiednio 37,4% i 23,3% [237]. Murcia, po analizie danych badania Survival and Ventricular Enlargement, stwierdził istotnie większą śmiertelność pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych bez cukrzycy u osób po zawale serca. Dodatkowo, istotnie częściej występowało u nich także co najmniej jedno duże zdarzenie sercowo-naczyniowe, odpowiednio 50% i 32,3%. Uwzględniając różnice w charakterystyce wyjściowej, osoby z cukrzycą mają o 39% większą śmiertelność całkowitą i o 49% większą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie insuliną również pogarsza rokowanie ($p = 0,008$) [238]. Analizując dane podgrupy z PTCA badania GUSTO – IIb oszacowano, że u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych bez tego rozpoznania częstość występowania choroby wielonaczyniowej była większa (45,3% vs 32,4%), częściej stwierdzono również śmierć lub ponowny zawał, i to zarówno w ciągu 30 dni (13,1% vs 8,5%), jak i w ciągu 6 miesięcy (18,8% vs 11,4%,) [239]. U chorych na cukrzycę, w porównaniu do tych, którzy nie mieli takiego rozpoznania, stwierdzono również istotnie częściej nawracające MI, a leczenie insuliną korelowało z istotnie większą śmiertelnością i zachorowalnością w porównaniu do braku stosowania tej terapii [238]. Całkowicie odmienne wnioski wynikały z analizy wcześniejszego badania, Prospective Diabetes Study. Według badaczy insulinoterapia nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca i innych incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto, w tym badaniu nie było dowodów na niekorzystne skutki sercowo-naczyniowe [164].

Dane z ostatnich badań i rejestrów oceniają występowanie cukrzycy wśród osób z zawałem serca na 13,7% do 35,6%, jej obecność wiąże się z gorszymi parametrami klinicznymi; częściej obserwujemy choroby współistniejące i bardziej zaawansowaną chorobę wieńcową [231,240–242]. Śmiertelność szpitalna w grupie chorych na cukrzycę jest wyższa, nie tylko u mężczyzn (11,7% vs 7,8%), ale i u kobiet (15,6% vs 12,6%). [241]. Według polskiego rejestru PL – ACS, cukrzycę miało 28,4% chorych z ACS. Wszystkie niepożądane zdarzenia wewnątrzszpitalne, w tym zgony wewnątrzszpitalne, występowały u nich częściej niż u osób bez cukrzycy [243].

Omówione powyżej badania potwierdzają wyniki mojej dwunastomiesięcznej obserwacji pacjentów z cukrzycą typu 2 po zawale serca i jej związek z gorszym rocznym rokowaniem u takich chorych.

6.5. Ocena wpływu występowania cukrzycy na wartości parametrów LVEF u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym oraz korelacje pomiędzy nieprawidłowymi wartościami LVEF a częstością występowania złożonego zdarzenia końcowego, rokowaniem u chorych z cukrzycą typu 2 i z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym

W moim badaniu wykazałem istotne różnice w wartościach LVEF między wizytą 2. i 4. we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów poza podgrupą chorych z cukrzycą, u których nie wystąpiło złożone zdarzenie końcowe. Wartości LVEF uzyskane po 12 miesiącach obserwacji były wyższe w porównaniu do wartości zmierzonych na wizycie 2. Stwierdziłem również istotne różnice w wartościach LVEF u pacjentów z cukrzycą, u których wystąpiło COE w porównaniu do tych bez COE, zarówno na wizycie 2. ($p = 0,001$), jak i 4. ($p < 0,001$). Natomiast u osób bez cukrzycy nie zaobserwowałem istotnych różnic w analizowanych parametrach na obu wizytach. Analiza statystyczna wyników pacjentów z cukrzycą wykazała istnienie korelacji między wystąpieniem COE a nieprawidłowymi wartościami LVEF na wizycie 2. i 4., zarówno dla wartości LVEF niższych niż 40% (współczynnik C-Pearsona odpowiednio 0,59 i 0,50) jak i dla wartości LVEF równych i niższych niż 50% (współczynnik C-Pearsona odpowiednio 0,45 i 0,52). Częściej nieprawidłowe wartości LVEF obserwowałem wśród pacjentów z COE niż w grupie osób bez COE.

Zagadnienie wpływu cukrzycy na LVEF było wielokrotnie badane, choć często na małej populacji pacjentów, stosowano też różne metody pomiaru frakcji wyrzutowej. W niektórych badaniach nie stwierdzono istotnej różnicy w jej wartościach pomiędzy pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy [244–245]. W innych zaobserwowano nieznacznie obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory u chorych na cukrzycę [246–247]. Htay oceniał LVEF u pacjentów z i bez cukrzycy typu 2, u których wykluczono chorobę wieńcową i stwierdził, że u mężczyzn średnia wartość LVEF była porównywalna w obu grupach ($p = 0,16$); u kobiet była niższa w grupie tych z cukrzycą ($p = 0,04$) [244]. Uważa się, że u osób z cukrzycą niższa wartość LVEF, którą

stwierdzono w niektórych badaniach, wynika przede wszystkim z tego, że u chorych na cukrzycę częściej współistnieje choroba niedokrwienna serca oraz że ma ona u nich cięższy przebieg [248–250]. Ehl udowodnił, że LVEF pacjentów z cukrzycą leczoną insuliną jest istotnie niższy niż LVEF pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy ($p = 0.02$), a także niższy niż LVEF u chorych z cukrzycą, którzy nie są nią leczeni ($p = 0.02$). Według autora sama terapia insuliną nie jest jednak niezależnym predyktorem spadku LVEF [251]. Potwierdzają to również inne dane, zgodnie z którymi leczenie insuliną lub insulinooporność są czynnikami prognostycznymi wystąpienia niewydolności serca [252]. Co więcej, Smooke udowodnił, że pacjenci z cukrzycą i niewydolnością krążenia, którzy byli leczeni insuliną, mają większą śmiertelność (HR 4,30; 95% CI 1,6–10,94; $P = 0,00001$) Takiej zależności nie znalazł między pacjentami z cukrzycą, którzy nie byli nią leczeni, a osobami bez wywiadu cukrzycy (HR 0,95; 95% CI 0,31–2,93; $p = 0,395$) [253]. Ostatnio potwierdzono, że niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wieńcowej, osoby z cukrzycą mają istotnie niższe LVEF w porównaniu do tych bez cukrzycy ($53 \pm 13\%$ vs $55 \pm 13\%$; $p = 0,001$). Według autorów badania, cukrzyca była niezależnym predyktorem redukcji LVEF (OR 1,6; 95% CI 1.2–2.0; $p < 0.001$) [251]. Przytoczone dane z piśmiennictwa są zgodne z wynikami moich badań.

Pacjenci z cukrzycą, częściej rozwijają kardiomiopatię [254–255]. Nawet niewielkie zmiany LVEF dają u nich istotny wzrost ryzyka rozwoju niewydolności serca, duży wpływ na to ma współistniejąca dysfunkcja rozkurczowa. W SAVE, osoby chorujące na cukrzycę miały przy porównywalnej frakcji wyrzutowej i podobnym piku CK większe ryzyko wystąpienia II klasy Killipa lub wyższej i w konsekwencji rozwinięcia się w kolejnych miesiącach i latach niewydolności serca [256]. Według danych z kliniki Mayo, nawet bezobjawowi chorzy na cukrzycę z LVEF $< 50\%$ mają gorsze rokowanie [248]. Stwierdzono, że pacjenci po STEMI z cukrzycą w porównaniu do tych bez cukrzycy mieli niższe LVEF, obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wynikało z zaburzeń glikometabolicznych, szczególnie zwiększonego wykorzystania wolnych kwasów tłuszczowych i zwiększonej podatności na uszkodzenie niedokrwienne i reperfuzyjne [257–258]. Udowodniono również, że cukrzyca u mężczyzn, którzy w wywiadzie nie mają żadnych chorób zwiększa ryzyko nagłego zgonu, chociaż Whang nie zaobserwował zwiększonej częstości zaburzeń rytmu u chorych po CABG z obniżoną frakcją wyrzutową i współistniejącą cukrzycą [233,259]. W badaniu Chun-Yip Yeunga wykazano, że tylko cukrzyca ($p = 0,04$),

LVEF $\leq$ 30% ($p < 0,01$) oraz klasa czynnościowa NYHA $>$ II ($p < 0,01$) były niezależnymi predyktorami nagłej śmierci sercowej. Wskaźnik 5 – letniej nagłej śmierci sercowej u osób z cukrzycą nie różnił się istotnie niezależnie od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory i wynosił wśród pacjentów z LVEF $\leq$ 30 %, LVEF 31–50% lub LVEF $>$ 50% odpowiednio 8,8 vs. 7,8 vs. 6,8% ($p = 0,83$) [260]. Natomiast analiza danych badania VALIANT pokazała, że cukrzyca u pacjentów po MI koreluje z wyższym ryzykiem zgonu lub hospitalizacji z powodu HF w całym zakresie LVEF, a wielkość redukcji tego ryzyka z powodu wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory jest zdecydowanie mniejsza u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do tych bez cukrzycy. Dla ryzyka całkowitej śmiertelności, zgonu albo nawrotu zawału nie stwierdzono takiej zależności [261]. Ryzyko wystąpienia zgonu lub niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy jest istotnie wyższe pomimo podobnej wielkości zawału i LVEF [228]. Ponadto wykazano, że cukrzyca niezależnie od wielkości LVEF jest u pacjentów z niewydolnością serca niezależnym czynnikiem prognostycznym zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia spowodowane cukrzycą jest istotnie wyższe u pacjentów z LVEF $>$ 40% (HR 2,0) w porównaniu do tych z LVEF $\leq$ 40% (HR 1,6) [262]. Według polskiego rejestru PL – ACS u pacjentów z cukrzycą i upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory stwierdzono istotnie wyższą ($p < 0,0001$) śmiertelność szpitalną (9,5%) niż u tych bez upośledzonej LVEF (2%) [243]. Obserwacje te są zgodne z wynikami, które uzyskałem w niniejszym badaniu. W moim badaniu z gorszym rokowaniem korelowała nie tylko EF niższa niż 40%, ale także mniejsza lub równa 50%.

6.6. Ocena wpływu występowania cukrzycy na wartości parametrów 24-godzinnego ABPM u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz współistniejącym lub nie nadciśnieniem tętniczym

W moim badaniu nieprawidłowe wyniki ABPM częściej występowały u osób z cukrzycą, co było szczególnie widoczne u pacjentów z cukrzycą i bez wywiadu AH oraz dotyczyły przede wszystkim parametrów SBP. Wyższe wartości zaobserwowałem u osób z cukrzycą. Tylko u pacjentów, u których wystąpiło COE, istotne różnice stwierdziłem w średnim dobowym ciśnieniu rozkurczowym, było ono niższe u chorych

z cukrzycą. W niniejszej pracy nie wykazałem istotnych różnic w wartościach NBPF SBP i NBPF DBP między pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy. Również analiza wartości NBPF przeprowadzona w dwóch kategoriach, jako wartość nieprawidłowa i wartość w normie nie wykazała korelacji pomiędzy występowaniem nieprawidłowego profilu NBPF a wystąpieniem COE. Uzyskane przeze mnie wyniki nie potwierdzają obserwacji dostępnych w piśmiennictwie. Cukrzyca typu 2 uszkadza wiele narządów i sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego, natomiast nadciśnienie tętnicze jest odpowiedzialne za 35–75% powikłań w cukrzycy [128]. Wykazano, że ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą typu 2 może być przydatne do wykrywania u nich wczesnych powikłań nadciśnienia tętniczego, szczególnie uszkodzenia serca i naczyń. [263]. Osoby chore na cukrzycę prezentują wyższe wartości ciśnienia tętniczego w nocy i często mają bardziej wyrażony poranny wzrost ciśnienia tętniczego (morning surge) [264]. W tej populacji pacjentów zjawisko braku nocnego spadku ciśnienia tętniczego lub nawet jego wzrost w nocy sięga około 30% [265]. Zaobserwowano, że przy występowaniu cukrzycy profil non-dipper wiąże się z przerostem mięśnia lewej komory oraz czynnościowym uszkodzeniem naczyń [263]. Pacjenci non-dippers częściej wykazują uszkodzenia dużych naczyń, ale ta korelacja zanika po skorygowaniu ze względu na wiek [266]. U chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze profil non-dipper wykazuje mniejszą zmienność w kolejnych badaniach w porównaniu do pacjentów z nadciśnieniem, ale bez cukrzycy. Z tego względu nawet stwierdzony tylko w pojedynczym badaniu ABPM ma swoją wartość kliniczną i może być uznany za predyktor uszkodzenia serca i innych narządów, co wykazały badania Cuspidiego. Szacował on występowanie profilu non-dipper u osób z cukrzycą i bez cukrzycy na odpowiednio 63,9% i 36,3% [267]. Pistrosch wykazał u pacjentów z cukrzycą, ocenianych jednorazowo w ABPM jeszcze większą częstość występowania profilu non-dipper, wynosiła ona 73% [268]. Natomiast Eguchi udowodnił, że zarówno u osób z cukrzycą, jak i u osób bez cukrzycy, stwierdzony w ABPM profil reverse dipper wykazywał związek z większym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, zwiększał je aż o 150% [269]. Również Nakano ocenił u chorych na cukrzycę typu 2 wpływ na przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe występowania w ABPM profilu reverse dipper. Okazało się, że koreluje on z występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem [270]. W moim badaniu nie zaobserwowałem częstszego

występowania nieprawidłowych nocnych spadków ciśnienia tętniczego, wyniki te są niezgodne z przytoczonymi powyżej badaniami.

Ayala, który badał wpływ cukrzycy na profil ciśnienia tętniczego u pacjentów z AH rekrutowanych do Hygia Project, udowodnił, że u chorych na cukrzycę SBP było istotnie większe, a DBP istotnie niższe [271]. Podobne wyniki, zarówno w stosunku do DBP, jak i SBP, stwierdziłem w moim badaniu. Na wizycie 1. w grupie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia kliniczne, średnie dobowe ciśnienie rozkurczowe (DPB 24) u chorych z cukrzycą było istotnie mniejsze niż u tych bez jej rozpoznania (64 mm Hg vs 74 mm Hg). Obserwacje te potwierdza badanie INVEST, gdzie u chorych na cukrzycę DBP poniżej 90 mm Hg zmniejszało ryzyko sercowo-naczyniowe, ale DBP poniżej 70 mm Hg ryzyko to zwiększało [167]. Również w badaniach ONTARGET i TRANSCEND DBP < 70 mm Hg wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego, jak i jego poszczególnych składowych, z wyjątkiem udaru mózgu. Zależność tę wykazano zarówno u osób z cukrzycą, jak i bez niej [168]. W jednym z ostatnich badań, u pacjentów ze stabilną dusznicą bolesną, z których jedna trzecia miała cukrzycę, udowodniono, że związek między DBP a dusznicą ma kształt krzywej J, z progresywnym wzrostem dla DBP < 70–80 mm Hg. Ryzyko dusznicy bolesnej u chorych z DBP poniżej 60 mm Hg było 1,37 razy większe w porównaniu z tymi, którzy mieli DBP = 80 mm Hg [174]. Istnienie zależności w kształcie krzywej U między wystąpieniem sercowo-naczyniowego punktu końcowego a ciśnieniem tętniczym u pacjentów z cukrzycą typu 2 po zawale serca stwierdzono natomiast w badaniu EXAMINE. Osiągnięte średnie BP poniżej 130/80 mm Hg było związane z gorszym rokowaniem, a ryzyko było szczególnie duże przy średnim BP < 120/70 mm Hg [272].

W przeprowadzonym przez mnie badaniu nie zaobserwowałem istotnych różnic w wartościach parametrów SBP między pacjentami z i bez cukrzycy w grupie osób, u których wystąpiło COE, ale takie zależności stwierdziłem porównując pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy niezależnie od COE, odpowiednio: SBP 24 (137 mm Hg vs 127 mmHg; $p = 0,016$) i SBP d (141 mm Hg vs 131 mm Hg; $p = 0,046$) na wizycie 4. Dla SBP n na wizycie 4. otrzymano p-wartość na granicy istotności (126,1 mm Hg vs 118,3 mm Hg; $p = 0,058$). Pacjenci bez zdarzeń klinicznych i z cukrzycą w porównaniu do tych bez niej różnili się istotnie w zakresie SBP 24 i SBP d na wizycie 1. (odpowiednio $p = 0,023$, $p = 0,017$) i 4. (odpowiednio $p = 0,018$, $p = 0,015$), dodatkowo na wizycie 4. wykazano istotną różnicę w odniesieniu do SBP n ($p = 0,038$). Podobne

wyniki, w tym w wartościach SBP n zauważyłem w grupie chorych bez wcześniejszego wywiadu nadciśnienia tętniczego. Zawsze wyższe wartości obserwowano u pacjentów z cukrzycą. Niektóre badania sugerują, że wartości bezwzględne nocnego ciśnienia tętniczego mogą mieć większą wartość kliniczną z punktu widzenia prognozowania niż względne zmniejszenie różnicy dziennie-nocnej, także u osób z cukrzycą typu 2. [273]. Wiele niezależnych od siebie badań wykazało, że również u pacjentów z cukrzycą jest ono lepszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego niż pomiary sfigmomanometryczne (gabinetowe) i średnie ciśnienie tętnicze z okresu aktywności i całej doby uzyskane z ABPM [274–276]. Fogari w jednym z pierwszych badań z ABPM u chorych na cukrzycę nie stwierdził istotnych różnic w średnich wartościach dobowego i dziennego ciśnienia tętniczego między pacjentami z i bez cukrzycy, natomiast średnie nocne BP (arbitralnie definiowane jako okres od 22:00, do 06:00) było wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami bez cukrzycy, choć nieistotnie [265]. W późniejszym i co najważniejsze, na większej populacji pacjentów, badaniu Ayali, wyniki były zgoła odmienne – SBP u chorych na cukrzycę było istotnie wyższe ($p < 0,001$), głównie podczas godzin nocnych i w pierwszych godzinach okresu czuwania. Leczenie hipotensyjne nie miało żadnego wpływu na zaobserwowane zjawisko. Profil non-dipper i reverse dipper częściej występował u pacjentów z cukrzycą, odpowiednio (62,1% vs 45,9%; $p < 0,001$) i (19,9% vs 8,1%; $p < 0,001$). Wg Ayali 89,2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i źle leczoną cukrzycą miało wysokie wartości BP w godzinach nocnych [271]. Analiza badania MAPEC pokazała, że w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego najlepiej skorygowany model zawierał tylko średnie spoczynkowe (nocne) SBP (HR = 1,23; 95% CI [1,16–1,32]; $p < 0,001$) i profil dipper SBP (HR = 0,98; 95% CI [0,97–0,99]; $p = 0,019$). Co więcej, w trakcie obserwacji okazało się, że ryzyko sercowo-naczyniowe spada o 17% na każde 5 mm Hg redukcji średniego spoczynkowego (nocnego) SBP niezależnie od zmian w pomiarach gabinetowych lub średniego ciśnienia w okresie czuwania (dziennego) oznaczanego w ABPM [277]. W badaniu INVEST SBP < 115 mm Hg u chorych na cukrzycę było związane z większą śmiertelnością całkowitą, a ścisła kontrola BP w porównaniu do standardowej nie poprawiała rokowania [167]. Potwierdzają to późniejsze analizy badań ONTARGET i TRANSCEND. U pacjentów z cukrzycą średnie osiągnięte w badaniach SBP poniżej 120 mm Hg wiązało się z 1,53 razy większym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego [168]. Zaprezentowane dane z piśmiennictwa

potwierdzają uzyskane przeze mnie wyniki w odniesieniu do niektórych parametrów zarówno DBP, jak i SBP.

W niniejszym badaniu stwierdziłem istotnie wyższe wartości odchylenia standardowego średnich wartości SD SBP na wizycie 1. w grupie chorych z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy (13,9 mm Hg vs 12,9 mm Hg), co zgadza się z innymi obserwacjami i wynika z nadmiernej autonomicznej kontroli układu krążenia oraz zwiększonej sztywności tętnic. Ma to miejsce przede wszystkim u pacjentów z cukrzycową neuropatią autonomiczną, szczególnie, gdy jest ona związana z zaburzeniami baroreceptorów tętniczych [278–279]. Udowodniono, że SD jako miara zmienności ciśnienia może być niezależnym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych [280].

Ważnych wniosków dostarczyło badanie Cardoso, które oceniało zależności między gabinetowymi pomiarami ciśnienia tętniczego i pomiarami za pomocą ABPM a powikłaniami cukrzycowymi. Wykazano, że SBP oznaczane w ABPM lepiej korelowało z powikłaniami mikro – i makronaczyniowymi cukrzycy niż pomiary gabinetowe ciśnienia tętniczego. Istotnej różnicy między metodami pomiaru ciśnienia tętniczego nie stwierdzono tylko w przypadku retinopatii i nefropatii. Porównując ciśnienie nocne z dziennym to pierwsze wykazywało silniejszy związek. Cardoso oszacowała, że optymalne wartości docelowe BP oznaczane w ABPM wynosiły: 125/75 mm Hg w ciągu dnia, 110/65 mmHg w nocy i 120/75 mmHg w ciągu doby, z zaznaczeniem, że ryzyko wystąpienia każdego powikłania mikronaczyniowego było około dwukrotnie większe [281]. Analiza przytoczonych badań potwierdza uzyskane przeze mnie wyniki.

7. Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy sformułowano następujące wnioski:

1. Obecność nadciśnienia tętniczego nie pogarsza rokowania u pacjentów z zawałem serca.
2. Niskie ciśnienie tętnicze przy przyjęciu do szpitala u chorych z zawałem NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego jest rokowniczo niekorzystne.
3. Rokowanie pacjentów z zawałem serca nie zależy od wartości BP w pomiarach gabinetowych.
4. W badaniu ABPM większa zmienność SBP na wizycie 1 wiąże się z pogorszeniem rokowania w grupie pacjentów z zawałem z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.
5. Pacjenci z zawałem serca i LVEF < 40% zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po 12 miesiącach rokuja gorzej, a współwystępowanie cukrzycy powoduje pogorszenie rokowania już przy LVEF $\leq$ 50%.
6. Obecność cukrzycy u osób z zawałem wiąże się z wyższymi wartościami SBP i jego większymi dobowymi wahaniami w całym okresie obserwacji.

8. Streszczenie

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest wg WHO najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. WHO szacuje także, że AH dotyczy około 40% dorosłej populacji świata, z czego 90% ma nadciśnienie tętnicze pierwotne. W Polsce ocenia się częstość występowania nadciśnienia tętniczego na 33–34%, a liczbę Polaków z nadciśnieniem tętniczym na około 11 mln osób. Badania kliniczne pokazały liniowy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego wraz ze wzrastającym SBP ponad 115 mm Hg i korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na redukcję liczby „twardych” punktów końcowych, takich jak: udar mózgu, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Mimo takich jednoznacznych dowodów, ciągle istnieje wiele wątpliwości co do optymalnych wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, do których powinniśmy dążyć.

Cele badania

Podstawowym celem badania była ocena wpływu parametrów badania 24-godzinnego ABPM na dwunastomiesięczne rokowanie u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od współwystępowania lub nie AH. Ponadto, praca miała na celu poszukiwanie korelacji pomiędzy nieprawidłowymi wartościami LVEF a gorszym rokowaniem w zależności od występowania lub nie nadciśnienia tętniczego, ocenę wpływu występowania cukrzycy na wartości parametrów 24-godzinnego ABPM i LVEF oraz poszukiwanie korelacji pomiędzy występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca.

Material i metody

Do badania włączono 120 pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI leczonych PCI, w tym 34 kobiety i 86 mężczyzn. U połowy chorych występowało wcześniej AH, druga połowa nie miała wywiadu nadciśnienia tętniczego. Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 59,3 lat. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji szpitalnej oraz dwunastomiesięcznej ambulatoryjnej, w trakcie której oceniano wystąpienie następujących zdarzeń klinicznych: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa), nieplanowana hospitalizacja (zawał serca, udar mózgu, przejściowe niedokrwienie, napad migotania przedsionków, implantacja ICD, zaostrzenie niewydolności krążenia)

oraz nieplanowana interwencja naczyniowa. W czasie trwania obserwacji chorzy mieli wykonywany 24-godzinny ABPM, Echo serca z oceną LVEF i pomiary BP sfigmomanometrem zegarowym zgodnie ze schematem badania. Dokonano analizy statystycznej uzyskanych wyników.

Wyniki

W trakcie rocznej obserwacji złożone zdarzenie końcowe (COE) wystąpiło u 27 pacjentów, w tym 3 osoby zmarły (2,5% badanej populacji). Najczęściej zaobserwowanym COE była nieplanowana interwencja naczyniowa – PTCA/CABG, której poddano 10% badanej populacji. Wśród pacjentów z zawałem serca STEMI i NSTEMI oraz wcześniejszym wywiadem nadciśnienia tętniczego COE wystąpiło u 21,7% z nich; wśród osób z zawałem serca, ale bez wcześniejszej historii AH nieznacznie więcej, bo u 23,3% z nich. Nie znaleziono istotnej zależności między wystąpieniem COE a obecnością AH w wywiadzie ($p > 0,05$). Podobne wyniki wykazano osobno dla zawału serca STEMI i NSTEMI ($p > 0,05$).

W badanej grupie tylko wśród pacjentów z zawałem serca NSTEMI bez rozpoznanego wcześniej AH wykazano istotne różnice w wartościach BP. Pacjenci, u których wystąpiło COE mieli niższe wartości BP na wizycie 1. (przy przyjęciu do szpitala) niż pacjenci bez COE ($p = 0,034$).

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach analizowanych parametrów ABPM między pacjentami z COE i bez COE poza odchyleniem standardowym wartości SBP (SD SBP) na wizycie 1. u chorych z STEMI i NSTEMI oraz wywiadem AH (odpowiednio $p = 0,009$ i $p = 0,004$). Analiza statystyczna potwierdziła korelację między wystąpieniem COE a nieprawidłowym wynikiem SD SBP na wizycie 1. w całej badanej grupie ($p = 0,019$; Współczynnik C-Pearsona 0,21) oraz w podgrupie pacjentów z NSTEMI i wywiadem AH ($p = 0,007$; Współczynnik C-Pearsona 0,49).

Analiza wartości LVEF w dwóch kategoriach, jako wartość nieprawidłowa (mniejsze lub równe 50%) i wartość w normie (wyższe niż 50%) nie potwierdziła istotnej korelacji między wystąpieniem COE a wartościami LVEF u badanych chorych ($p > 0,05$). Po zmianie zakresów, gdzie punktem odcięcia była wartość 40%, analiza statystyczna potwierdziła korelację między wystąpieniem COE a nieprawidłowymi wartościami LVEF w całej badanej grupie na wizycie 2. ($p < 0,001$; Współczynnik C-Pearsona 0,31) i 4. ($p < 0,001$; Współczynnik C-Pearsona 0,38) oraz wartościami LVEF na wizycie 2. w grupie pacjentów z NSTEMI i wywiadem AH ($p = 0,041$;

współczynnik C-Pearsona 0,41)). Natomiast analiza statystyczna wyników pacjentów z cukrzycą wykazała istnienie korelacji między wystąpieniem COE a nieprawidłowymi wartościami LVEF na wizycie 2. i 4., zarówno dla wartości $LVEF < 40\%$ (Współczynnik C-Pearsona odpowiednio 0,59 i 0,50), jak i wartości $LVEF \leq 50\%$ (Współczynnik C-Pearsona odpowiednio 0,45 i 0,52).

Nieprawidłowe wyniki ABPM częściej występowały u osób z cukrzycą, co było szczególnie widoczne u pacjentów z cukrzycą i bez wywiadu AH oraz dotyczyły przede wszystkim parametrów SBP. Wyższe wartości obserwowano u osób z cukrzycą. Tylko u pacjentów, u których wystąpiło COE, istotne różnice stwierdzono w średnim dobowym ciśnieniu rozkurczowym (DBP 24) ($p = 0,035$), było ono niższe u chorych z cukrzycą. Wykazano dodatnią istotną korelację między obecnością cukrzycy typu 2. a wystąpieniem COE. Liczba pacjentów z COE wśród osób z cukrzycą ($n = 9$; 40,9%) różniła się istotnie od liczby pacjentów z COE w grupie bez cukrzycy ($n = 18$; 18,4%). Analiza statystyczna pokazała występowanie związku między występowaniem cukrzycy a gorszym rocznym rokowaniem u chorych z zawałem serca STEMI i NSTEMI (współczynnika C-Pearsona = 0,21).

Wnioski:

1. Obecność nadciśnienia tętniczego nie pogarsza rokowania u pacjentów z zawałem serca.
2. Niskie ciśnienie tętnicze przy przyjęciu do szpitala u chorych z zawałem NSTEMI bez wywiadu nadciśnienia tętniczego jest rokowniczo niekorzystne.
3. Rokowanie pacjentów z zawałem serca nie zależy od wartości BP w pomiarach gabinetowych.
4. W badaniu ABPM większa zmienność SBP na wizycie 1 wiąże się z pogorszeniem rokowania w grupie pacjentów z zawałem z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym.
5. Pacjenci z zawałem serca i $LVEF < 40\%$ zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i po 12 miesiącach rokują gorzej, a współwystępowanie cukrzycy powoduje pogorszenie rokowania już przy $LVEF \leq 50\%$.
6. Obecność cukrzycy u osób z zawałem wiąże się z wyższymi wartościami SBP i jego większymi dobowymi wahaniami w całym okresie obserwacji.

9. Summary

Introduction

According to World Health Organization arterial hypertension accounts for the highest number of deaths worldwide. The estimates show that up to 40% of adults have AH, of whom 90% suffer from primary AH. In Poland AH is estimated to be found in 33%–40% of the population and the total number of AH patients may be as high as 11 milion. RCT`s have shown a linear growth cardio-vascular risk with an increasing SBP over 115 mm Hg and a beneficial effect of hypotensive treatment on the reduction of the number of composite endpoints such as stroke, MI and HF. Despite the unequivocal evidence, there are still a lot of doubts as to the optimal SBP and DBP values that the doctor should try to attain.

Aims

The main goal was to evaluate the effects of a 24-hour ABPM study on a one-year-long prognosis in patients during the first week of STEMI and NSTEMI with or without concomitant AH. An other objective was to find a correlation between abnormal LVEF values and a poorer prognosis resulting from the presence or absence AH, the evaluation of the diabetic effect on the parameters of 24-hour ABPM and LVEF and a correlation between T2DM and a poorer year-long prognosis in MI patients.

Material and methods

120 STEMI and NSTEMI patients treated with PCI (34 females and 86 males) were subject to the study. One half of them had earlier AH, the other half did not on interview. The patients` mean age was 59.3 years. All of them underwent in-hospital observation and a 12-month out-patient follow-up during which the following clinical events were assessed: death by any cause, death from cardio-vascular causes (MI, cerebral stroke, SCD), unscheduled hospitalization (MI, stroke, TIA, AF attack, ICD implantation, acute HF) as well as unplanned vascular intervention. While under observation, the patients had a 24-hour-long ABPM, echocardiography with LVEF and BP measurements using a clock sphygmomanometer according to the study organogram. Also, a statistical analysis of the results was done.

Results

During the a year-long observation, the composite outcome event (COE) was found in 27 patients, of whom 3 patients died (2.5% of the population studied). The most frequent COE was unplanned vascular intervention – PTCA/CABG (10% of the population studied). In patients with STEMI and NSTEMI as well as with an earlier AH interview, COE was present in 21.7%; in those with MI, but without an earlier AH history COE frequency was slightly higher – 23.3%. There was no significant dependence between COE and AH presence on interview ($p > 0,005$). Similar values were found separately for STEMI and NSTEMI patients ($p > 0,005$).

In the group studied, significant differences in BP values were observed only among NSTEMI patients without earlier AH. Patients with COE had lower BP values at admission (first appointment) than those without COE ($p = 0.034$).

There were no significant differences in the ABPM parameter values between COE and non-COE patients, except a standard deviation SBP (SD SBP) at admission in STEMI and NSTEMI patients and AH interview ($p = 0.009$ and $p = 0.004$, respectively). A statistical analysis confirmed the correlation between COE presence and abnormal SD SBP values at admission in the whole group studied ($p = 0.019$, C-Pearson Coefficient 0.21) and in the subgroup with NSTEMI and with AH interview ($p = 0.007$, C-Pearson Coefficient 0.49).

An analysis of LVEF values in two categories, as an abnormal one (less or equal 50%) and a normal one (higher than 50%) did not confirm a significant correlation between COE occurrence and the LVEF values in the patients under study ($p > 0.05$). When the ranges were changed, where the cut-off point was 40%, a statistical analysis confirmed the correlation between COE occurrence and abnormal LVEF values in the whole group studied during a second visit ($p < 0.001$, C-Pearson Coefficient 0.38) and LVEF during a second visit in patients with NSTEMI and AH interview ($p = 0.041$, C-Pearson Coefficient 0.41). On the other hand, a statistical analysis of the results of diabetic patients revealed a correlation between COE occurrence and abnormal LVEF values during visits 2 and 4, both for $LVEF < 40\%$ (C-Pearson Coefficient 0.59, C-Pearson Coefficient 0.50, respectively) and for $LVEF \leq 50\%$ (C-Pearson Coefficient 0.45, C-Pearson Coefficient 0.52, respectively).

Abnormal ABPM values were more frequent in diabetic patients, which was particularly manifested in those with T2DM and without AH on interview and concerned mainly SBP parameters. Higher values were observed in diabetic patients.

Only in patients with COE, significant differences were detected in DBP 24 ($p = 0.035$), it was lower in diabetic patients.

There was a positive significant correlation between the presence of T2DM and COE occurrence. The number of COE patients among diabetics ($n = 9$; 40,9 %) was significantly different from that of COE patients in the group without T2DM ($n = 18$; 18,4%). A statistical analysis showed a correlation between T2DM and a worse 12 – month prognosis in STEMI and NSTEMI patients (C-Pearson Coefficient = 0.21).

Conclusions

1. AH does not worsen the prognosis in patients with MI.
2. Low BP at admission in NSTEMI patients without an earlier AH diagnosis results in unbeneficial prognosis.
3. Prognosis in MI patients is independent from BP values obtained using conventional procedures.
4. On ABPM examination an higher variability of SBP during the first visit worsens the prognosis in MI patients with AH.
5. Patients with MI and $LVEF < 40\%$, both during hospitalization and after 12 months since MI, have a worse 12-month prognosis and coexistence T2DM may worsen the prognosis at $LVEF \leq 50\%$
6. T2DM in MI patients is linked with higher SBP values and its 24-hour changes during observation.

10. Piśmiennictwo

1. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A., et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347–1360
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952
3. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223
4. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317(2): 165–182
5. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population – based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD – RisC). *Lancet* 2017; 389: 37–55
6. Zdrojewski T., Pieńkowski R., Pająk A., et al. Rozpowszechnienie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w roku 1997 – ocena metodą sondażu reprezentatywnego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998; 2, supl. 3: 8
7. Zdrojewski T., Babińska Z., Pająk A., et al. Association of overweight and obesity with arterial hypertension: estimates from representative survey in Poland. *J. Hypertens.* 1999; 17, supl. 3: 298
8. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P., et al. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiolog. Pol.* 2004; 61(supl. 4): IV1–IV26
9. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B., et al. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiolog. Pol.* 2005; 63(6 Suppl. 4): 614–619
10. Zdrojewski T., Bandosz P., Rutkowski M., et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce: wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie tętnicze* 2014; 18: 557–562
11. Bandosz P. Zmiany rozpowszechnienia klasycznych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce w latach 2002–2011. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gdańsk. Gdański Uniwersytet Medyczny 2013.

12. Niklas A., Flotyńska A., Zdrojewski T., Pająk A., Topór-Mądry R., Nadrowski P., Polakowska M., Kwaśniewska M., Puch-Walczak A., Bielecki W., Kozakiewicz K., Drygas W., Tykarski A. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control among Polish adults 75 years and older during 2007–2014. *Cardiol. J.* 2018; 25(3): 333–344
13. Zdrojewski T., Wizner B., Więcek A., et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. *J. Hypertens.* 2016; 34: 532–538
14. Niklas A., Marcinkowska J., Kozela M., Pająk A., Zdrojewski T., Drygas W., Piwońska A., Kwaśniewska M., Kozakiewicz K., Tykarski A. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019 Dec. 23; 129(12): 864–873
15. Niklas A., Flotyńska A., Puch-Walczak A., Polakowska M., Topór-Mądry R., Polak M., Piotrowski W., Kwaśniewska M., Nadrowski P., Pająk A., Bielecki W., Kozakiewicz K., Drygas W., Zdrojewski T., Tykarski A. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population – Multi-center National Population Health Examination Surveys – WOBASZ studies. *Arch. Med. Sci.* 2018 Aug; 14(5): 951–961
16. Danaei G., Finucane M.M., Lin J.K., et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants. *Lancet* 2011; 377: 568–577
17. Figueiredo D., Azevedo A., Pereira M., de Barros H. Definition of hypertension: the impact of number of visits for blood pressure measurement. *Rev. Port. Cardiol.* 2009; 28: 775–783
18. Modesti P.A., Rapi S., Bamoshmoosh M., et al. Impact of one or two visits strategy on hypertension burden estimation in HYDY, a population – based cross – sectional study: implications for healthcare resource allocation decision making. *BMJ Open* 2012; 2: pii: e001062
19. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Warszawa, kwiecień 2020. 1–60

20. Primatesta P., Brookes M., Poulter N.R. Improved hypertension management and control. Results from the Health Survey for England 1998. *Hypertension* 2001; 38: 827–832
21. O'Rourke M.F. From theory into practice. Arterial hemodynamics in clinical hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1901–1915
22. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 :1903–1913
23. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P., et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297
24. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intercerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376, 112–123
25. Ishikawa Y., Ishikawa J., Ishikawa S., et al. Prehypertension and the risk for cardiovascular disease in the Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *J. Hypertens.* 2010; 28(8): 1630–1637
26. Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2017; 3(4): 235–250
27. Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A., et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 2017; 74(10): 1246–1254
28. Rovio S., Pahkala K., Nevalainen J., et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(18): 2279–2289
29. Vishram J.K.K., Borglykke A., Andreassen A.H., et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension* 2012; 60(5): 1117–1123

30. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20(3): 338–341
31. Cardiovascular disease risk factors : new areas for research. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series 841. World Health Organization, Geneva 1994
32. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., Pessina A. C., Trimarco B., Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J. Hypertens.* 2002; 20 (7): 1307–1314
33. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83 (1): 356– 362
34. Anderson O.K., Almgren T., Persson B., Samuelsson O., Hedner T., Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998; 317: 167–171
35. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J. Hypertens.* 2015; 33(9): 1729–1741
36. Kuo C.F., See L.C., Yu K.H., et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 127–134
37. Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D., L'Italien G.J., Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869–874
38. Yano Y., Stamler J., Garside D.B., et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2015; 65: 327–335
39. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
40. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S., Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 923–928

41. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–1562
42. Sundström J., Arima H., Jackson R., et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015; 162: 184–191
43. Williams B., Lindholm L.H., Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet.* 2008; 371(9631): 2219–2221
44. Levy D., Anderson K.M., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann. Int. Med.* 1998, 108: 7–13
45. de Simone G., Izzo R., Chinali M., et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension* 2010; 56(1): 99–104
46. Bombelli M., Facchetti R., Cuspidi C., et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension* 2014; 64(6): 1205–1211
47. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E., et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350–2356
48. Bacharova L., Schocken D., Estes E.H., et al. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr. Cardiol. Rev.* 2014; 10(3): 257–261
49. Pahor M., Guralnik J.M., Ambrosius W.T., et al. LIFE study investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(23): 2387–2396
50. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 801–806
51. Ghali J.K., Liao Y., Simmons B., Castaner A., Cao G., Cooper R.S. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 831–836
52. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am. Heart J.* 2000; 140: 848–856

53. Nadciśnienie tętnicze. Kraków 2000
54. de Simone G., Gottdiener J.S., Chinali M., Maurer M.S. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 741–747
55. Sato A., Tarnow L., Nielsen F.S., Knudsen E., Parving H.H. Left ventricular hypertrophy in normoalbuminuric type 2 diabetic patients not taking antihypertensive treatment. *QJM* 2005; 98: 879–884
56. Echokardiografia praktyczna. T. 2. Kraków 2005
57. Mureddu G.F., Pasanisi F., Palmieri V., Celentano A., Contaldo F., de Simone G. Appropriate or inappropriate left ventricular mass in the presence or absence of prognostically adverse left ventricular hypertrophy. *J. Hypertens.* 2001; 19(6): 1113–1119
58. Chinali M., De Marco M., D’Addeo G., Benincasa M., Romano C., Galderisi M., et al. Excessive increase in left ventricular mass identifies hypertensive subjects with clustered geometric and functional abnormalities. *J. Hypertens.* 2007; 25(5): 1073–1078
59. Kozakova M., de Simone G., Morizzo C., Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension – induced increase in left ventricular mass. *Hypertension* 2003; 41(2): 224–229
60. de Simone G., Chinali M., Galderisi M., Benincasa M., Girfoglio D., Botta I., et al. Myocardial mechanoenergetic efficiency in hypertensive adults. *J. Hypertens.* 2009; 27(3): 650–655
61. Muiesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., Bonzi B., Pains A., Viola S., et al. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43(4): 731–738
62. Smolensky M.H., Portaluppi F. Chronopharmacology and chronotherapy of cardiovascular medications: relevance to prevention and treatment of coronary heart disease. *Am. Heart J.* 1999; 137(4 Pt 2): 14–24.
63. Lemmer B. Chronobiology and chronopharmacology of cardiovascular diseases. *Wien Med. Wochenschr.* 1995; 145(17–18): 445–447.
64. Almirall J., Comas L., Martínez-Ocaña J.C., Roca S., Arnau A. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non – dipper patients with refractory hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(5): 1855–1859

65. Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H., Fernández J.R., Mojón A., Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens. Res.* 2016; 39(5): 277–292
66. Hoshida Y., et al. Incomplete benefit of antihypertensive therapy on stroke reduction in older hypertensives with abnormal nocturnal blood pressure dipping (extreme dippers and reverse dippers). *Am. J. Hypertens.* 2002, 15: 844–850
67. Pickering T.G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990. 81(2): 700–702
68. Bendersky M., Chronotherapy in arterial hypertension. *Hipertens. Riesgo Vasc.* 2015; 32(3): 119–124
69. Middeke M. *Nadciśnienie tętnicze*. Lublin 2006
70. White W.B. Circadian variation of blood pressure. *Blood Press. Monit.* 1997; 2: 46–51
71. De la Sierra A., Redon J., Banegas J. R., et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 53: 466–472
72. Parati G., Pomidossi G., Albini F., et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage. *J. Hypertens.* 1997; 5: 93–98
73. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment – induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470
74. Zanchetti A., Bond M. G., Henning M., et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima – media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J. Hypertens.* 1998; 16: 949–961
75. Liu M., Takahashi H., Morita Y., et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (3): 563–569
76. Narits I., Okada M., Omori S., et al. The circadian blood pressure rhythm in non-diabetic hemodialysis patients. *Hypertens. Res.* 2001, 24 (2): 111–117
77. Izzedine H., Launay – Vacher V., Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int. J. Cardiol.* 2006; 107: 343–349

78. Lemmer B. Clinical chronopharmacology of the cardiovascular system: hypertension and coronary heart disease. *Clin. Ter.* 2006; 157: 41–52
79. Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C., et al. Blunted Nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993; 88: 986–992
80. Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K., et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998; 29: 570–576
81. Zweiker R., Eber B., Schumacher M., et al. “Non-dipping“ related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med. Austriaca* 1994; 21: 86–89
82. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536
83. Fan H.Q., Li Y., Thijs L., et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators: Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J. Hypertens.* 2010; 28: 2036–2045
84. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26: 281–287
85. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Obasama study. *J. Hyperten.* 2002; 20: 2183–2189
86. Segà R., Trocino G., Lanzarotti A., et al. Alterations of Cardiac Structure in Patients With Isolated Office, Ambulatory, or Home Hypertension. Data From the General Population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385–1392
87. Dolan E., Stanton A., Thijs L., et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study. *Hypertension* 2011; 46: 156–161
88. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause – Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55–61
89. Golberg R.J., Brady P., Muller J.E., et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1990; 66: 140–144

90. Willich S.N., Linderer T., Wegscheider K., et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation* 1989; 80: 853–858
91. Muller J.F.M., Toonesmann U., Schaupp S., Franz I.W. Nocturnal Blood Pressure and Myocardial Ischemia in Patients with CAD. *J. Hypertens.* 1996; 14 (Suppl 1): 252
92. Pierdomenico D., Bucci A., Constantini F., et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31 (7): 1627–1634
93. Kario K., et al. Stroke Prognosis and Abnormal Nocturnal Blood Pressure Falls in Older Hypertensives. *Hypertens.* 2001; 38: 852–857
94. Staessen J.A., et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539–546
95. Pierdomenico S.D., Pierdomenico A.M., Di Tommaso R., et al. Morning Blood Pressure Surge, Dipping, and Risk of Coronary Events in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am. J. Hypertens.* 2016; 29(1): 39–45
96. Mancia G., Parati G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Organ Damage. *Hypertens.* 2000; 36: 894–900
97. Prattichizzo F.A. New way to express ambulatory blood pressure variability. *Hypertens.* 2002; 4: 7
98. Kikuya M., et al. Prognostic Significance of Blood Pressure and Heart Rate Variabilities The Obasama Study. *Hypertens.* 2000; 36: 901–906
99. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J., Winbeck K., Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536–1541
100. Gomez-Angelats E., de La Sierra A., Sierra C., Parati G., Mancia G., Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 696–700
101. Verdecchia, P., et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press. Monit.* 1996; 1(1): 3–11

102. Schillaci G., Verdecchia P., Borgioni C., et al. Lack of association between blood pressure variability and left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 515–522
103. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring: European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1731–1768
104. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 Edition. European Heart Network and European Society of Cardiology. ISBN 978–2–9537898–1–2
105. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M., et al. Epidemiologia, leczenie i rokowanie w ostrych zespołach wieńcowych na Śląsku. Wyniki etapu pilotażowego Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego – PL – ACS. *Kardiologia Polska*. 2005; 62 (supl. 1) 122–127
106. Gąsior M., Słonka G., Wilczek K., et al. Comparison of invasive and non-invasive treatment strategies in older patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes – PL – ACS). *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 30–36
107. Poloński L., Gąsior M., Gierlotka M., et al. What has changed in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction in Poland in 2003–2009? Data from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL – ACS). *Kardiologia Polska*. 2011; 69: 1109–1118
108. Polewczyk A., Janion M., Gąsior M., et al. Benefits from revascularisation therapy in elderly with acute myocardial infarction. Comparative analysis of patients hospitalized in 1992–1996 and 2005–2006. *Kardiologia Polska*. 2010; 68: 873–881
109. Gierlotka M., Gąsior M., Tajstra M., et al. Outcomes of invasive treatment in very elderly Polish patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction from 2003–2009 (from the PL – ACS registry) *Cardiol. J.* 2013; 20: 34–43
110. Raport. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI – PL 2009–2012. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Śląski Uniwersytet Medyczny. Gdański Uniwersytet Medyczny. Warszawski Uniwersytet Medyczny. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014

111. Dudek D., Siudak Z., Grygier M., Araszkiwicz A., et al. Interventional cardiology procedures in Poland in 2018. Summary report of the Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society (AISN PTK) and Jagiellonian University Medical College. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2019; 15(4): 391–393
112. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–1249
113. Borghi C., Dormi A., L'Italien G., et al. The relationship between systolic blood pressure and cardiovascular risk – results of the Brisighella Heart Study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2003; 5: 47–52
114. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 111: 363–368
115. Nitenberg A., Chemla D., Antony I. Epicardial coronary artery constriction to cold pressor test is predictive of cardiovascular events in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries and without other major coronary risk factor. *Atherosclerosis* 2004; 173: 115–123
116. De Cesare N., Polese A., Cozzi S., et al. Coronary angiographic patterns in hypertensive compared with normotensive patients. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1101–1106
117. Natali A., Vichi S., Landi P., et al. Coronary artery disease and arterial hypertension: clinical, angiographic and follow-up data. *J. Intern. Med.* 2000; 247: 219–230
118. Sanchez Torres G., Trevethan Craviotto S., Bialostozky D., Gutierrez Fuster E., Olvera Cruz S. Clinical and coronary angiographic characteristics of hypertensive angina. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 1981; 51: 541–547
119. Wang X.L., Tam C., McCredie R.M., Wilcken D.E. Determinants of severity of coronary artery disease in Australian men and women. *Circulation* 1994; 89: 1974–1981
120. Kato J., Aihara A., Kikuya M., et al. Risk factors and predictors of coronary arterial lesions in Japanese hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2001; 24: 3–11
121. Ogawa K., Numao T., Iizuka M., et al. Angiographic and coronary risk factor analyses of Japanese patients with ischemic heart disease before age 40 – a multicenter cooperative study. *Jpn. Circ. J.* 1996; 60: 822–830

122. Yang X.L., Chen J., Zhou Y.L., Huang W.H., Luo J.F., Li G. Effect of hypertension on the morphology of coronary artery: analysis of 203 cases. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24: 226–227
123. Kasaoka S., Okuda F., Satoh A., et al. Effect of coronary risk factors on coronary angiographic morphology in patients with ischemic heart disease. *Jpn. Circ. J.* 1997; 61: 390–395
124. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100): 1345–1422
125. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016
126. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): 86–104
127. Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–418
128. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34(5): 575–584
129. Rizvi A.A. Addressing hypertension in the patient with type 2 diabetes mellitus: pathogenesis, goals, and therapeutic approach. *Eur. Med. J. Diabetes*. 2017; 5(1): 84–92
130. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113(15): 1888–1904
131. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J. Hypertens.* 2001; 19(3 Pt 2): 523–528
132. Tarnow L., Rossing P., Gall M.A., Nielsen F.S., Parving H.H. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC – V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247–1251

133. Fallow G.D., Singh J. The prevalence, type and severity of cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic patients: a matched-paired retrospective analysis using coronary angiography as the diagnostic tool. *Mol. Cell Biochem.* 2004; 261: 263–269
134. Cariou B., Bonnevie L., Mayaudon H., Dupuy O., Ceccaldi B., Bauduceau B. Angiographic characteristics of coronary artery disease in diabetic patients compared with matched non-diabetic subjects. *Diabetes Nutr. Metab.* 2000; 13: 134–141
135. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti R.E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104
136. Tykarski A., Filipiak K.J., Januszewicz A., et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019; tom 5, nr 1: 1–86
137. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden Of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2287–2323
138. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964
139. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957–967
140. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 613–622

141. Lv J., Ehteshami P., Sarnak M.J., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185(11): 949–957
142. Mancia G. Effects of intensive blood pressure control in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 2010; 122: 847–849
143. Benavente O.R., Coffey C.S., Conwit R., et al. Effects of blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507–515
144. Bangalore S., Messerli F.H., Wun C.C., et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2897–2908
145. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens. Res.* 2008; 31: 2115–2127
146. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202
147. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F., et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio – Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525–533
148. Czernichov S., Zanchetti A., Turnbull F., et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. The effects of blood pressure reduction and different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events according to baseline blood pressure: meta-analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* 2011; 29(1): 4–16
149. Volpe M., Tocci G. Redefining Blood Pressure Targets in High-Risk Patients?: Lessons From Coronary Endpoints in Recent Randomized Clinical Trials. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24(10): 1060–1068
150. Kario K., Pickering T.G. Does Extreme Dipping of Nocturnal Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients Confer High Risk of Developing Ischemic Target Organ Damage From Antihypertensive Therapy? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160(9): 1378

151. Mancia G., Kjeldsen S.E., Zappe D.H., et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 955–964
152. Kjeldsen S.E., Berge E., Bangalore S., et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk. The VALUE trial. *Blood Press.* 2016; 25: 83–92
153. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K., et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood – Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116
154. Filipovský J., Seidlerová J., Kratochvíl Z., et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* 2016; 25(4): 228–234
155. 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(7): 1359–1366
156. PROGRES Collaborative Study Group. Randomised trial of Perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041
157. Mancia G., Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1461–1464
158. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762
159. Zanchetti A., Hansson L., Clement D., et al. On behalf of the HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT Study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers ? *J. Hypertens.* 2003; 21: 797–804
160. Messerli F.H., Conti C.R., Hewkin A.C., et al. Low blood pressure is associated with increased mortality and cardiovascular morbidity (J-shaped curve) in treated hypertensive patients with coronary artery disease. Late Breaking Clinical Trials II. The American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans, Louisiana 2004

161. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events-meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2016; 34(8): 1451–1463
162. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists` Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964
163. Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic: patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int.* 2002; 61: 1086–1097
164. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS38. *Br. Med. J.* 1998; 317: 703–713
165. Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N., Ferrari R., Fox K.M., Tardif J.C., Tendera M., Tavazzi L., Bhatt D.L., Steg P.G. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388(10056): 2142–2152.
166. Margolis K.L., O'Connor P.J., Morgan T.M., Buse J.B., Cohen R.M., Cushman W.C., Cutler J.A., Evans G.W., Gerstein H.C., Grimm R.H. Jr., et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014; 37(6): 1721–1728
167. Winchester D.E., Cooper-Dehoff R.M., Gong Y., Handberg E.M., Pepine C.J. INVEST Investigators. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: new data from extended follow-up of the International verapamil/trandolapril study (INVEST). *Clin. Cardiol.* 2013; 36(8): 442–447
168. Böhm M., Schumacher H., Teo K.K., Lonn E.M., Mahfoud F., Mann J.F.E., Mancina G., Redon J., Schmieder R.E., Marx N., et al. Cardiovascular outcomes and achieved blood pressure in patients with and without diabetes at high cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2019; 40(25): 2032–2043

169. Szymański F.M., Filipiak K.J. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca. Via Medica. Gdańsk 2011. Biblioteka Czasopisma Nadciśnienie Tętnicze, nr 7: 14–19
170. Qiang L., Xiaohui L., Junping K., et al. Effect of blood pressure levels on prognosis in patients of non ST segment elevated acute coronary syndrome without prior history of hypertension. Heart 2010; 96: A141
171. Shlomaï G., Kopel E., Goldenberg I., Grossman E. The association between elevated admission systolic blood pressure in patients with acute coronary syndrome and favorable early and late outcomes. Journal of the American Society of Hypertension Volume 9, Issue 2 February 2015: 97–103
172. Bangalore S., Qin J., Sloan S., et al. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes ? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT – TIMI) 22 trial. Circulation 2010; 122: 2142–2151
173. Reboussin D.M., Allen N.B., Griswold M.E., Guallar E., Hong Y., Lackland D.T., Miller E.P.R. 3rd, Polonsky T., Thompson-Paul A.M., Vupputuri S. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. Hypertension 2018; 71(6): 116–135
174. Peri-Okonny P.A., Patel K.K., Jones P.G., Breeding T., Gosch K.L., Spertus J.A., Arnold S.V. Low diastolic blood pressure is associated with angina in patients with chronic coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 72(11): 1227–1232
175. Armario P., Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension. J. Hypertens. 2013; 31(Suppl 1): 9–12
176. Shen Y., Yang Z.K., Hu J., Wang X.Q., Dai Y., Zhang S., Zhang R.Y., Lu L., Ding F.H., Shen W.F. Donor artery stenosis interactions with diastolic blood pressure on coronary collateral flow in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion. Cardiovasc. Diabetol. 2018; 17(1): 76

- 177.Xie X., Atkins E., Lv J., Bennett A., Neal B., Ninomiya T., Woodward M., MacMahon S., Turnbull F., Hillis G.S., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10017): 435–443
- 178.Mancia G., Messerli F., Bakris G., Zhou Q., Champion A., Pepine C.J. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR – Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50: 299–305
- 179.Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M. L., Bernard R. Chaitman B.R., White H.D. Trzecia uniwersalna definicja zawału serca. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. V: 235–254
- 180.Lang, R.M., Badano L.P., 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
- 181.Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program "STATISTICA PL" na przykładach z medycyny – tom I: Statystyki Podstawowe, tom II: Modele liniowe i nieliniowe. Kraków 2006: StatSoft Polska
- 182.Yousufuddin M., Takahashi P.Y., Major B., et al. Association between hyperlipidemia and mortality after incident acute myocardial infarction or acute decompensated heart failure: a propensity score matched cohort study and a meta-analysis *BMJ Open* 2019; 9 : 028638
- 183.Canto J.G., Kiefe C.I., Rogers W.J., et al. NRM Investigators Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306(19): 2120–2127
- 184.Haig C., Carrick D., Carberry J., Mangion K., Maznyczka A., Wetherall K., McEntegart M., Petrie M.C., Eteiba H, Lindsay M., Hood S., Watkins S., Davie A., Mahrous A, Mordi I., Ahmed N, Teng Yue May V., Ford I., Radjenovic A, Welsh P., Sattar N, Oldroyd K.G., Berry C. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction New Pathophysiological Insights. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2019; vol. 12 no. 6: 993–1003

185. Reinstadler S.J., Eitel C., Thieme M., et al. Comparison of characteristics of patients aged ≤ 45 years versus > 45 years with ST-elevation myocardial infarction (from the AIDA STEMI CMR substudy). *Am. J. Cardiol.* 2016; 117: 1411–1416
186. Shah B., Bangalore S., Gianos E., et al. Temporal trends in clinical characteristics of patients without known cardiovascular disease with a first episode of myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2014; 167: 480–488
187. Fresco C., Avanzini F., Bosi S., et al. Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI – 2 Investigators. *Hypertens.* 1996; 14: 743–750
188. Dumaine R., Gibson C.M., Murphy S.A., et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Association of a history of systemic hypertension with mortality, thrombotic, and bleeding complications following non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 315–322
189. Lingman M., Herlitz J., Bergfeldt L., Karlsson T., Caidahl K., Hartford M. Acute coronary syndromes – the prognostic impact of hypertension, diabetes and its combination on long-term outcome. *Int. J. Cardiol.* 2009; 137: 29–36
190. De Luca G., Dirksen M.T., Spaulding C., et al. Impact of hypertension on clinical outcome in STEMI patients undergoing primary angioplasty with BMS or DES: insights from the DESERT cooperation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175: 50–54
191. De Luca G., Parodi G., Sciagrà R., et al. Impact of hypertension on infarct size in ST elevation myocardial infarction patients undergoing primary angioplasty. *J. Hypertens.* 2013; 31(12): 2433–2437
192. Lazzeri C., Valente S., Chiostrì M., Attanà P., Picariello C., Gensini G.F. Impact of hypertension on short-and long-term prognoses in patients with ST elevation myocardial infarction and without previously known diabetes. *Heart Vessels.* 2012; 27(4): 370–376
193. Cecchi E., D'Alfonso M.G., Chiostrì M., et al. Impact of hypertension history on short and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous angioplasty: comparison between STEMI and NSTEMI. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2014; 21(1): 37–43

194. Abrignani M., Dominguez L., Biondo G., et al. In-hospital complications of acute myocardial infarction in hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 165–170
195. Erne P., Radovanovic D., Schoenenberger A.W., et al. Impact of hypertension on the outcome of patients admitted with acute coronary syndrome. *J. Hypertens.* 2015; 33: 860–867
196. Roth D., Van Tulder R., Heidinger B., Herkner H., Schreiber W., Havel C. Admission blood pressure and 1-year mortality in acute myocardial infarction. *Int. J. Clin. Pract.* 2015; 69: 812–819
197. Lee D., Goodman S.G., Fox K., et al. Prognostic significance of presenting blood pressure in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in relation to prior history of hypertension. *Am. Heart J.* 2013; 166: 716–722
198. Park J.S., Cha K.S., Shin D., et al. Prognostic significance of presenting blood pressure in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28: 797–805
199. Yap Y.G., Duong T., Bland J.M., et al. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J. Hypertens.* 2007; 25: 307–313
200. Ki Hong Lee. Target Blood Pressure Control in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2019; 140: A16494
201. EUROASPIRE. European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European action on secondary prevention through intervention to reduce events. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 1569–1582
202. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 554–572
203. Frattola A., Parati G., Cuspidi C., et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1133–1137
204. Cay S., Cagirci G., Demir A.D., et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis after percutaneous coronary intervention in normotensive patients. *Atherosclerosis* 2011; 219: 951–957

205. Sidhu M.S., Hartigan P., Maron D., et al. Association between blood pressure variability and long term survival in patients with stable ischemic heart disease: a post-hoc analysis of the COURAGE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 67: 2157
206. Tai C., Sun Y., Dai N., et al. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2015; 17: 107–115
207. Mehlum M.H., Liestøl K., Kjeldsen S.E., et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur. Heart J.* 2018; 39(24): 2243–2251
208. Khairy A., Hassan M., Abd – El Rahman H., Mohsen K., Dimitry S.R. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Clinical Hypertension* 2017; 19(12): 1252–1259
209. Kulenthiran S., Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. *Clin. Res. Cardiol.* 2017; 106: 475–484
210. Kjeldsen S., Mancia G. A critical review of the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Eur. Heart J.* 2017; 38: 3260–3265
211. Bangalore S., Toklu B., Gianos E., Schwartzbard A., Weintraub H, Ogedegbe G., Messerli F.H. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *The American Journal of Medicine* (2017); 130: 707–719
212. Vidal-Petiot E., Sorbets E., Bhatt D.L., et al. Potential impact of the 2017 ACC/AHA guideline on high blood pressure in normotensive patients with stable coronary artery disease: insights from the CLARIFY registry. *Eur. Heart J.* 2018 Nov 14; 39(43): 3855–3863
213. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 331–336
214. Rouleau J.L., Talajic M., Sussex B., Potvin L., Warnica W., Davies R.F., Gardner M., Stewart D., Plante S., Dupuis R., Lauzon C., Ferguson J., Mikes E., Balnozan V., Savard P. Myocardial infarction patients in the 1990s – their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996;27:1119–1127

215. La Rovere M.T., Bigger J.T. Jr, Marcus F.I., Mortara A., Schwartz P.J. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478–484
216. van Diepen S., Chen A., Wang T., Alexander K., Ezekowitz J., Armstrong P., Peterson ER., Roe M. THE INTERACTION OF EJECTION FRACTION AND SYMPTOMATIC HEART FAILURE ON PROGNOSIS IN NSTEMI PATIENTS: INSIGHTS FROM THE LINKED CRUSADE-CMS REGISTRY. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013 Mar, 61 (10 Supplement)
217. Sutton N.R., Li S., Thomas L., et al. The association of left ventricular ejection fraction with clinical outcomes after myocardial infarction: Findings from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network (ACTION) Registry-Get With the Guidelines (GWTG) Medicare-linked database. *Am. Heart J.* 2016;.178: 65–73
218. Bosch X., Theroux P. Left ventricular ejection fraction to predict early mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2005; 150: 215–220
219. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S.L., Brown M.W., Andrews M.L. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 877–883
220. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237
221. Buxton A.E., Lee K.L., Hafley G.E., Pires L.A., Fisher J.D., Gold M.R., Josephson M.E., Lehmann M.H., Prystowsky E.N. Limitations of ejection fraction for prediction of Figure 5 Substrate and modulating factors of sudden cardiac death after myocardial infarction as well as major corresponding diagnostic methods. LVEF, left ventricular ejection fraction; MRI, magnetic resonance imaging. Ejection fraction for risk stratification 1971. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1150–1157

222. Bauer A., Barthel P., Schneider R., Ulm K., Müller A., Joenig A., Stich R., Kiviniemi A., Hnatkova K., Huikuri H., Schoëmig A., Malik M., Schmidt G. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR – Risk). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 576–583
223. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P., et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284
224. Vakili H., Sadeghi R., Rezapoor P., Gachkar L. In-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention according to left ventricular ejection fraction, ARYA Atherosclerosis 2014, vol. 10, no. 4 : 211–217
225. Palmerini T., Caixeta A., Genereux P., et al. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial. *Am. Heart J.* 2012; 163: 383–391
226. Garg S., Sarno G., Garcia-Garcia H.M., et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 317–326
227. Ather S., Chan W., Chillar A., et al. Association of Systolic Blood Pressure with Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Complex Relationship. *Am. Heart J.* 2011 March ; 161(3): 567–573
228. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C., et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation* 2000; 102: 1014–1019
229. McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B., et al Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. *Gusto – IIb. Eur. Heart J.* 2000; 21: 1750–1758
230. Svensson A.M., McGuire D.K., Abrahamsson P., et al Association between hyper – and hypoglycemia and 2-year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1255–1261
231. Norhammar A., Ternerz A., Nilsson G., et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140–2144

232. Abbott R.D., Donahue R.P., Kannel W.B., et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1998; 260: 3456–3460
233. Balkau B., Jouven X., Ducimetiere P., et al. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999; 35: 1968–1969
234. Zuanetti G., Latini R., Maggioni A.P., Santoro L., Franzosi M.G. For the GISSI – 2 Investigators, Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI – 2 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 1788–1794
235. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B., et al. GUSTO – I Investigators, Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 171–179
236. Behar S., Boyko V., Reicher – Reiss H., Goldbourt U. SPRINT Study Group, Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes: Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Am. Heart J.* 1997; 133: 290–296
237. Orlander P.R., Goff D.C., Marrissey M., et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites: the Corpus Christi Heart Project. *Diabetes* 1994; 43: 897–902
238. Murcia A.M., Hennekens C.H., Lamas G.A., et al. Impact of Diabetes on Mortality in Patients With Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164(20): 2273–2279
239. McGuire D.K., Emanuelsson H., Granger C.B., et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO – IIb study. GUSTO IIb Investigators. *Eur. Heart J.* 2000; 21(21): 1750–178.
240. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3035–3087

241. Read S.H., Fischbacher C.M., Colhoun H.M., et al. Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015. *Diabetologia* 2019; 62: 418–425
242. Lettino M., Andell P., Zeymer U., et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in contemporary European registries: characteristics and outcomes. *Eur. Heart J. – Cardiovasc. Pharmacother.* March 2017
243. Niedziela J.T., Hiczkiewicz J., Kleinrok A., et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL – ACS) annual 2018 report. *Kardiol. Pol.* 2020; 78: 243–246
244. Htay T., Mehta D., Heo J., Iskandrian A.E. Left ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 2005; 95: 798–801
245. Konduracka E., Gackowski A., Rostoff P., Galicka-Latala D., Frasik W., Piwowarska W. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. *European Heart Journal* 2007; 28: 2465–2471
246. Henry R.M., Paulus W.J., Kamp O., Kostense P.J., Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D. Deteriorating glucose tolerance status is associated with left ventricular dysfunction – the Hoorn Study. *Netherlands Journal of Medicine* 2008; 66: 110–117
247. Loimaala A., Groundstroem K., Majahalme S., Nenonen A., Vuori I. Impaired myocardial function in newly onset type 2 diabetes associates with arterial stiffness. *European Journal of Echocardiography* 2006; 7: 341–347
248. Chareonthaitawee P., Sorajja P., Rajagopalan N., Miller T.D., Hodge D.O., Frye R.L., Gibbons R.J. Prevalence and prognosis of left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients without known coronary artery disease referred for stress single-photon emission computed tomography and assessment of left ventricular function. *American Heart Journal* 2007; 154: 567–574

249. Ammann P., Brunner-La Rocca H., Fehr T., Munzer T., Sagmeister M., Angehrn W., Rickli H. Coronary anatomy and left ventricular ejection fraction in patients with type 2 diabetes admitted for elective coronary angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2004; 62: 432–438
250. McDonagh T.A., Morrison C.E., Lawrence A., Ford I., Tunstall-Pedoe H., McMurray J.J., Dargie H.J. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829–833
251. Ehl N.F., Ku'hne M., Brinkert M., et al. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction – irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165: 945–951
252. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., Zethelius B., Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294: 334–341
253. Smooke S., Horwich T.B., Fonarow G.C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *American Heart Journal* 2005; 149: 168–174
254. Califf G.C., Young R.M., et al. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group, Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 920–925
255. Iwasaka T., Takahashi N., Nakamura S., et al. Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 1522–1526
256. Stone P.H., Muller J.E., Hartwell T., et al. MILIS Study Group, The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 49–57
257. Svedjeholm R., Hakanson E., Vanhanen I. Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 15–22
258. Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T., et al. Diabetes mellitus prevents ischaemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1007–1011

259. Whang W., Bigger J.T. Jr. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1166–1172
260. Chun-Yip Yeung, Karen Siu-Ling Lam, Sheung-Wai Li, Kwok-Fai Lam, Hung-Fat Tse, Chung-Wah Siu. Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction in Type 2 Diabetic Patients With No Residual Myocardial Ischemia. *Diabetes Care* 2012; 35(12): 2564–2569
261. Shah A.M., Uno H., Køber L., et al. The inter-relationship of diabetes and left ventricular systolic function on outcome after high-risk myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12(11): 1229–1237
262. MacDonald M.R., Petrie M., C Varyani F., et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure. An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1377–1385
263. Jennersjö P.E., Wijkman M., Wiréhn A.B., et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes-relationship to macro – and microvascular subclinical organ damage. *Prim. Care Diabetes* 2011; 5: 167–173
264. Sun L., Yan B., Gao Y., et al. Relationship between blood pressure reverse dipping and type 2 diabetes in hypertensive patients. *Sci. Rep.* 2016; 6: 250–253
265. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D., Lazzari P., Destro M., Corradi L. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive and hypertensive type 2 diabetes: prevalence of impaired diurnal blood pressure patterns. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 1–7
266. Sommerfield A.J., Robinson L., Padfield P.L., et al. Clinical variables associated with non-dipping of nocturnal blood pressure in type 2 diabetes. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2008; 8: 236–240
267. Cuspidi C., Meani S., Lonati L., et al. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *Journal of Hypertension.* 2006; 24(4): 647–653
268. Pistrosch F., Reissmann E., Wildbrett J., Koehler C., Hanefeld M. Relationship between diurnal blood pressure variation and diurnal blood glucose levels in type 2 diabetic patients. *Am. J. Hypertens.*, 20 (2007): 541–545

269. Eguchi K., Pickering T.G., Hoshida S., et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 443–450
270. Nakano S., Fukuda M., Hotta F., et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrences of both fatal and nonfatal vascular events in NIDDM subjects. *Diabetes* 1998 Sep; 47(9): 1501–1506.
271. Ayala D.E., Moyá A., Crespo J.J., Castiñeira C., Domínguez-Sardiña M., Gomara S., et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol. Int.* 30 (2013): 99–115
272. White W.B., Jalil F., Cushman W.C., Bakris G.L., Bergenstal R., Heller S.R., Liu Y., Mehta C., Zannad F., Cannon C.P. Average clinician-measured blood pressures and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and ischemic heart disease in the EXAMINE trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7(20): 9114
273. Nakano S., Ito T., Furuya K., Tsuda S., Konishi K., Nishizawa M., Nakagawa A., Kigoshi T., Uchida K. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 647–656
274. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fernández J.R.. Sleep-time blood pressure as a therapeutic target for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 325–334
275. Astrup A.S., Nielsen F.S., Rossing P., Ali S., Kastrup J., Smidt U.M., et al. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy: a follow – up study. *J. Hypertens.* 2007; 25: 2479–2485
276. Bouhanick B., Bongard V., Amar J., Bousquel S., Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 560–567
277. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., et al. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28: 567–574

278. Ozawa M., Tamura K., Iwatsubo K., Matsushita K., Sakai M., Tsurumi-Ikeya Y., Azuma K., Shigenaga A., Okano Y., Masuda S., Wakui H., Ishigami T., Umemura S. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 2008; 30: 213–224
279. Ruiz J., Monbaron D., Parati G., Perret S., Haesler E., Danzeisen C., Hayoz D. Diabetic neuropathy is a more important determinant of baroreflex sensitivity than carotid elasticity in type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 162–167
280. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–838
281. Cardoso C.R.L., Leite N.C., Muxfeldt E.S., Salles G.F. Thresholds of Ambulatory Blood Pressure Associated With Chronic Complications in Type 2 Diabetes, *American Journal of Hypertension* 2012; 25(1): 82–88

11. Załączniki



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 6
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 604/15

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczególnych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010. Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 11 czerwca 2015 r.

rozpatrzyła wnioszek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: Dr hab. Beata Begier- Krasieńska

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
UM w Poznaniu**

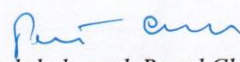
Główny badacz: lek. med. Tomasz Kowalewski

Temat badań:

„Ocena 24-h ABPM u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego oraz wpływ dobowych parametrów ciśnienia tętniczego na rokowanie po zawale serca STEMI i NSTEMI- obserwacja dwunastomiesięczna”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji


prof. dr hab. med. Paweł Chęciński



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 328/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2008r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładań w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładań w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu wliczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 03 marca 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. Beata Begier- Krasieńska

Miejsce prowadzenia badań:

**Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

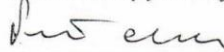
Główny badacz: lek. med. Tomasz Kowalewski

Temat badań:

„Ocena wpływu parametrów badania 24-godzinnego ABPM na rokowanie u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego – obserwacja 12-miesięczna”.

Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na: zmianie tematu badania z „Ocena 24-h ABPM u pacjentów w pierwszym tygodniu zawału serca STEMI i NSTEMI w zależności od obecności nadciśnienia tętniczego oraz wpływ dobowych parametrów ciśnienia tętniczego na rokowanie po zawału serca STEMI i NSTEMI- obserwacja dwunastomiesięczna” na powyższy oraz wprowadzeniu zmian w kryteriach wyłączenia, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 03.03.2016r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 604/15 z dnia 11.06.2015r.

Przewodniczący Komisji


prof. dr hab. med. Paweł Chęciński