



Polskie Towarzystwo  
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo  
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii  
Sercowo-Naczyniowej PTK

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2019, tom 16, nr 4, strony 207-278



**Rivaroksaban — następny krok w leczeniu choroby niedokrwiennej serca**  
*Rivaroxaban; next step in the treatment of chronic coronary syndromes*

Stefan Grajek, Anna Olasińska-Wiśniewska

**Komentarz — rivaroksaban 2,5 mg + ASA w wytycznych ESC 2019**

*The commentary — rivaroxaban 2.5 mg + ASA in ESC 2019 guidelines*

Zbigniew Kalarus

**Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca**

*Pulmonary hypertension in left heart disease*

Ilona Skoczylas i wsp.

**Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów  
ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych**  
*Diagnosis and treatment of hypertension in diabetic patients  
according to changes in guidelines*

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska

**Czynniki charakterystyczne dla tętniaka aorty brzusznej  
i jego potencjalne biomarkery**

*Factors and biomarkers characteristic for abdominal aortic aneurysm*

Karolina Stępień i wsp.

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

# SYMPOZJUM POST AHA

POD PATRONATEM  
KLUBU 30 PTK ORAZ CZASOPISMA  
CARDIOLOGY JOURNAL

Przewodniczący:

dr hab. n. med. Miłosz Jaguszewski, prof. nadzw., FESC  
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC



19-0130.001.011

Szczegółowe informacje oraz rejestracja na stronie internetowej:

[www.postaha.viamedica.pl](http://www.postaha.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER

ikamed.pl  
INTEGRATED MEDICAL SOLUTIONS

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

**BEWIM<sup>®</sup>**  
prasugrel



**Siła przeżycia**



GEDEON RICHTER





# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej,  
Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego  
i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK

## Redaktor Naczelny

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

## Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

## Rada Naukowa

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak (Katowice)

Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)

Dr n. med. Marcin Barylski (Łódź)

Dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)

Dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)

Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek (Poznań)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak (Łódź)

Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka (Kraków)

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)

Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz (Zabrze)

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

Dr hab. n. med. Tomasz Zapolski (Lublin)

Dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

## Redaktorzy wydawcy

**Sekretarz Redakcji:** lek. Monika Nosowicz (Gdańsk)

**Redaktor prowadząca:** Joanna Gajkowska (Gdańsk)

## Redaktorzy działów

### CHOROBA WIEŃCOWA

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)

### DIABETOKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)

### EKG W PRAKTYCE

Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)

### FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

### KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

### NEFROKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

### NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)

### PREWENCJA

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)

### PRZYPADKI KLINICZNE

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

### REPETYTORIUM Z KARDIOLOGII

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)

Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

### ZABURZENIA RYTMU SERCA

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)

## Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

### Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków

(ISSN 1733-2346) to czasopismo wydawane cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl), wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn)

### Informacje dla autorów

„Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków” jest pismem o charakterze edukacyjnym. Publikowane są w nim opinie uznanych ekspertów z różnych dziedzin medycyny sercowo-naczyniowej, w tym także artykuły zamówione przez Redakcję.

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują się na stronie: [www.chsin.viamedica.pl](http://www.chsin.viamedica.pl). W przypadku zainteresowania współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt: [chsin@viamedica.pl](mailto:chsin@viamedica.pl)

### Adres Redakcji

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl)

[dsku1@viamedica.pl](mailto:dsku1@viamedica.pl), <http://www.viamedica.pl>

### Prenumerata

Cena dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 90 zł za prenumeratę elektroniczną, 140 zł za prenumeratę papierową oraz

175 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Cena dla instytucji z Polski wynosi 180 zł za prenumeratę elektroniczną, 280 zł za prenumeratę papierową oraz 350 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną — tel.: 58 320 94 53,

e-mail: [prenumerata@viamedica.pl](mailto:prenumerata@viamedica.pl)

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A. 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

### Reklamy

Należy się kontaktować z VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: +48 0 58 320 94 94 wew. 198, e-mail: [dsku1@viamedica.pl](mailto:dsku1@viamedica.pl)

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

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

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/about/legalNote#legalNote](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/about/legalNote#legalNote)



10-0239-904-001



VIA MEDICA







# Valtricom®

walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd

**NOWOŚĆ**



**Walsartan**

**Amlodypina**

**Hydrochlorotiazyd**

**160 mg**

**5 mg**

**12,5 mg**

**160 mg**

**10 mg**

**12,5 mg**

**160 mg**

**10 mg**

**25 mg**

## Pełna moc możliwości walsartanu<sup>1</sup>

Skrócona Charakterystyka Produktu Leczniczego Valtricom® znajduje się wewnątrz.

Referencje: 1. Chpl Valtricom z dn. 16.07.2019 r.

 **KRKA**

Valtricom\_ChSiN\_Reklama\_4Q2019



# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2019, tom 16, nr 4

## Spis treści

<i>Farmakoterapia chorób układu krążenia</i>	<b>Riwaroksaban — następny krok w leczeniu choroby niedokrwiennej serca</b> Rivaroxaban; next step in the treatment of chronic coronary syndromes Stefan Grajek, Anna Ołasińska-Wiśniewska	207
	<b>Komentarz — riwaroksaban 2,5 mg + ASA w wytycznych ESC 2019</b> The commentary — rivaroxaban 2.5 mg + ASA in ESC 2019 guidelines Zbigniew Kalarus	220
<i>Nadciśnienie płucne</i>	<b>Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca</b> Pulmonary hypertension in left heart disease Ilona Skoczylas, Jolanta Nowak, Jacek Niedziela, Lech Poloński	222
<i>Diabeto-kardiologia</i>	<b>Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych</b> Diagnosis and treatment of hypertension in diabetic patients according to changes in guidelines Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska	229
<i>Niewydolność serca</i>	<b>Zastosowanie prasugrelu w ostrych zespołach wieńcowych</b> Prasugrel therapy in acute coronary syndromes Monika Czaja-Ziółkowska	240
	<b>Komentarz. Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prasugrelu i tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych — dlaczego potrzebne są dalsze analizy?</b> The commentary. Direct comparison of the efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndromes — why more analysis is needed? Bartosz Hudzik, Mariusz Gąsior	244
<i>Zaburzenia rytmu serca</i>	<b>Podsumowanie wskazań do implantacji układów stymulujących serce</b> Summary of indications for implanting a cardiac stimulating systems Roman Załuska, Marcin Bobruk, Marcin Grabowski	248
<i>Profilaktyka chorób serca i naczyń</i>	<b>Czynniki charakterystyczne dla tętniaka aorty brzusznej i jego potencjalne biomarkery</b> Factors and biomarkers characteristic for abdominal aortic aneurysm Karolina Stępień, Marta Lesiak, Aleksander L. Sieroń	257

<i>EKG w praktyce</i>	<b>O kłopotach z rozpoznawaniem rytmu serca w zapisie EKG, część 2 — jak szukać załamków P?</b> About problems with ECG heart rhythm recognition, part 2: how to identify P waves? Rafał Baranowski	266
<i>Z pogranicza kardiologii</i>	<b>Hipoglikemia u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej — przegląd literatury</b> Hypoglycaemia in patients undergoing metabolic surgery — a literature review Katarzyna Szmygel, Michał Hoffmann, Justyna Bigda, Łukasz Kaska, Monika Proczko-Stepaniak, Krzysztof Narkiewicz	270

# VIII Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2020

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

PATRONAT



ORGANIZATOR



## PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO

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

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

[www.forum2020.viamedica.pl](http://www.forum2020.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PARTNER



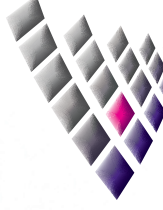
PATRONAT MEDIALNY

tvmed

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

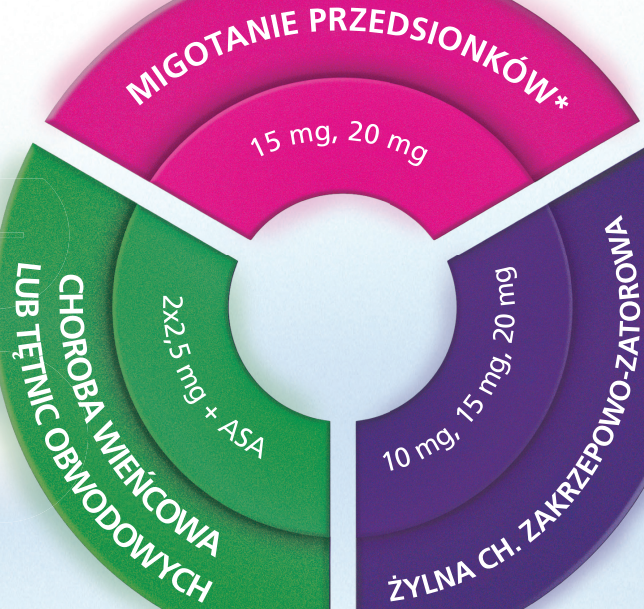


19-0315.001.011



# Xarelto® - jeden lek, wiele możliwości

## rivaroxaban



### NOWOŚĆ!!!

## Xarelto 2,5 mg + ASA w wytycznych ESC 2019<sup>1</sup>

\* Niezwiązane z wadą zastawkową  
1. Wytyczne ESC 2019 dotyczące przewlekłych zespołów wieńcowych (dawniej stabilnej choroby wieńcowej) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes European Heart Journal (2019) 00, 1-71 doi:10.1093/eurheartj/ehz425

#### Xarelto 2,5 mg tabletki powlekanie

▼ **Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Skład:** Substancja czynna: rivaroksaban w dawce 2,5 mg. Substancje pomocnicze: m.in. laktoza jednowodna. **Wskazania do stosowania:** Produkt Xarelto, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazywany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) odczuwających wysoki ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę. **OZW:** Pacjenci powinni również przyjmować dawkę dobową 75-100 mg ASA lub dawki dobowej 75-100 mg ASA plus klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny. Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla pacjenta, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwiennych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydużenie leki wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone. Leczenie produktem Xarelto należy rozpocząć jak najszybciej po stabilizacji zdarzenia OZW (w tym zabiegach rewaskularyzacji), najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala i w momencie, gdy pożyteczne leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przetrwane. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniami w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. **CAD/PAD:** Pacjenci przyjmujący produkt Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawki dobową 75-100 mg ASA. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanych procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwzakrzepkowej, należy ocenić, czy stosowanie produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwzakrzepkowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA plus klopidogrelem/tyklopidyną badano jedynie u pacjentów po niedawnym powrocie OZW. Nie badano podwójnej terapii przeciwzakrzepkowej w skojarzeniu z produktem Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę u pacjentów z CAD/PAD. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym; nieprawidłowości i stany znacznego ryzyka powolnych krwawień takie jak czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złaziowy z wysokim ryzykiem krwawienia, przełyk ostatnio raz mógł lub kręgosłup lub okultystyczny ostatnio przełyk krwotok wewnętrzzaskowy, stwierdzenia lub podejrzane obecność żyłków przętki, żyło-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub powłonek nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnętrzzaskowych lub wódniakach; jednocześnie leczenie innymi produktami przeciwzakrzepkowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową (enzymopania, daltaparyna itp.), pochodne heparyny (fondaparinux itp.), doustne leki przeciwzakrzepkowe (warfaryna, dabigatran, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepkowego lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic; jednocześnie leczenie OZW terapią przeciwzakrzepkową u pacjentów z wczesnym udarem lub przyjmujących napadem niedokrwiennym (TIA); jednocześnie leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebyciu udaru krwotoczny lub zatorowy lub jakimkolwiek udarem w ciągu ostatniego miesiąca; choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z markszą wrażliwością stopnia B i C wg klasyfikacji Child-Puga; ciąża i karmienie piersią. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** Przez cały okres stosowania leku zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta zgodnie z obowiązującymi zasadami prowadzenia leczenia przeciwzakrzepkowego. Stosowanie leku Xarelto należy przerwać w przypadku wystąpienia poważnego krwotoku. Stosowanie Xarelto powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórných lub jakiejkolwiek innego objawu nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych. Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują ogólnie leki będące silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp (np. azolowe leki przeciwgrzybicze i inhibitory proteazy HIV) u pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko krwawienia, u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym w wywiadzie. Xarelto nie należy stosować w zapobieganiu zakrzepom u pacjentów, u których niedawno wykonano przeciwwskazanie wymieniane zastawki aorty (TAVR), nie zaleca się stosowania leku ze względu na brak danych; w skojarzeniu z lekami przeciwzakrzepkowymi innymi niż ASA i klopidogrelem/tyklopidyną u pacjentów w wieku poniżej 18 lat; u pacjentów jednocześnie Xarelto 2,5 mg tabletki powlekanie EU/11 przyjmujących dronerdon; u pacjentów z protezami zastawek. **Zachować ostrożność:** w przypadku schorzeń związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia; u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) oraz u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) jednocześnie stosujących inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rivaroksabanu w osoczu; u pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze wpływające na hemostazę bądź silnie indukujące CYP3A4; u pacjentów w wieku >75 lat oraz u pacjentów z niską masą ciała; u pacjentów z CAD i ciężką objawową niewydolnością serca; podczas stosowania znieczulenia centralnego lub narkotykowego/znieczulenia zojowego u pacjentów stosujących Xarelto. **Produkt leczniczy wydawany z recepty lekarskiej – Rp. Decyzja Komisji Europejskiej:** EU/1/09/477/01-02-03 (034; 035; 041; 043; 047). **Podmiot odpowiedzialny:** Bayer AG, 51369 Leverkusen, Niemcy. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Informacji udziela:** Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, tel: (22) 5723500, fax: (22) 5723555, [VEU11/11/22/2.08.2019/P](mailto:VEU11/11/22/2.08.2019/P). **Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać. Informacje na ten temat oraz formularze zgłoszeniowe można znaleźć pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepoznadane>. Zdarzenia niepożądane można również zgłaszać do Bayer Sp. z o.o.**

#### Xarelto 10 mg / 15 mg / 20 mg tabletki powlekanie

▼ **Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Skład:** Substancja czynna: rivaroksaban 10 mg / 15 mg / 20 mg. Substancje pomocnicze: m.in. laktoza. **Wskazania do stosowania:** Xarelto, tabletki powlekanie, 10 mg: Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po przebyciu planowej aloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZGZ) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZGZ i ZP u dorosłych. Xarelto, tabletki powlekanie, 15 mg, 20 mg: Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązany z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek > 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie. Leczenie ZGZ i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZGZ i ZP u dorosłych. **Dawkowanie i sposób stosowania:** 10 mg: zalecana dawka to 10 mg rivaroksabanu, doustnie, raz na dobę. Rozpocząć w ciągu 6 do 10 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem utrzymania hemostazy. Czas trwania leczenia zależy od indywidualnego ryzyka, po dużym zabiegu stawu biodrowego zaleca się 5 tygodni, po dużym zabiegu stawu kolanowego – 2 tygodnie. Możliwe przyjmowanie w czasie lub niezależnie od posiłku. **10mg/15mg/20 mg:** profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: zalecana dawka 15 mg raz na dobę, leczenie należy kontynuować dłużej pod warunkiem, że choroba nie jest ciężka. 15 mg: leczenie należy rozpocząć w czasie lub niezależnie od posiłku. **20mg/15mg/20 mg:** profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: zalecana dawka 20 mg raz na dobę, leczenie należy kontynuować dłużej pod warunkiem, że choroba nie jest ciężka. **10mg/15mg/20 mg:** profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej: zalecana dawka 20 mg raz na dobę, leczenie należy kontynuować dłużej pod warunkiem, że choroba nie jest ciężka. **OZW:** Pacjenci powinni również przyjmować dawki dobową 75-100 mg ASA lub dawki dobowej 75-100 mg ASA plus klopidogrelu lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny. **Produkt leczniczy wydawany z recepty lekarskiej – Rp. Decyzja Komisji Europejskiej:** Xarelto, 10 mg, EU/1/08/477/001-010; 022; 042; 043; 044; 045. Xarelto, 15 mg, EU/1/08/477/011-016; 023; 026; 038. Xarelto, 20 mg, EU/1/08/477/017-021; 024; 027; 039. **Podmiot odpowiedzialny:** Bayer AG, 51369 Leverkusen, Niemcy. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Urządowa cena detaliczna:** Xarelto, 10 mg (10 tab.) 94,99 zł; Xarelto, 15 mg (14 tab.) 139,99 zł; Xarelto, 15 mg (42 tab.) 384,65 zł; Xarelto, 20 mg (14 tab.) 135,58 zł; **Wysokość dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** Xarelto, 10 mg (10 tab.) 58,02 zł; Xarelto, 15 mg (14 tab.) 74,95 zł; Xarelto, 15 mg (42 tab.) 207,52 zł; Xarelto, 20 mg (14 tab.) 56,86 zł. **Informacji udziela:** Bayer Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 158, 02-326 Warszawa, tel: (22) 5723500, fax: (22) 5723555, [VEU11/11/19/23.07.2019/P](mailto:VEU11/11/19/23.07.2019/P). **Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać. Informacje na ten temat oraz formularze zgłoszeniowe można znaleźć pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepoznadane>. Zdarzenia niepożądane można również zgłaszać do Bayer Sp. z o.o.**

# Riwaroksaban — następny krok w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Rivaroxaban; next step in the treatment of chronic coronary syndromes

**Stefan Grajek, Anna Ołasińska-Wiśniewska**

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## STRESZCZENIE

Opublikowane w 2017 roku wyniki badania COMPASS otworzyły nowe możliwości leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS). Riwaroksaban w dawce  $2 \times 2,5$  mg + kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 100 mg w porównaniu z ASA w dawce 100 mg zredukował złożony punkt końcowy (udar mózgu, zawał serca lub zgon sercowo-naczyniowy) z 5,4% do 4,1% ( $p < 0,001$ ). Tym niewątpliwym korzyściom towarzyszył niewielki wzrost powikłań krwotocznych (*major and minor bleeding*), wynoszący 1,9% w porównaniu z 3,1% ( $p < 0,001$ ), przy czym poważne powikłania krwotoczne, takie jak krwawienia zakończone zgonem, krwawienia wewnątrzczaszkowe lub do innych ważnych narządów wewnętrznych, nie różniły się istotnie od wartości obserwowanych u chorych leczonych jedynie ASA. Badanie COMPASS przełamuje podejmowane od wielu lat próby skojarzonej terapii lekami przeciwkrzepliwymi (warfaryna, acenokumarol) z ASA chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Badania te, mimo istotnej redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), ze względu na nieakceptowalnie wysoki odsetek powikłań krwotocznych nie są rekomendowane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. W świetle wyników badania COMPASS u chorych z CCS optymalne leczenie (OMT) powinno, obok statyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny i ASA, zawierać riwaroksaban w dawce  $2 \times 2,5$  mg. U chorych z implantowanym stentem podwójna terapia przeciwzakrzepowa (DAT) oparta na „naczyniowych” dawkach riwaroksabanu i leku z grupy P2Y<sub>12</sub> (DAT) w prewencji zakrzepicy w stencie jest równie skuteczna i bezpieczna jak klasyczna podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT). Nowa jakość po wprowadzeniu riwaroksabanu do leczenia chorych z CCS może się okazać szczególnie przydatna u pacjentów ze zmianami niekrytycznymi (40–70%) w tętnicach wieńcowych, ze współistniejącą cukrzycą oraz „oporną” na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne dławicą piersiową.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 207–219*

**Słowa kluczowe:** riwaroksaban, dawki naczyniowe, przewlekły zespół wieńcowy

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek  
I Klinika Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
e-mail: stefan.grajak@skpp.edu.pl

**ABSTRACT**

Publication of COMPASS trial in 2017 opened up new possibilities for treatment of patients with chronic coronary syndrome (CCS). Rivaroxaban 2,5 mg twice daily plus (ASA, acetylsalicylic acid) 100 mg compared with ASA 100 mg alone reduced the primary outcome (composite of cardiovascular death, stroke or myocardial infarction) from 5.4% to 4.1% ( $p < 0.001$ ). These unquestionable benefits were accompanied with a slight increase in bleeding complication (major and minor bleeding) in the rivaroxaban-plus-ASA group — 1.9% versus 3.1% ( $p < 0.001$ ), wherein no significant difference with the ASA-alone group was noted in the rate of severe bleeding complications, including fatal bleeding, intracranial bleeding or bleeding into other critical organ. The COMPASS trial overcomes several many years' attempts to combine antithrombotic treatment (warfarin, acenocumarol) and ASA in patients with stable coronary artery disease. The studies, despite a significant reduction of cardiovascular events (MACE) are not recommended in the treatment of ischaemic disease due to unacceptable high rate of bleeding complications. According to COMPASS trial results in patients with CCS, the optimal treatment (OMT, optimal medical treatment) should include statin, angiotensin-converting enzyme inhibitors and ASA, along with rivaroxaban 2,5 mg twice daily. In patients after stent implantation dual-antithrombotic therapy (DAT) including vascular dose of rivaroxaban and a P2Y<sub>12</sub> inhibitor (DAT) in the prevention of stent thrombosis, is as effective and safe as classic dual-antiplatelet therapy (DAPT). A new quality after introduction of rivaroxaban to the treatment of CCS may be particularly useful in patients with noncritical changes in coronary arteries (40–70%), co-existing diabetes and angina „resistant” to pharmacotherapy and revascularisation.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 207–219*

**Key words:** rivaroxaban, vascular dose, chronic coronary syndrome

**WPROWADZENIE**

Wyniki opublikowanego w 2017 roku badania COMPASS (*Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events in coronary or peripheral artery disease*) w świecie medycznym stały się sporą sensacją [1]. U pacjentów ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg rivaroksaban w dawce 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg istotnie ograniczał występowanie pierwotnego złożonego punktu końcowego (obejmującego udar mózgu, zawał serca lub zgon sercowo-naczyniowy) z 5,4% do 4,1% ( $p < 0,001$ ). Zarówno śmiertelność całkowita, jak i sercowo-naczyniowa były również istotnie mniejsze. Tym niewątpliwym korzyściom klinicznym towarzyszył niewielki wzrost powikłań krwotocznych (*major and minor bleeding*) wynoszący 1,9% w porównaniu z 3,1% ( $p < 0,001$ ), przy czym poważne powikłania krwotoczne, takie jak: krwawienia zakończone zgonem, krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawienia do ważnych narządów wewnętrznych, nie różniły się istotnie od analogicznych odsetków obserwowanych u chorych leczonych jedynie ASA. Badanie to, ze względu na wy-

soką skuteczność rivaroksabanu, zostało przedwcześnie zakończone. Analiza wyników dowiodła jednoznacznie; małe dawki rivaroksabanu (nazywane obecnie dawkami naczyniowymi) stanowią nową metodę w zapobieganiu i leczeniu powikłań procesu miażdżycowego. Analiza wyników wskazywała zarówno na istotną skuteczność naczyniowych dawek rivaroksabanu w obwodowych powikłaniach miażdżycowych (PAD, *peripheral artery disease*), jak i w chorobie niedokrwiennej serca. Osobne opracowania poświęcone tym odrębnym obszarom naczyniowym zaprezentowano w dwóch szczegółowych publikacjach [2, 3]. Celem niniejszej pracy jest omówienie skuteczności stosowania małych dawek rivaroksabanu u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*).

### **LECZENIE PRZECIWKRZEPOWE W MIAŻDŻYCOWEJ CHOROBIE TĘTNIC WIEŃCOWYCH**

W patogenezie miażdżycy naczyń mechanizm zakrzepowo-zatorowy, obok kumulacji złogów cholesterolu w ścianie naczyń i aktywacji czynnika zapalnego, odgrywa zasadniczą rolę zarówno w progresji blaszki

miażdżycowej, jak i procesie jej gojenia [4–6]. W seryjnych badaniach tętnic wieńcowych (ultrasonografia wewnątrznaczyniowa [IVUS, *intravascular ultrasound*], optyczna tomografia koherentna [OCT, *optical coherent tomography*], angiostopia) dokładnie prześledzono ewolucję zakrzepów przyściennych lub zamykających światło naczynia, tworzących się na pękniętych albo erodujących blaszkach miażdżycowych. Co więcej, kolor skrzepliny pokrywającej uszkodzoną ścianę naczynia wskazuje na stopień jej organizacji i dynamikę przyrostu objętości blaszki miażdżycowej [7–9]. Zarówno leczenie przeciwplatekowe, jak i przeciwzakrzepowe ma więc swoje mocne uzasadnienie patofizjologiczne.

W 1979 roku Andreas Grüntzig, Ake Senning i Walter Siegenthaler [10] opublikowali opis pierwszej skutecznej angioplastyki balonowej u chorego z miażdżycą tętnic wieńcowych. W ogólnym podziw i powszechnej fascynacji nową niezwykłą metodą leczenia niewielu zwróciło uwagę na farmakologiczne wsparcie zabiegu. Chory 3 dni przed procedurą otrzymywał doustnie 1,0 g ASA, a podczas zabiegu podawano mu heparynę niefrakcjonowaną oraz infuzję niskocząsteczkowego dekstranu. Po usunięciu koszulki naczyniowej choremu przez 9 miesięcy podawano warfarynę [11]. Doświadczenia z leczeniem antykoagulacyjnym w chorobie niedokrwiennej serca sięgają drugiej połowy lat 60. ubiegłego stulecia. Od początku lat 70. XX wieku w wielu doniesieniach klinicznych wskazuje się na znaczną redukcję zdarzeń niedokrwienych i powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z zawałem serca leczonych dożylnymi lekami przeciwkrzepliwymi [11, 12]. Logiczną konsekwencją było wprowadzenie przewlekłego leczenia — szczególnie u chorych po zawałe serca — doustnymi antykoagulantami (OAC, *oral anticoagulants*) [13, 14]. Warfarynę porównywano z ASA; lek podawano w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ASA, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [15, 16]. Badano również jej skuteczność w zmniejszonych dawkach (międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*] ok. 1,5) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z ASA [17, 18]. Poszukiwania optymalnego leczenia przeciwzakrzepowego stymulowały ekscytujące doniesienia, w których u chorych po zawałe serca dokumentowano istotne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej (*culprit lesion*) po 3 miesiącach leczenia OAC [19]. We wszystkich cytowanych badaniach autorzy podkreślali jednak, że wyraźnej redukcji ryzyka zdarzeń niedokrwienych towarzyszył nieakceptowalny (poza chorymi z grupy bardzo wysokiego ryzyka) wzrost

liczby powikłań krwotocznych. Z własnych doświadczeń pamiętam, że w latach 80. ubiegłego wieku u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, opornymi na leczenie bólami dławicowymi, po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) i nierzadko ze współistniejącą niewydolnością krążenia (kardiomiopatia niedokrwienna) stosowałem małe dawki acenokumarolu niewymagające uciążliwej kontroli INR. Chorzy ci przez wiele lat zaskakująco dobrze tolerowali leczenie z wyraźnie dostrzegalną poprawą kliniczną. Leczenie to nie było jednak powszechnie rekomendowane i akceptowane. W 2006 roku Husted i wsp. [20] na łamach „European Heart Journal” omówili korzyści i wady leczenia OAC zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby niedokrwiennej serca. W okresie tym stosowano już nowe leki przeciwplatekowe (klopidogrel), więc autorzy opracowania podkreślali konieczność dalszych badań służących porównaniu monoterapii warfaryną (antagonistą witaminy K [VKA, *vitamin K antagonist*]) z podwójną terapią przeciwplatekową (DAPT, *dual-antiplatelet therapy*) złożoną z klopidogrelu i ASA. Podkreślając skuteczność działania VKA, zwracano również uwagę na uciążliwość ich przewlekłego stosowania. Wymóg okresowej kontroli INR istotnie osłabia *compliance* pacjentów. W 2007 roku opublikowano wyniki badania WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*) [21]. U chorych z miażdżycą obwodową nie wykazano redukcji liczby zdarzeń niedokrwienych w grupie leczonej VKA z ASA w porównaniu ze stosowaniem ASA, natomiast w leczeniu skojarzonym zaobserwowano istotnie więcej powikłań krwotocznych. Po opublikowaniu wyników badania entuzjazm dla przewlekłego stosowania VKA w miażdżycy tętnic wyraźnie zmalał, tym bardziej że zaczęto powszechnie stosować DAPT. Formuła dla monoterapii VKA wyraźnie się wyczerpała.

Wprowadzenie nowych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) ponownie otworzyło perspektywy ich przewlekłego stosowania w miażdżycowej chorobie tętnic. Przemawiały za tym następujące argumenty:

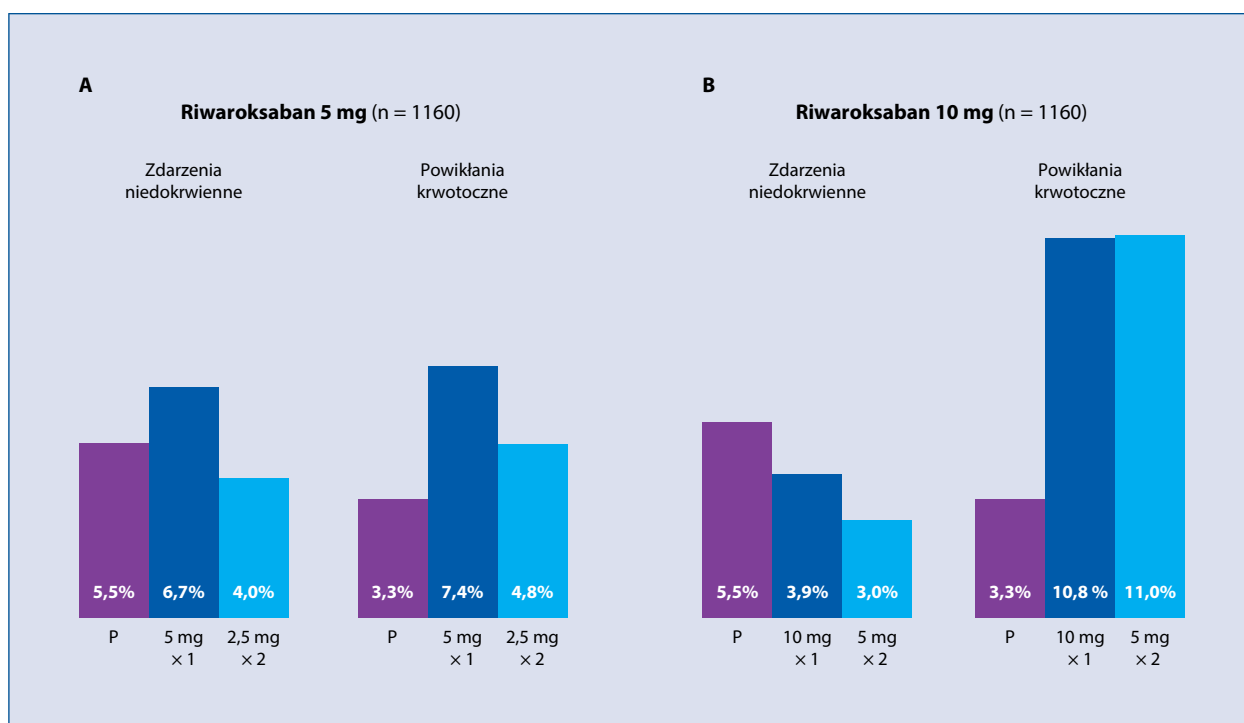
- NOAC, podobnie jak VKA, są lekami przeciwkrzepliwymi; efekt antymiażdżycowy jest więc niemal (o subtelnych różnicach jest mowa dalej) identyczny;
- NOAC są bezpieczniejsze — powodują istotnie mniej powikłań krwotocznych;
- NOAC nie wymagają uciążliwych kontroli laboratoryjnych; zwiększając *compliance* i *adherence* chorych,

są idealnymi lekami do przewlekłego (wieloletniego) stosowania.

### „NACZYNIOWA” DAWKA RIWAROKSABANU U CHORYCH Z OSTRYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM

U chorych z migotaniem przedsionków riwaroksaban stosuje się w dobowej jednorazowej dawce 20/15 mg. Po obiecującym, lecz niebezpiecznym i niedogodnym leczeniu warfaryną niespodziewanie znacznie mniejsza (2,5 mg) dawka „naczyniowa” riwaroksabanu podawana 2 razy/dobę „zasypała czarną dziurę niepowodzeń” terapeutycznych VKA. Różne dawki riwaroksabanu (5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg) testowano w badaniu II fazy ATLAS ACS-TIMI 46 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome — Thrombolysis in Myocardial Infarction 46 Trial*) u 3497 chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) [22]. Badanie to przeprowadzono metodą podwójnie (lekarz i pacjent) ślepej próby. Pacjentów kontrolowano co 30 dni, leczenie prowadzono do 6. miesiąca (180 dni), zaś obserwację do 210. dnia. W grupie pierwszej 761 chorych otrzymywało ASA i u 8% z nich wykonano PCI, natomiast w grupie drugiej 2730 leczono DAPT i w tej populacji 79%

poddano PCI. Riwaroksaban dodawano do powyższego leczenia w okresie stabilizacji klinicznej (pobyt w szpitalu) po randomizacji do placebo i strategii terapii lekiem podawanym raz/dobę lub 2 razy/dobę. Riwaroksaban w porównaniu z placebo istotnie obniżał ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, niedokrwienny udar mózgu), średnio o 31%; 3,9% w porównaniu z 5,5% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,69 [95% CI 0,50–0,96]). Jak można się było spodziewać, odsetek powikłań krwotocznych korelował z dawką leku. W przypadku stosowania dawek 15 mg i 20 mg w trakcie trwającej 6 miesięcy obserwacji, mimo znaczącej redukcji liczby zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*), odsetek powikłań krwotocznych (TIMI *major* + TIMI *minor* i wymagające medycznych konsultacji) był nieakceptowalnie wysoki — od 16 do 18. Dobowe dawki 5 mg i 10 mg, szczególnie podzielone na dwie porcje, zdawały się interesującą opcją kliniczną. Na rycinie 1 przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo obu dawek. Wyraźnie widać, że dawka 10 mg dająca głębszą redukcję zdarzeń niedokrwiennych (z 5,5% do 3,0%) powodowała nadal nieakceptowalnie wysoki wskaźnik powikłań krwotocznych, wynoszący 11%. W przypadku stosowania dobowej dawki 5 mg, szczególnie podzielonej na dwie porcje (2 × 2,5 mg),



**Rycina 1.** Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w dobowej dawce 5 mg (A) oraz 10 mg (B) podawanej raz lub 2 razy/dobę — 1/3 pacjentów leczono kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), a 2/3 poddano podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual-antiplatelet therapy*), tj. ASA z kłopidogrelem; P — placebo



obserwowano nieco mniejszą redukcję MACE — z 5,5% do 4,0%, ale przy znacznie mniejszym wzroście powikłań krwotocznych — z 3,3% do 4,8%. Jednorazowa dawka riwaroksabanu 5 mg powodowała znacznie więcej powikłań krwotocznych — 7,4%. Badanie bez szczególnego zainteresowania potraktowano jako kolejną próbę wdrożenia trudnej i niebezpiecznej terapii przeciwkrzepliwej w chorobie niedokrwiennej serca. Tymczasem wnioski z ATLAS ACS [22] stanowiły podstawę do dalszych projektów służących ocenie skuteczności dawek naczyniowych riwaroksabanu. W kolejnym (n = 15 526) badaniu z randomizacją u chorych z ACS testowano już tylko naczyniowe dawki riwaroksabanu [23]. W ATLAS ACS 2-TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2 — Thrombolysis In Myocardial Infarction 51*) chorych 5 dni po przebyciu ACS (60% leczonych PCI) przydzielano losowo do leczenia riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg, 2 razy 5 mg lub do przyjmowania placebo. Czas obserwacji średnio wynosił 13 miesięcy. Zgodnie z obowiązującymi standardami 92–93% chorych leczono DAPT (ASA + klopidogrel/tiklopidyna). W istocie więc, w celu zwiększenia skuteczności leczenia, zakwestionowano obowiązujący u chorych z ACS paradygmat przewlekłego stosowania DAPT na rzecz **potrójnej terapii przeciwzakrzepowej**. Tym razem ta propozycja terapeutyczna wywołała w świecie kardiologicznym gorącą dyskusję. Obie dawki, zarówno 2 razy 2,5 mg, jak i 2 razy 5,0 mg, istotnie obniżały ryzyko pierwotnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu); odpowiednio HR 0,84 (95% CI 0,72–0,97) i 0,85 (95% CI 0,73–0,98), natomiast ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności całkowitej — tylko mniejsze dawki riwaroksabanu (2 razy 2,5 mg), odpowiednio HR 0,66 (95% CI 0,51–0,86) i 0,68 (95% CI 0,53–0,87) [23]. Ten niekorzystny w odniesieniu do większych dawek riwaroksabanu rezultat wynikał między innymi z większego odsetka powikłań krwotocznych w tej grupie chorych. I właśnie te powikłania stały się przyczyną ogólnej debaty dotyczącej równowagi między korzyściami klinicznymi a bezpieczeństwem stosowania potrójnej terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Zwrócono uwagę na fakt, że 1294 osoby (8,3%) wycofały zgodę na dalszą współpracę, a losy co do przeżycia 7,2% z nich były nieznane [24]. Nie dziwi zatem fakt, że powikłania krwotoczne były 3–5-krotnie częstsze wśród pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie w porównaniu z chorymi, którzy dokończyli zaplanowaną obserwację [24]. Trzeba jednak zaznaczyć,

że przedwczesna dyskontynuacja leczenia dotyczyła 26,9% chorych leczonych riwaroksabanem w dawce 2,5 mg, 29,4% leczonych riwaroksabanem w dawce 5,0 mg i, co zaskakujące, 26,4% w grupie przyjmującej placebo [23]. Ze statystycznego punktu widzenia „ubytki” były rozłożone równomiernie. W europejskich wytycznych z 2014 roku dotyczących rewaskularyzacji u pacjentów z ACS leczonych PCI zaleca się możliwość zastosowania terapii potrójnej: „U wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i klopidogrel, można rozważyć dodanie małej dawki riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg — IIB” [25]. W roku 2018 w kolejnych wytycznych powtórzono rekomendację także w klasie IIB [26]. Debata wokół powikłań krwotocznych u pacjentów biorących udział w badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 ujawniła dwa interesujące spostrzeżenia kliniczne.

Po pierwsze, Gibson i wsp. [27] zwrócili uwagę, że przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii przeciwzakrzepowej należy uwzględnić przede wszystkim  **pewne („twarde”) nieodwracalne punkty końcowe**. I tak, porównując liczbę chorych zmarłych z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych niezwiązanych z krwawieniem, z zawałem serca czy niedokrwinnym udarem mózgu z liczbą zgonów spowodowanych krwawieniem oraz krwotoków wewnętrznych niezakończonych zgonem, stwierdzono, że oszacowany łączny punkt końcowy (*net clinical endpoint*) obserwowano istotnie rzadziej u chorych leczonych DAPT + riwaroksaban 2 razy 2,5 mg w porównaniu z chorymi leczonymi DAPT [27].

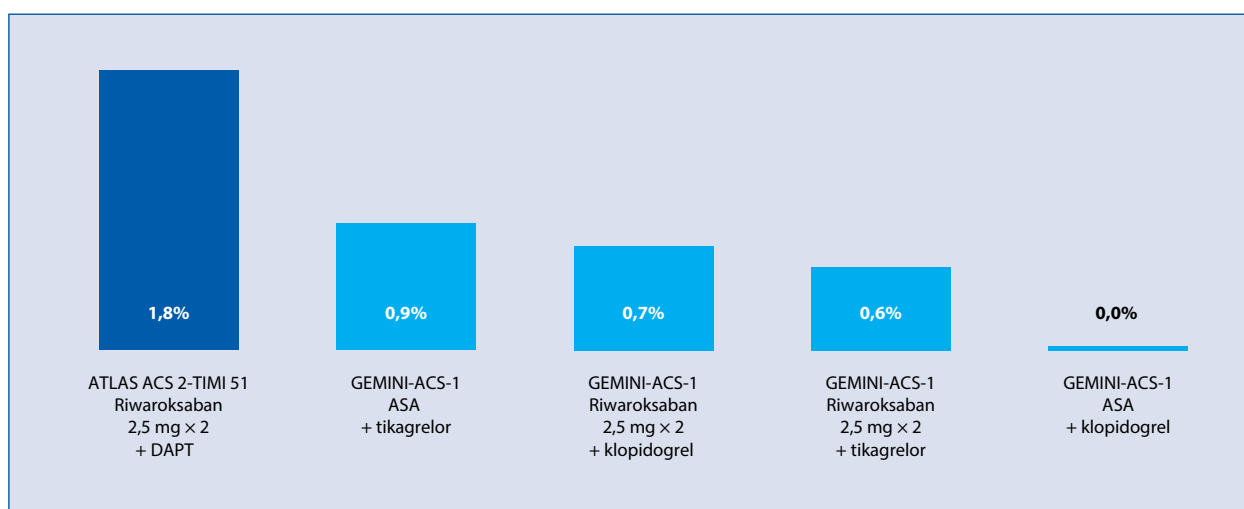
Po drugie, spośród 128 pacjentów, którzy podczas badania ATLAS ACS-TIMI 51 przebyli udar mózgu (70% w mechanizmie niedokrwinnym), zarówno śmiertelność, jak i stopień deficytu neurologicznego były istotnie mniejsze u chorych leczonych riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg w porównaniu z przyjmowaniem placebo (17,1% vs. 52,6%) lub riwaroksabanem w dawce 2 razy 5 mg (55,1%; p < 0,001) [28]. Fakt ten autorzy tłumaczą hamowaniem generacji trombin wykazującej działania neurotoksyczne i zwiększającej przepuszczalność mikronaczyń poniżej zamkniętego naczynia. Brak podobnego efektu w przypadku stosowania większych dawek leku może wynikać z przeważającego procesu ukrwotoczenia obszarów niedokrwionych [28]. O mechanizmach plejotropowych działania riwaroksabanu jest mowa w dalszej części artykułu.

W 2018 roku Chiarito i wsp. [29] zaprezentowali metaanalizę, w której porównano „potrójną terapię” (TT,

*triple therapy*) przeciwkrzepliwą, zawierającą zmniejszone dawki NOAC (riwaroksaban, apiksaban, dabigatran) w połączeniu z DAPT ze stosowaniem placebo z DAPT. U chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) wykazano 20-procentowe zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE); iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,80 (95% CI 0,66–0,96). U chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) nie obserwowano korzystnego wpływu TT w porównaniu z DAPT; OR 0,92 (95% CI 0,66–1,09). Łącznie w obu grupach redukcja była nieco niższa i nadal istotna; HR 0,84 (95% CI 0,4–0,95). Zmniejszeniu ryzyka MACE towarzyszył jednak wyraźny wzrost ryzyka powikłań krwotocznych; OR 2,67 (95% CI 1,83–3,48) [29]. Autorzy uważają że strategia TT, jakkolwiek obciążona podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych, może przynieść korzyści u wybranych chorych ze STEMI.

Logiczną konsekwencją tych ograniczeń jest próba wprowadzenia podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (DAT, *dual-antithrombotic therapy*) opartej na „naczyniowej” dawce riwaroksabanu (2 × 2,5 mg) w połączeniu z jednym lekiem przeciwplateletowym z grupy P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel lub tikagrelor). Koncepcja ta podważa obowiązujący paradygmat konieczności stosowania ASA u chorych z ACS i implantowanym stentem. Pierwszą ocenę takiego założenia przetestowano w badaniu GEMINI-ACS-1 (*A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome*)

[30, 31]. Dziesięć dni po przebyciu ACS (okres stabilizacji) chorych poddano randomizacji do leczenia ASA w dawce 100 mg (n = 1518) lub riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg (n = 1518). Chorzy bezpośrednio po zabiegu (decyzją lekarzy) byli leczeni DAPT (ASA + klopidogrel lub tikagrelor). W istocie pierwotny punkt końcowy (duże i małe krwawienia w skali TIMI [*Thrombolysis in Myocardial Infarction*] niezwiązane z CABG oraz jakiegokolwiek krwawienia wymagające konsultacji z lekarzem) oceniano w czterech podgrupach: leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z klopidogrelem, ASA z klopidogrelem, riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z tikagrelorem oraz ASA z tikagrelorem. Badanie skonstruowano w celu oceny bezpieczeństwa (n = 3037) zastosowanego leczenia, nie zaś skuteczności klinicznej (redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych — MACE). Średni czas obserwacji wyniósł 326 dni. Na rycinie 2 zestawiono duże powikłania krwotoczne w skali TIMI niezwiązane z CABG w badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 (riwaroksaban 2,5 mg × 2 + ASA + klopidogrel) oraz cztery grupy z badania GEMINI-ACS 1. Wyraźnie widać, że TT powoduje więcej dużych powikłań krwotocznych niż DAT oparta na połączeniu riwaroksabanu z P2Y<sub>12</sub> (tikagrelor lub klopidogrel). Zdarzenia niedokrwienne nie różniły istotnie grupy leczonej riwaroksabanem od leczonej ASA (5,0% vs. 4,7%). Jak wspomniałem, badanie nie miało odpowiedniej siły statystycznej do oceny niewielkich różnic w zakresie zdarzeń niedokrwiniowych w poszczególnych podgrupach. Dowiedziono w nim, że łączenie naczyniowych dawek riwaroksabanu z tikagrelorem jest możliwe i nie skutkuje nadzwyczajnym wzro-



**Rycina 2.** Porównanie częstości występowania dużych powikłań krwotocznych (TIMI *major*) niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 [23] i GEMINI-ACS-1 [30, 31]; DAPT (*dual-antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

stem powikłań krwotocznych. **Oceniając wyniki w kategorii bezpieczeństwa, można wnioskować, że u chorych z ACS po implantacji stentu DAT bez ASA może być alternatywą dla klasycznej DAPT czy TT.** Badanie to otworzyło front poszukiwań optymalnych połączeń dawek naczyniowych riwaroksabanu (ale i innych NOAC) z nowymi silnymi P2Y<sub>12</sub> bez ASA.

### „NACZYNIOWA” DAWKA RIWAROKSABANU U CHORYCH ZE STABILNĄ CHOROBA WIEŃCOWĄ (PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM WIEŃCOWYM [32])

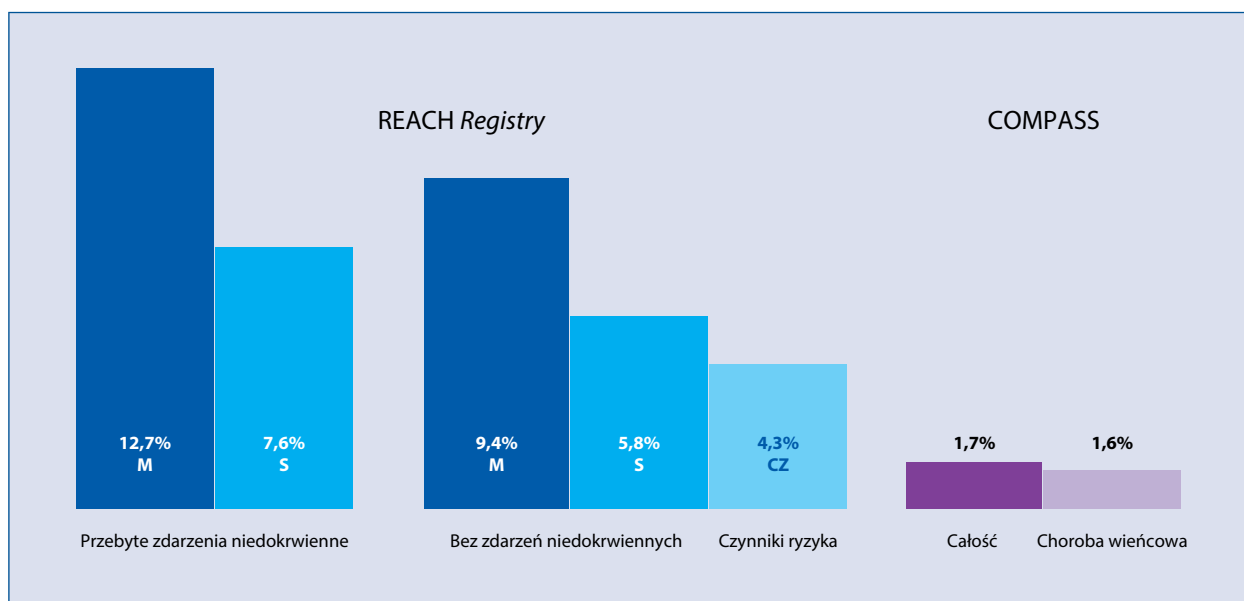
W badaniu COMPASS 27 395 chorych ze stabilną chorobą wieńcową (SCAD, *stable coronary disease*) — aktualna nazwa „przewlekły zespół wieńcowy” (CCS, *chronic coronary syndrome* [32]) — poddano randomizacji do trzech grup terapeutycznych: leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg, leczonej riwaroksabanem 2 razy 5 mg, leczonej ASA w dawce 100 mg [1–3]. Populacja ze SCAD obejmowała 24 824 chorych. Zarówno obszerną kwalifikację, jak i szczegółowe kryteria włączenia opisano w odrębnej pracy [33]. U chorych ze SCAD leczonych naczyniową dawką riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg (DAT) w porównaniu z monoterapią ASA w dawce 100 mg stwierdzono istotną redukcję ryzyka pierwotnego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu), złożonego punktu końcowego (4,0% *vs.* 6,0%, HR 0,74 [95% CI 0,65–0,86]), śmiertelności sercowo-naczyniowej (1,6% *vs.* 2,2%, HR 0,75 [95% CI 0,60–0,90]), śmiertelności całkowitej (3,0% *vs.* 4,0%, HR 0,77 [95% CI 0,65–0,90]) [3]. Łączny punkt końcowy (*net clinical endpoint*) będący sumą pierwotnego punktu końcowego oraz krwawień zakończonych zgonem i krwotoków do narządów wewnętrznych stwierdzono u 392 pacjentów leczonych „naczyniowymi” dawkami riwaroksabanu z ASA (n = 8313, 5%) i u 494 z 8261 (6%) chorych leczonych tylko ASA; HR 0,78 (95% CI 0,69–0,90); p < 0,0003. W trakcie trwającej niemal 2 lata obserwacji w celu zapobieżenia jednemu zdarzeniu wchodzącemu w skład pierwotnego punktu końcowego należało leczyć 72 chorych (NNT [*number needed to treat*] = 72). Podobna wartość oszacowana dla ciężkiego powikłania krwotoczego (NNH, *number needed to harm*) wynosiła 471. Istotną redukcję złożonego punktu końcowego obserwowano zarówno u chorych bez przebytego zawału serca, jak i u chorych po przebytych zawałach, ponadto u leczonych zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i pacjentów poddanych liberalniejszej terapii. Dawki riwaroksabanu 2 razy 5,0 mg nie

przyniosły istotnej redukcji zdarzeń niedokrwiennych. Przytoczone powyżej odsetki i wynikające z nich różnice nie wydają się duże, ale trzeba pamiętać, że to pacjenci ze stabilnym obrazem choroby, bardzo dobrze lečení: 100% przyjmowało ASA, 90% — statyny, 71% — inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i 70% — leki beta-adrenolityczne. Średnie stężenie cholesterolu wynosiło 166,0 ± 43 mg/dl, zaś ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane (RR = 135/77 mm Hg), jakkolwiek 76% pacjentów miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze. Charakterystyka kliniczna chorych ze SCAD w badaniu COMPASS jest zbliżona do charakterystyki klinicznej populacji z badań HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) (2000 r.) i EUROPA (*The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery*) (2003 r.). W badaniach tych oceniano wpływ inhibitorów ACE na zdarzenia niedokrwiennie u chorych z uogólnionymi zmianami miażdżycowymi i chorobą niedokrwienną serca [34, 35]. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w badaniach HOPE i EUROPA wynosiła w grupie przyjmującej placebo, odpowiednio, 12,2% i 6,9% oraz 8,1% i 4,1%. W badaniu COMPASS śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w grupie przyjmującej ASA (placebo) wynosiła odpowiednio 4,1% i 2,2% [1]. Była więc 2–3-krotnie niższa, a — jak wiadomo — obniżenie ryzyka jest proporcjonalne do jego wartości wyjściowych. Ciekawych spostrzeżeń dotyczących leczenia SCAD dostarcza porównanie populacji chorych z badania COMPASS i REACH *Registry* [36–38]. W tym międzynarodowym prospektywnym rejestrze przez 4 lata obserwowano „naturalny” przebieg miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych leczonej zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami. W tabeli 1 zestawiono odsetki dotyczące choroby wieńcowej oraz stosowane leczenie w populacjach REACH *Registry* [36, 37], COMPASS-SCAD [3] i całej populacji COMPASS [1]. Chorobę wieńcową w badaniu COMPASS-SCAD stwierdzono u wszystkich badanych; 2-krotnie więcej pacjentów przebyło zawał serca i znacznie częściej wykonywano angiografię oraz CABG. Leczenie farmakologiczne było bardziej intensywne. W porównaniu z REACH *Registry* śmiertelność sercowo-naczyniowa w badaniu COMPASS była zdecydowanie mniejsza (ryc. 3). Odrębna metodologia, leczenie eksperymentalne i różny czas obserwacji (4 *vs.* 2 lata) uniemożliwiają bezpośrednie porównanie. Zestawienie populacji jest jednak interesujące, bowiem w obu są chorzy z wielopoziomowymi zmianami miażdżycowymi. Okres między publikacjami wynosił 7–10

**Tabela 1. Porównanie wybranych parametrów z REACH Registry [36, 37] i badania COMPASS [1, 3]; grupa leczona rivaroksabanem**

Parametr	RECH Registry n = 64 977/32 195	COMPASS SCAD n = 8313	COMPASS trial n = 9152
Czas obserwacji (lata)	4	2	2
Wiek (lata)	68,4 (58,4–78,4)	69 (65–73)	68,3 (60,4–76,2)
Kobiety/mężczyźni (%)	35/65	21/79	22,5/77,5
Choroba wieńcowa (%)	42,7*/59,4	100,0	91,0
Po zawale serca (%)	31,6*	68,0	62,0
PCI (%)	25,2*	60,0	–
CABG (%)	20,4*	33,0	–
Statyny (%)	77,1**	92,0	90,0
Inhibitory ACE/ARB (%)	69,4**	72,0	71,0
Beta-adrenolityki (%)	51,4**	74,0	70,0
Antagoniści wapnia (%)	37,9**	26,0	26,0
ASA (%)	56,0	100	100
Inny lek przeciwplatetkowy	13,2	–	–
DAPT***	11,2	–	–
VKA/NOAC	12,6 (VKA)	100 (rivaroksaban 2 × 2,5 mg)	100 (rivaroksaban 2 × 2,5 mg)

\*Choroba wieńcowa udokumentowana w wyjściowej charakterystyce populacji n = 64 977 [37]; \*\*dane po 4 latach obserwacji n = 32 195 [36]; \*\*\*double therapy; podwójne leczenie przeciwplatetkowe: kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylsalicylic acid) + inny lek przeciwplatetkowy; PCI (percutaneous coronary intervention) — angioplastyka wieńcowa; CABG (coronary artery bypass grafting) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor blockers) — antagoniści receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II; DAPT (dual-antiplatelet therapy) — podwójna terapia przeciwplatetkowa; VKA (vitamin K antagonist) — antagonisty witaminy K; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) — leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K



**Rycina 3.** Porównanie odsetków śmiertelności sercowo-naczyniowej w REACH Registry [36] i badaniu COMPASS [1, 3] — cała populacja i pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową; M — dwa i więcej zmienionych miażdżycowo łożysk naczyniowych; S — pojedyncze zmienione miażdżycowo łożysko naczyniowe; CZ — tylko czynniki ryzyka bez epizodu niedokrwiennego

lat. W „młodszej” populacji badania COMPASS większy odsetek pacjentów leczonych rewaskularyzacją z odpowiednim wsparciem farmakologicznym pozwalał znacznie ograniczyć śmiertelność sercowo-naczyniową. Epidemiologiczna kategoria „populacji wysokiego ryzyka” nie musi być zatem stygmatyzowana większą śmiertel-

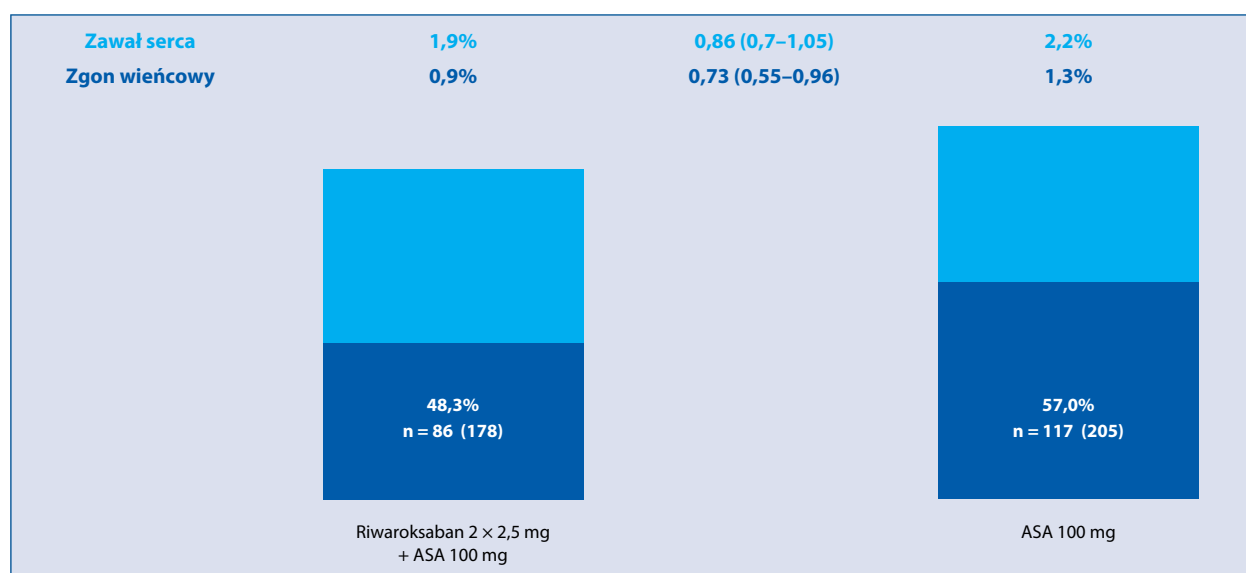
nością sercowo-naczyniową. Sądzę, że jest to zasadnicze przesłanie badania COMPASS i dlatego je przedwcześnie przerwano.

W badaniu COMPASS-SCAD [3] obserwowano 14-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca u chorych leczonych rivaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce

100 mg w porównaniu z ASA w dawce 100 mg; 2,03% w porównaniu z 2,36%; HR 0,86 (95% CI 0,70–1,05). Wielu kolegów, podkreślając nieistotność tej redukcji, sugerowało mniej korzystny wpływ dawek „naczyniowych” leku na zdarzenia wieńcowe. Prezentowana w badaniu liczba zawałów serca jest sumą zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem. Te pierwsze są składową istotnie ograniczonej śmiertelności sercowo-naczyniowej. Te drugie, zsumowane ze zgonami wieńcowymi, zgonami nagłymi, resuscytacją, nagłym zatrzymaniem akcji serca i niestabilną chorobą wieńcową, były istotnie ograniczone: 3,0% w porównaniu z 4,0%; HR 0,83 (95% CI 0,71–0,98) [3]. Powyższa lista zdarzeń w pełni wyczerpuje kliniczne następstwa choroby niedokrwiennej serca. Z kolei w całej populacji (SCAD + PAD) zaobserwowano identyczne (14%) i również nieistotne obniżenie ryzyka zawału serca zakończonego i niezakończony zgonem łącznie: 1,9% w porównaniu z 2,2%; HR 0,86 (95% CI 0,70–1,05) [1]. Natomiast liczba zgonów wieńcowych była jednak istotnie mniejsza w grupie leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg niż w grupie chorych leczonych ASA: 0,9% w porównaniu z 1,3%; HR 0,73 (95% CI 0,55–0,96). Na rycinie 4 przedstawiono powyższe zależności. Spośród 178 chorych z zawałem serca leczonych riwaroksabanem zgon wieńcowy zarejestrowano u 86 (48,3%). Podobne liczebności u leczonych ASA wynosiły 117/205 (57,0%). Wnioskowanie o większej przeżywalności chorych w zawale serca leczonych naczyniowymi dawkami

riwaroksabanu z ASA w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko ASA wydaje się uzasadnione.

Jak się wydaje, wiele pozytywnych efektów klinicznych zależy od dodatkowych (plejotropowych) mechanizmów leku niezwiązanych z blokadą kaskady krzepnięcia. Riwaroksaban hamuje specyficzne receptory aktywowane przez proteazy (PAR, *protease-activated receptors*). Receptory PAR 1 i 4 są zlokalizowane na płytkach, zaś receptory PAR 2 — w komórkach śródbłonna i te ostatnie mediują wiele procesów zapalnych i miażdżycowych. Szczegółowy opis tych interakcji i wynikające zeń korzyści kliniczne przedstawiono w wielu obszernych opracowaniach [39–41]. Niewątpliwie ich znajomość pomaga zinterpretować zaskakujące efekty kliniczne, takie jak na przykład mniejsza redukcja deficytu neurologicznego i większa przeżywalność chorych po udarze niedokrwinnym [28, 42]. Interakcje między trombiną, czynnikiem Xa i receptorami PAR mogą usprawnić przepływ na poziomie mikrokrążenia. Tłumaczy to poprawę ukrwienia kończyn dolnych (ograniczenie liczby amputacji) [2]. Czy podobny mechanizm może zachodzić w mięśniu sercowym, powodując mniejszą śmiertelność w zawale serca? Jednak w badaniu COMPASS monoterapia riwaroksabanem 2 razy 5,0 mg nie wykazała korzystnych efektów klinicznych? Może więc podprogowa dawka leku, szczególnie w połączeniu z ASA, jest kluczem do rozwinięcia mechanizmów plejotropowych? Taka interakcja miałaby szczególne znaczenie dla przewlekłego



**Rycina 4.** Porównanie częstości występowania zawału zakończony i niezakończony zgonem oraz zgonów wieńcowych u chorych ze stabilną chorobą wieńcową w badaniu COMPASS [1]; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

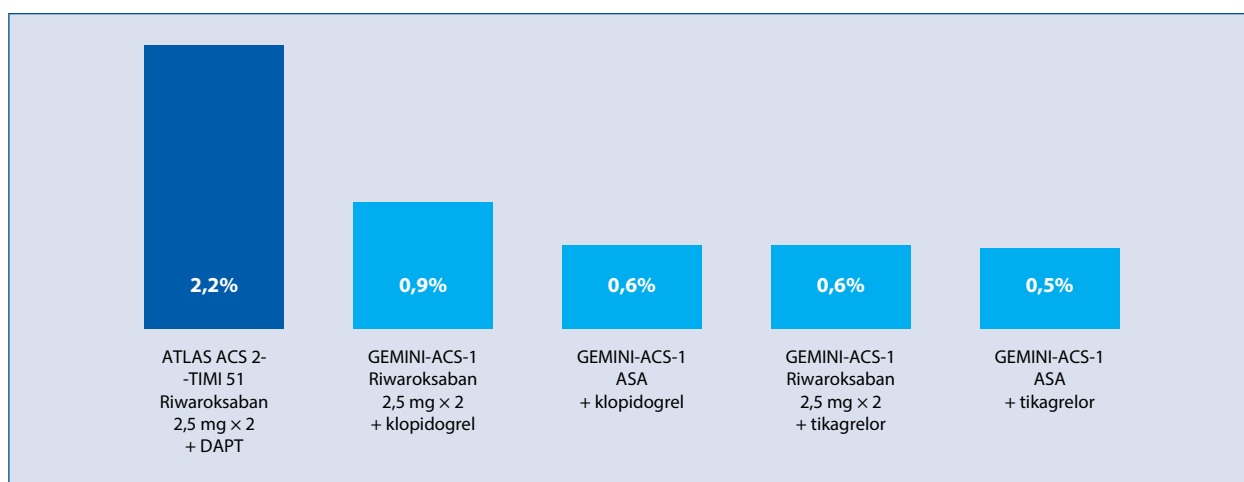
wieloletniego leczenia — zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej — zdarzeń niedokrwiennych.

W grupie chorych ze SCAD leczonych naczyniowymi dawkami riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg z ASA u 76% współistniało nadciśnienie tętnicze, u 37% — cukrzyca, a 67% paliło w przeszłości tytoń lub nadal pozostawiali aktywnymi palaczami [3]. Zawał serca przebyło 68% badanych, 60% było po angioplastyce balonowej (PCI), a 33% — po CABG (tab. 1). Ta populacja wysokiego ryzyka obejmowała chorych zarówno przed, jak i po zawale serca, zarówno przed, jak i po rewaskularyzacji. Stosowane w chorobie niedokrwiennej serca optymalne leczenie farmakologiczne (OMT, *optimal medical treatment*) zawiera statynę, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, antagonistę wapnia oraz lek przeciwplatekawy — z reguły ASA. Sprawdzony od wielu lat skład OMT jest powszechnie znany i akceptowany. Zwiększenie liczby tabletek w następstwie dodania do OMT naczyniowych dawek riwaroksabanu może jednak zniechęcić chorych do współpracy z lekarzem (*compliance, adherence*). Dramatycznie pogarsza to wyniki leczenia, jednakże nieskuteczność antagonistów wapnia i ograniczona (do roku po zawale) skuteczność beta-adrenolityków [43] pozwala wprowadzić w ich miejsce naczyniowe dawki riwaroksabanu. **Optymalne leczenie farmakologiczne, zawierające statynę, inhibitor ACE i riwaroksaban z ASA, ma mocniejsze uzasadnienie w medycynie opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*).**

Po implantacji stentu stosowanie riwaroksabanu modyfikuje strategię obowiązkowej DAPT. Jak powszechnie wiadomo, pierwszorzędowym celem DAPT jest zapobieżenie zakrzepicy w stencie (ST, *stent thrombosis*), zaś okres jej stosowania dla chorych ze SCAD zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wynosi 6 miesięcy (w przypadku ACS 12 miesięcy). Optymalny czas jej stosowania jest przedmiotem nieustannej dyskusji. W wytycznych podkreśla się konieczność indywidualizacji leczenia opartego na ocenie ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i powikłań krwotocznych. U chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych stenty uwalniające lek (DES, *drug-eluting stent*) II generacji (ewerolimus, zotaro- limus) pozwoliły skrócić DAPT do 3, a nawet 1 miesiąca [44–47]. Wprowadzenie stentów z ultracienkimi przęsłami (60  $\mu$ ) umożliwiło dalszą redukcję ST do poziomu 0,9%/rok [48, 49]. Warto zauważyć, że wartość ta jest nawet niższa od odsetków powikłań krwotocznych rejestrowanych w ciągu roku u chorych leczonych DAPT. Ponadto należy pamiętać, że poprawa techniki implantacji stentów (wysoko-

kie ciśnienia, kontrola IVUS, OCT) prowadzi do dalszego obniżenia ryzyka ST. Osiągnięcia te spowodowały elastyczniejsze podejście do leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji ST. Badania COMPASS nie zaplanowano do oceny występowania ST. Interesujące jest jednak postępowanie lekarzy u chorych, którym w trakcie 2-letniej obserwacji implantowano stent. Badacze zaproponowali dwie możliwości; pozostać na lekach przydzielonych w ramach randomizacji albo po odstawieniu riwaroksabanu włączyć DAPT na czas przewidziany w obowiązujących wytycznych. Po tym okresie ponownie wracano do riwaroksabanu. W grupie leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg na 358 chorych z wszczepionym stentem u 344 przerwano leczenie i włączono DAPT, jedynie u 14 (4%) nie zmieniono leczenia. Widać, że nie zaproponowano strategii z badania ATLAS ACS 2-TIMI 51. Badanie COMPASS rozpoczęło się w marcu 2013 i trwało do maja 2016, zaś wytyczne, w których rekomenduje się możliwość takiej strategii, ukazały się w sierpniu 2014 roku. Również nie znano jeszcze wyników równoległe toczącego się badania GEMINI (kwiecień 2015–październik 2016) [30, 31]. Co o ST wiadomo z obu tych badań? W badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 TT (riwaroksaban 2  $\times$  2,5 mg + DAPT) w porównaniu z DAPT zmniejszała częstość ST: 2,2% w porównaniu z 2,9%;  $p < 0,02$ , HR 0,65 (95% CI 0,45–0,94) [23]. Jednak u chorych obarczonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych stosowanie TT może być kłopotliwe. Nie rezygnując więc z riwaroksabanu, można zastosować DAT, tj. połączenie „naczyniowych” dawek leku z kłopidogrelem lub tikagrelorem. Doświadczenia z badania GEMINI-ACS wskazują na taką możliwość. W trakcie 326 dni obserwacji pewną, prawdopodobną i możliwą ST obserwowano w grupach leczonych riwaroksabanem i leczonych ASA na tym samym poziomie 1,1% w porównaniu z 1,1%. Na rycinie 5 zestawiono odsetki ST w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 i GEMINI-ACS, w tym ostatnim uwzględniając podział na podgrupy leczonych kłopidogrelem lub tikagrelorem. Wszystkie wynoszą poniżej 1,0% i nie różnią się istotnie. Przypomnijmy, że na rycinie 2 zestawiono duże powikłania krwotoczne w tych samych subpopulacjach chorych. Porównując wartości z obu rycin, można wnioskować, że **DAT oparta na „naczyniowych” dawkach riwaroksabanu i leku z grupy P2Y<sub>12</sub> w prewencji ST jest równie skuteczna i bezpieczna jak klasyczna DAPT.**

Nowa jakość po wprowadzeniu riwaroksabanu do standardu terapeutycznego choroby niedokrwiennej serca (OMT) może znacząco zmienić obraz kliniczny, prze-



**Rycina 5.** Porównanie częstości występowania zakrzepicy w stencie w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 [23] i GEMINI-ACS-1 [31]; DAPT (*dual-antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; ASA (*acetylsalicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy

bieg i rokowanie. Moje osobiste oczekiwania ogniskują się wokół trzech grup chorych:

- 1) szczególną populację stanowią pacjenci z niekrytycznymi (40–70%) zmianami przewężającymi światło tętnicy wieńcowej, nierzadko potwierdzonymi w badaniu cząstkowej rezerwy wieńcowej (FFR, *fractional flow reserve*). W badaniach klinicznych i dużych rejestrach dowiedziono, że progresja tych „zmian granicznych” potrafi być zaskakująco szybka i przeżycia te istotnie zwiększają ryzyko zgonu i zawału serca [50, 51]. Chorzy (niestety często i lekarze kierujący) poinformowani o braku konieczności implantacji stentu zaniedbują stosowanie OMT. Co więcej, u wielu chorych ta informacja powoduje zaskakujące zmniejszenie bólów dławicowych [52]. „Falszywe” przekonanie o braku zagrożenia powoduje, że niemały odsetek (1/2 chorych po 2 lub większej liczbie koronarografii) chorych po 3,5 roku od pierwszego badania wraca do szpitala z objawami ACS [53]. Z patofizjologicznego punktu widzenia dodanie riwaroksabanu w dawce 2,5 mg do statyny (stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*] < 70 mg/dl), inhibitora ACE i ASA wydaje się najbardziej uzasadnionym postępowaniem terapeutycznym;
- 2) wyniki badania COMPASS [1] dowodzą, że skuteczność leczenia zwiększa się w miarę wzrostu liczby zmienionych miażdżycowo łożysk naczyniowych — na przykład w przypadku tylko choroby niedokrwiennej serca riwaroksaban zmniejszał względną redukcję złożonego punktu końcowego (MACE) o 23%. Gdy choroba niedokrwiennej serca współistnieje z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, to obniżenie

ryzyka wzrasta do 33%. Nie towarzyszy temu wzrost ryzyka powikłań krwotocznych. Ta zależność sprawia, że chorzy na cukrzycę powinni być szczególnie beneficjentami „naczyniowych” dawek riwaroksabanu. W badaniu COMPASS redukcja ryzyka MACE u chorych na cukrzycę (bez uwzględnienia liczby miażdżycowo zmienionych łożysk naczyniowych) była większa niż u osób bez cukrzycy: 28% w porównaniu z 23%. U chorych na cukrzycę nie obserwowano istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych;

- 3) trudno nie wspomnieć o szczególnej postaci SCAD, dławicy „opornej” na leczenie. Od 20% do 40% chorych po skutecznej rewaskularyzacji nadal zgłasza dolegliwości dławicowe [54–56]. Tylko u około 8% można je wiązać z obecnością restenozy w stencie [57]. Chorzy z „oporną” na leczenie dławicą piersiową stanowią trudny problem kliniczny, bowiem powtórne rewaskularyzacje rzadko zmniejszają dolegliwości, a klasyczne leki OMT nie zawsze gwarantują poprawę. Patogeneza bólu dławicowego jest złożona i w znacznym stopniu zależy od czynników regulujących mikrokrążenie wieńcowe. Riwaroksaban, ze względu na zapobieganie generowaniu skrzeplin na erodujących płytkach miażdżycowych oraz unikalne własności plejotropowe, może — podobnie jak w obrębie niedokrwionych kończyn dolnych — poprawić funkcję mikrokrążenia wieńcowego, zmniejszyć niedokrwienie i zredukować częstość występowania bólów dławicowych. Powyższa hipoteza nie ma potwierdzenia w badaniach EBM, ale jest wystarczająco atrakcyjna, aby ją przetestować w obserwacjach klinicznych.

Otwartą kwestią pozostaje czas stosowania leku. Badanie COMPASS, z powodu jednoznacznie korzystnego działania riwaroksabanu, decyzją komitetu sterującego przedwcześnie przerwano. Miażdżyca należy do chorób towarzyszących nam przez całe życie, zatem lek winien być stosowany tak długo, jak to możliwe. Sądzę również, że niebawem pojawi się wiele analiz służących porównaniu wyników badań COMPASS [1], PEGASSUS [58] i THEMIS [59]. Perspektywa łączenia riwaroksabanu z silnym lekiem przeciwplateletowym (tikagrelor) staje się coraz bardziej interesująca. W badaniu GEMINI-ACS-1 [31] wykonano kolejny krok do przodu.

## PIŚMIENNICTWO

- Eikelboom JW, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/nejmoa1709118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118).
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10117): 219–229, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1), indexed in Pubmed: 29132880.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10117): 205–218, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3), indexed in Pubmed: 29132879.
- Timmis AD. Plaque stabilisation in acute coronary syndromes: clinical considerations. *Heart.* 2003; 89(10): 1268–1272, doi: [10.1136/heart.89.10.1268](https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1268), indexed in Pubmed: 12975445.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation.* 2010; 108(14): 1664–1672, doi: [10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97), indexed in Pubmed: 14530185.
- Torrado J, Buckley L, Durán A, et al. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications: navigating between Scylla and Charybdis. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(15): 1676–1695, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.023), indexed in Pubmed: 29650125.
- Kramer MCA, Rittersma SZH, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(2): 122–132, doi: [10.1016/j.jacc.2009.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.007), indexed in Pubmed: 19818571.
- Lavoie AJ, Bayturan O, Uno K, et al. Plaque progression in coronary arteries with minimal luminal obstruction in intravascular ultrasound atherosclerosis trials. *Am J Cardiol.* 2010; 105(12): 1679–1683, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.01.345](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.345), indexed in Pubmed: 20538114.
- Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(5): 652–658, doi: [10.1016/j.jacc.2004.09.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.077), indexed in Pubmed: 15734606.
- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE, et al. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301(2): 61–68, doi: [10.1056/NEJM197907123010201](https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010201), indexed in Pubmed: 449946.
- Tonascia J, Gordis L, Schmerler H. Retrospective evidence favoring use of anticoagulants for myocardial infarctions. *N Engl J Med.* 1975; 292(26): 1362–1366, doi: [10.1056/NEJM197506262922602](https://doi.org/10.1056/NEJM197506262922602), indexed in Pubmed: 1138163.
- Modan B, Shani M, Schor S, et al. Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. *N Engl J Med.* 1975; 292(26): 1359–1362, doi: [10.1056/NEJM197506262922601](https://doi.org/10.1056/NEJM197506262922601), indexed in Pubmed: 1138162.
- A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet.* 1980; 2(8202): 989–994, indexed in Pubmed: 6107674.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990; 323(3): 147–152, doi: [10.1056/NEJM199007193230302](https://doi.org/10.1056/NEJM199007193230302), indexed in Pubmed: 2194126.
- Meade TW, Miller GJ. Combined use of aspirin and warfarin in primary prevention of ischemic heart disease in men at high risk. *Am J Cardiol.* 1995; 75(6): 23B–26B, doi: [10.1016/0002-9149\(95\)80006-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80006-e), indexed in Pubmed: 7863967.
- Smith PJ, Hurlen M, Abdelnoor M, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 969–974, doi: [10.1056/NEJMoa020496](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496), indexed in Pubmed: 12324552.
- MacCallum PK, Brennan PJ, Meade TW, et al. Low-dose warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1990; 65(6): 7C–711C, doi: [10.1016/0002-9149\(90\)90108-d](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90108-d), indexed in Pubmed: 2405628.
- Meade TW, Wilkes HC, Stirling Y, et al. Randomized controlled trial of low dose warfarin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at high risk: design and pilot study. *Eur Heart J.* 1988; 9(8): 836–843, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062576](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062576), indexed in Pubmed: 3053176.
- Williams MJ, Morison IM, Parker JH, et al. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2): 364–369, doi: [10.1016/s0735-1097\(97\)00153-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00153-8), indexed in Pubmed: 9247506.
- Husted SE, Ziegler BK, Kher A. Long-term anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27(8): 913–919, doi: [10.1093/eurheartj/ehi714](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi714), indexed in Pubmed: 16401675.
- Anand SS, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 217–227, doi: [10.1056/NEJMoa065959](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065959), indexed in Pubmed: 17634457.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374(9683): 29–38, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60738-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60738-8), indexed in Pubmed: 19539361.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112277), indexed in Pubmed: 22077192.
- Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial and the burden of missing data. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(9): 777–781, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.024), indexed in Pubmed: 23747777.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2014; 72(12): 1253–1279, doi: [10.5603/KP.2014.0224](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0224), indexed in Pubmed: 25524605.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: 30165437.
- Gibson CM, Levitan B, Gibson WJ, et al. Fatal or irreversible bleeding and ischemic events with rivaroxaban in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(2): 129–136, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.055), indexed in Pubmed: 29976285.
- Daaboul Y, Korjian S, Plotnikov AN, et al. Rivaroxaban and post-stroke neurological outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(9): 1048–1049, doi: [10.1016/j.jacc.2017.12.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.045), indexed in Pubmed: 29495985.
- Chiarito M, Cao D, Cannata F, et al. Direct oral anticoagulants in addition to antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(3): 234–241, doi: [10.1001/jamacardio.2017.5306](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5306), indexed in Pubmed: 29417147.



30. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J*. 2016; 174: 120–128, doi: [10.1016/j.ahj.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.004), indexed in Pubmed: [26995378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995378/).
31. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017; 389(10081): 1799–1808, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30751-1), indexed in Pubmed: [28325638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325638/).
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: [31504439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504439/).
33. Sharma M, Hart RG, Smith EE, et al. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol*. 2017; 33(8): 1027–1035, doi: [10.1016/j.cjca.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.06.001), indexed in Pubmed: [28754388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754388/).
34. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM20001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301), indexed in Pubmed: [10639539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/).
35. Fox KM. EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9), indexed in Pubmed: [13678872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678872/).
36. Bhatt D, Eagle K, Ohman M, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010; 304(12): 1350–1357, doi: [10.1001/jama.2010.1322](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1322), indexed in Pubmed: [20805624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20805624/).
37. Smolderen KG, Bell A, Lei Y, et al. REACH registry investigators, REACH Registry Investigators, REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297(11): 1197–1206, doi: [10.1001/jama.297.11.1197](https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197), indexed in Pubmed: [17374814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374814/).
38. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009; 30(19): 2318–2326, doi: [10.1093/eurheartj/ehp355](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp355), indexed in Pubmed: [19720633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19720633/).
39. Platek A, Szymański F. [Rivaroxaban — a new pleiotropic drug with broad action spectrum]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(1): DOI:10.5603/ChSiN.2019.0003. 2019; 16(1): 34–40, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0003](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2019.0003).
40. Filipiak K. [The commentary. Pleiotropic — what does it mean and does this term also apply to rivaroxaban]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(1): 41–44, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0.0004](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2019.0.0004).
41. Barylski M, Mamcarz A, Siebert J. [A new antithrombotic paradigm in the treatment of atherosclerotic diseases Expert group consensus endorsed the Polish Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy on the place of rivaroxaban on the treatment of stable coronary disease or symptomatic peripheral artery disease]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(1): 1–16, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0002](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2019.0002).
42. Chen Bo, Cheng Q, Yang K, et al. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke*. 2010; 41(10): 2348–2352, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.584920](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584920), indexed in Pubmed: [20705928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705928/).
43. Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. CLARIFY investigators.  $\beta$ -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(18): 1399–1407, doi: [10.1093/eurheartj/ehy811](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811).
44. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(11): 1092–1102, doi: [10.1016/j.jacc.2014.12.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.046), indexed in Pubmed: [25790880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25790880/).
45. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1393–1402, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60324-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60324-9), indexed in Pubmed: [22445239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445239/).
46. Sen H, Lam M, Löwik M, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and promus element stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(7): 889–899, doi: [10.1016/j.jcin.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.033).
47. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(13): 1298–1310, doi: [10.1016/j.jacc.2015.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.039), indexed in Pubmed: [25681754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681754/).
48. Bangalore S, Toklu B, Patel N, et al. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation*. 2018; 138(20): 2216–2226, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034456](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034456), indexed in Pubmed: [29945934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945934/).
49. Zamman A, Kogame N, Chang C, et al. Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10175): 987–997, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32467-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32467-X).
50. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014; 312(17): 1754–1763, doi: [10.1001/jama.2014.14681](https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681), indexed in Pubmed: [25369489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369489/).
51. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(3): 226–235, doi: [10.1056/NEJMoa1002358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358), indexed in Pubmed: [21247313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247313/).
52. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. 'Faith healing' and 'subtraction anxiety' in unblinded trials of procedures: lessons from DEFER and FAME-2 for end points in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(3): e004665, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665), indexed in Pubmed: [29530888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530888/).
53. Hiczkiewicz J. Analiza wybranych czynników wpływających na kolejne interwencje wieńcowe u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Doświadczenia Oddziału KardiologicznonWielospecjalistycznego Szpitala SP ZOZ w Nowej Soli. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo UMP, Poznań 2019.
54. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No. 424 (COURAGE Trial) Investigators and Study Coordinators, COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(7): 677–687, doi: [10.1056/NEJMoa072771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072771), indexed in Pubmed: [18703470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703470/).
55. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(15): 1581–1590, doi: [10.1001/jama.2013.279208](https://doi.org/10.1001/jama.2013.279208), indexed in Pubmed: [24129463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129463/).
56. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(11): 951–956, doi: [10.1016/j.jacc.2012.02.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082), indexed in Pubmed: [22954239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22954239/).
57. Huqi A, Morrone D, Guarini G, et al. Stress testing after complete and successful coronary revascularization. *Can J Cardiol*. 2016; 32(8): 986.e23–986.e29, doi: [10.1016/j.cjca.2015.12.025](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.025), indexed in Pubmed: [27038505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038505/).
58. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1791–1800, doi: DOI: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857).
59. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. for the THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1309–1320, doi: [10.1056/NEJMoa1908077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077).

## Komentarz — riwaroksaban 2,5 mg + ASA w wytycznych ESC 2019

### The commentary — rivaroxaban 2.5 mg + ASA in ESC 2019 guidelines

**prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus**

Oddział Kliniczny Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Podczas tegorocznego kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w Paryżu zaprezentowano nowe wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS, *chronic coronary syndromes*). Zmiana nazewnictwa ze stabilnej choroby wieńcowej na przewlekłe zespoły wieńcowe odzwierciedla fakt, że pacjenci z miażdżycą tętnic wieńcowych są stale obciążeni istotnie wyższym ryzykiem ostrych incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko to stanowi *continuum* — prawidłowa kontrola czynników ryzyka, właściwe zmiany stylu życia, optymalna farmakoterapia oraz kompletna rewaskularyzacja znacząco je obniżają, natomiast niepełna i niewłaściwa realizacja zasad prewencji wtórnej znamienne to ryzyko zwiększają. W aktualnym dokumencie zdecydowanie podkreślono, że leczenie przeciwzakrzepowe jest kluczową częścią profilaktyki wtórnej u pacjentów z CCS. W obecnych rekomendacjach nakazuje się rozważyć (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności A) dołączenie do kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) drugiego leku przeciwzakrzepowego, w ramach długoterminowej prewencji wtórnej, u pa-

cjentów z rytmem zatokowym, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych (pacjenci z rozsianą/wielonaczyniową chorobą wieńcową oraz obarczeni  $\geq 1$  z następujących czynników: cukrzyca, ponowny zawał serca, choroba tętnic obwodowych, przewlekła choroba nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i jednocześnie bez wysokiego ryzyka krwawienia. Ponadto taką formę leczenia można rozważyć (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności A) u chorych cechujących się umiarkowanym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych (pacjenci obarczeni  $\geq 1$  spośród wymienionych czynników ryzyka: rozsiana/wielonaczyniowa choroba wieńcowa, cukrzyca, niewydolność serca, ponowny zawał serca, choroba tętnic obwodowych, przewlekła choroba nerek z eGFR 15–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bez wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych. Składową tej terapii, poza ASA w dawce 75–100 mg/dobę, może być inhibitor P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) lub riwaroksaban (w dawce 2 × 2,5 mg), który jest jedynym lekiem z grupy leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) zare-

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus  
Oddział Kliniczny Kardiologii  
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: karzab@sum.edu.pl

jestrowanym i rekomendowanym w tym wskazaniu. Tak silna pozycja riwaroksabanu w aktualnych wytycznych ESC jest odzwierciedleniem wyników badania COMPASS (*Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events in coronary or peripheral artery disease*), w którym stosowanie połączenia ASA z riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg u pacjentów z CCS prowadziło do względnego obniżenia ryzyka: udaru mózgu — o 42% ( $p < 0,001$ ), zawału serca — o 14% ( $p < 0,15$ ), zgonu sercowo-naczyniowego — o 22% ( $p < 0,01$ ) oraz niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*) — o 24% ( $p < 0,001$ ). Ponadto należy podkreślić, że spośród rekomendowanych leków jedynie stosowanie riwaroksabanu łącznie z ASA było związane ze znamieną statystycznie, 18-procentową redukcją ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z CCS. Skojarzona terapia ASA z riwaroksabanem (w dawce  $2 \times 2,5$  mg) wiązała się z istotnie wyższą częstością poważnych krwawień (3,1% *vs.*

1,9%;  $p < 0,05$ ) niż monoterapia ASA, jednak odsetek krwotoków wewnątrzczaszkowych oraz krwawień zakończonych zgonem nie uległ istotnej zmianie. W badaniu COMPASS wykazano, co warto zaznaczyć, że szczególnie wysokie korzyści ze stosowania riwaroksabanu w małej dawce odnoszą chorzy na cukrzycę (zmniejszenie częstości MACE o 28%) oraz pacjenci z chorobą tętnic obwodowych (redukcja występowania MACE aż o 33%).

W świetle nowych wytycznych ESC stosowanie skojarzonego leczenia za pomocą ASA i riwaroksabanu w małej dawce w ramach długoterminowej prewencji wtórnej może się przyczynić do istotnego ograniczenia występowania niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z grupy wysokiego/umiarkowanego ryzyka zdarzeń niedokrwiennej. Poza najważniejszym wymiarem czysto medycznym, należy także zwrócić uwagę na oczywiste korzyści społeczno-ekonomiczne wynikające z poprawy rokowania w tej populacji.

# Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca

## Pulmonary hypertension in left heart disease

Ilona Skoczylas, Jolanta Nowak, Jacek Niedziela, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Oddział Chorób Serca i Naczyń Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

### STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) jest częste u chorych z niewydolnością serca, a ryzyko jego wystąpienia zwiększa się z postępowaniem choroby. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca (PH-LHD) stanowi 65–80% wszystkich przypadków PH. U chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową częstość występowania PH określa się na 40–75%, natomiast u chorych z zachowaną frakcją wyrzutową — na 36–83%. Nadciśnienie płucne w chorobach lewego serca jest zwykle dowodem dużego zaawansowania choroby podstawowej i czynnikiem niekorzystnym prognostycznym. W niniejszym artykule podsumowano ewolucję kryteriów diagnostycznych i klasyfikacji PH-LHD, kończąc na najbardziej aktualnych danych zaprezentowanych w czasie 6. Światowego Kongresu Nadciśnienia Płucnego w Nicei w 2018 roku.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 222–228*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie płucne, choroby lewego serca, niewydolność serca

### ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is often diagnosed in patients with heart failure, and with an increasing prevalence in the more advanced stages of the disease. Pulmonary hypertension in left heart disease (PH-LHD) is responsible for 65–80% of diagnoses of PH, with a prevalence of 40–75% in heart failure with reduced ejection fraction and 36–83% in heart failure with preserved ejection fraction. PH-LHD is associated with a greater severity of heart failure and worse survival. This article summarises the evolution of the diagnostic criteria and classification of PH-LHD, including the most recent data presented during the 6<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension in Nice in 2018.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 222–228*

**Key words:** pulmonary hypertension, left heart disease, heart failure

### WPROWADZENIE

W 1958 roku de Wood [1] zaproponował hemodynamiczną klasyfikację nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*), wyróżniając:

#### Adres do korespondencji:

lek. Ilona Skoczylas  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Oddział Chorób Serca i Naczyń  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
tel. 48 32 373 38 60  
e-mail: scchs@sum.edu.pl

- PH „bierne” (wzrost ciśnienia w lewym przedsionku);
- PH „hiperkinetyczne”.

Zgodnie z tą historyczną już klasyfikacją PH w przebiegu niewydolności lewej komory zalicza się do nadciśnienia biernego. W aktualnej klasyfikacji nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewej połowy serca (PH-LHD, *pulmonary hypertension in left heart disease*) zaliczono do grupy 2., tj. „nadciśnienia płucnego spowodowanego chorobą lewej części serca” [2, 3]. W czasie 6. Światowego Kongresu Nadciśnienia Płucnego w Nicei w 2018 roku

dyskutowano nad nowymi kryteriami rozpoznawania PH, w tym także PH-LHD. Przede wszystkim rozważa się obniżenie granicznych wartości ciśnienia koniecznych do rozpoznania PH z obecnie obowiązującej wartości 25 mm Hg do 20 mm Hg. Ponadto podano propozycje zmian kryteriów diagnostycznych dotyczących PH-LHD. Proponuje się podział na:

- izolowane pozawłósczkowe PH, które jest skutkiem przenoszenia podwyższonego ciśnienia w lewym przedsionku przez układ żył płucnych i kapilar do tętnicy płucnej. Charakteryzuje się wysokim ciśnieniem w lewym przedsionku, w żyłach płucnych, w zaklinowanej tętnicy płucnej (PAWP, *pulmonary capillary wedge pressure*), wysokim średnim ciśnieniem w tętnicach płucnych (mPAP, *mean pulmonary arterial pressure*), wysokim ciśnieniem skurczowym w prawej komorze. Parametry hemodynamiczne są następujące: PAWP ponad 15 mm Hg, mPAP ponad 20 mm Hg oraz naczyniowy opór płucny (PVR, *pulmonary vascular resistance*) nieprzekraczający 3 j. Wooda;
- złożone poza- i przedwłósczkowe PH (PAWP > 15 mm Hg, mPAP > 20 mm Hg oraz PVR > 3 j. Wooda), które jest efektem sumowania się zmian wywołanych podwyższonym ciśnieniem w lewym przedsionku i dalej w żyłach płucnych i w układzie kapilar oraz specyficznych zmian w dystalnych rozgałęzieniach tętnicy płucnej. Kwalifikacja pacjenta do grupy złożonego PH może być jedną z przesłanek do podjęcia leczenia wazodylatorami (sildenafilem). Obok zmian hemodynamicznych podanych wyżej w izolowanym pozawłósczkowym PH w formie złożonej (poza- i przedwłósczkowym) dołącza się podwyższony PVR. W tych nowych propozycjach dyskutuje się ponadto nad rezygnacją z badania rozkurczowego gradientu przezpłucnego (DPG, *diastolic pressure gradient*) w celu różnicowania między złożonym poza- i przedwłósczkowym PH oraz izolowanym pozawłósczkowym PH. Na dziś są to tylko propozycje — obowiązują wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)/Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (ERS, *European Respiratory Society*) z 2015 roku [3].

## EPIDEMIOLOGIA

Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca stanowi 65–80% wszystkich przypadków PH. Z kolei PH jest częste u chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), a ryzyko jego wystąpienia zwiększa się z postę-

pem choroby. W grupie 320 pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) PVR był prawidłowy u 28%, nieznacznie podwyższony — u 36%, umiarkowanie podwyższony — u 17% i bardzo znacznie podwyższony — u 19% badanych [4]. Powodem wzrostu ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, *pulmonary artery pressure*) mogą być [3]:

- HFrEF;
- niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*);
- zastawkowe wady lewej połowy serca (zwężenie i niedomykalność zastawki dwudzielnej, zwężenie i niedomykalność zastawki aortalnej);
- wrodzone/nabyte zwężenie drogi napływu/odpływu lewej komory lub
- kardiomiopatie wrodzone, wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych.

U chorych z HFrEF częstość występowania PH określa się na 40–75%, natomiast u chorych z HFpEF — na 36–83% [3, 5–8]. Powyższe dane są oparte na szacunkach; nie ma odnośnych badań epidemiologicznych. W porównaniu z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH, *pulmonary artery hypertension*) (grupa I klasyfikacji PH) pacjenci z PH-LHD są starsi, z przewagą płci żeńskiej i rozwiniętymi cechami zespołu metabolicznego [9, 10]. Nadciśnienie płucne w chorobach lewego serca jest zwykle dowodem dużego zaawansowania choroby podstawowej i czynnikiem niekorzystnym prognostycznie. Nawet wzrost mPAP wynoszący od 21 do 24 mm Hg, a więc w granicach wartości prawidłowych, powoduje wzrost ryzyka zgonu i hospitalizacji [11]. Rokowanie szczególnie obciąża współistnienie PH i dysfunkcji/niewydolności prawej komory [12]. Istnieją pewne różnice w hemodynamice między HFpEF i HFrEF. W HFpEF rzut serca (CO, *cardiac output*) jest wyższy niż w HFrEF, natomiast mPAP, PCWP i są podobne [13–15]. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca zalicza się do pozawłósczkowego PH i hemodynamicznie opisują go następujące wartości: mPAP wynoszące co najmniej 25 mm Hg, PAWP równe co najmniej 15 mm Hg oraz prawidłowy lub obniżony CO [3].

## PATOMECHANIZM

Podwyższone PAWP, które przy pewnych założeniach jest zgodne z ciśnieniem w lewym przedsionku oraz z ciśnieniem późnorozkurczowym w lewej komorze przenosi się biernie do tętnicy płucnej doprowadzając do wzrostu ciśnienia w tym obszarze krążenia. Ten

mechanizm powoduje, że utrzymywany jest prawidłowy przepłucny gradient ciśnienia (TPG, *transpulmonary pressure gradient*) i prawidłowy PVR. Wartości TPG są wykorzystywane do różnicowania między „biernym” PH (TPG  $\leq$  12 mm Hg) i nadciśnieniem „reaktywnym” (TPG  $>$  12 mm Hg). Przepłucny gradient ciśnienia zależy od obciążenia objętościowego i od funkcji serca. Jak wykazano w badaniach, nie jest dobrym parametrem rokowniczym w PH. Bardziej „niezależne” informacje uzyskuje się, analizując DPG definiowany jako różnica między rozkurczowym PAP i średnim PAWP. Dyskutuje się nad DPG jako parametrem prognostycznym u chorych z HF [14]. U osób zdrowych DPG jest niższy od 5 mm Hg. Przed kilku laty Vachiéry i wsp. [9] zaproponowali podział PH-LHD w dużym stopniu zbieżny z propozycjami opracowanymi w 2018 roku w Nicei [9]. Wyróżnili oni:

- izolowane pozawłósczkowe PH (PAWP  $>$  15 mm Hg; DPG  $<$  7 mm Hg) oraz
- kombinowane poza- i przedwłósczkowe PH (PAWP  $>$  15 mm Hg; DPG  $\geq$  7 mm Hg).

Opitz i wsp. [16] dokonali interesującej analizy klinicznej, hemodynamicznej i efektów leczenia w dużej grupie chorych z PH. Wyróżnili chorych z typowym idiopatycznym PH (IPAH, *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) ( $<$  3 czynniki ryzyka choroby lewego serca), atypowym IPAH ( $\geq$  3 czynniki) oraz z PH w przebiegu HFpEF. Parametry hemodynamiczne były porównywalne między grupami. Chorzy z atypowym IPAH oraz z PH-HFpEF byli starsi, z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*), z większą liczbą chorób współistniejących i cechowali ich gorszy wynik testu 6-minutowego marszu w stosunku do chorych z IPAH. Rokowanie krótko- i długoterminowe było takie samo. Autorzy sugerują, że te trzy typy PH składają się na pewnego rodzaju kontinuum hemodynamiczne.

Długo utrzymujące się wysokie PAWP prowadzi do biernego PH. Wzrost PAWP może być dodatkowo nasilany, zwłaszcza w trakcie wysiłku, przez niedomykalność zastawki dwudzielnej, przebudowę lewej komory i wzrost jej sztywności oraz powiększenie lewego przedsionka i zmniejszenie jego podatności [17]. Przedsionek przestaje spełniać rolę objętościowego buforu przed krążeniem płucnym. Bierny PH doprowadza do wazokonstrykcji w tym obszarze krążenia. Jest to następstwo uszkodzenia śródbłonna i w konsekwencji obniżenia produkcji tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) — substancji silnie rozszerzającej naczynia, i wzrostu produkcji endoteliny 1 — substancji powodującej skurcz naczyń. Maleje także

produkcja hormonu, jakim jest peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) stymulującego wazodylatację i w końcu dochodzi do przebudowy (remodelingu) naczyń [18, 19]. Pogrubieniu ulega błona pęcherzykowo-włósczkowa, przerasta błona środkowa oraz dochodzi do proliferacji neointymy. Od pewnego momentu wzrost PAP następuje szybciej niż wynikałoby to ze wzrostu PAWP [10, 20]. Nagły wzrost ciśnienia w lewym przedsionku, na przykład podczas wysiłku, może w tej sytuacji doprowadzić do wzrostu przepuszczalności śródbłonna i „przeciekania” erytrocytów, białek i płynu do pęcherzyków płucnych, powodując krwioplucie oraz obrzęk pęcherzykowy i śródmiąższowy.

Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wzrost PVR zwiększają obciążenie prawej komory, doprowadzając do jej powiększenia, przebudowy, powstania czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej i w końcu do niewydolności. Dynamika i rodzaj przebudowy prawej komory w odpowiedzi na wzrost obciążenia następczego są indywidualnie zmienne, zależne między innymi od fenotypu pacjenta. Przebudowa prawej komory zwykle rozpoczyna się od przerostu mięśnia, co częściowo ogranicza napięcie ściany (zgodnie z prawem Laplace’a) i poprawia bilans tlenowy. Dalsze etapy to rozstrzeń prawej komory, zmiana jej geometrii i pojawienie się czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej. Obraz kliniczny w zaawansowanym okresie choroby jest kształtowany przez skutki nadciśnienia w żyłach głównych dolnej i górnej. Występują zastój żylny, upośledzenie funkcji nerek (zespół sercowo-nerkowy), powiększenie śledziony, wątroby i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Zależność między wysokością PAP a nasileniem niewydolności prawej komory jest wyraźna, ale nie linearna. Zasadniczy wpływ na obraz kliniczny i rokowanie ma wynikające z dysfunkcji prawej komory obniżenie CO. Dynamika opisanych zmian jest indywidualnie zmienna. Co więcej, u części pacjentów nie dochodzi do istotnego wzrostu PH. Prawdopodobnie decydują o tym czynniki genetyczne, środowiskowe i choroby współistniejące.

## LECZENIE PH U CHORYCH Z NIEWYDOLNOŚCIĄ LEWEJ KOMORY

Podkreśla się, że terapia powinna być zawsze poprzedzona inwazyjnymi pomiarami ciśnień w prawej połowie serca. Wyniki stanowią z jednej strony warunek konieczny do rozpoznania PH, a z drugiej pozwalają oceniać skuteczność terapii. Techniki cewnikowania prawej połowy serca oraz pomiar ciśnień przedstawiono

w 1. numerze „Chorób Serca i Naczyń” z 2018 roku. Najskuteczniejszym i obowiązującym w każdym przypadku postępowaniem jest ustalenie etiologii niewydolności i próba usunięcia pierwotnej przyczyny. W przypadku niedokrwienia będzie to rewaskularyzacja, w przypadku wad zastawkowych — leczenie operacyjne. Obserwacja autorów niniejszej pracy pochodząca z lat 80. XX wieku pozwala na stwierdzenie, że w przypadku skutecznego operacyjnego leczenia zwężenia lewego ujścia żylnego nawet bardzo wysokie i długo utrzymujące się wartości PAP ulegają istotnemu obniżeniu, ale rzadko normalizacji. Czynnościowa niedomykalność mitralna, często obserwowana w HF, może odgrywać istotną rolę w kształtowaniu obrazu klinicznego, zwłaszcza we wcześniejszych okresach choroby. Leczenie za pomocą przezcewnikowo zakładanych urządzeń (MitraClip) lub operacyjnej plastyki zastawki powoduje ograniczenie fali zwrotnej, poprawę objawów klinicznych i w ciągu roku zmniejszenie wymiarów lewej komory [21, 22]. W najbardziej zaawansowanych przypadkach HF należy rozważyć zastosowanie mechanicznego wspomaganie lewokomorowego lub kwalifikować chorego do przeszczepienia serca. Po tych zabiegach w kilka dni dochodzi do spadku PAWP, PAP oraz PVR, a po 6 miesiącach — często do normalizacji tych parametrów [23]. W postępowaniu zachowawczym podstawowym celem jest optymalizacja obciążenia następczego prawej komory. Stosowanie powszechnie rekomendowanej w HF farmakoterapii opartej na lekach blokujących receptory beta, inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)/sartanach i diuretykach powoduje korzystne zmiany hemodynamiki płucnej zarówno u chorych z izolowanym pozakapilarnym PH, jak i u chorych z formą mieszaną — PH przed- i pozakapilarnym. Farmakoterapia w HFrEF jest skuteczna — poprawia komfort życia i rokowanie. Efektywność leczenia można zwiększyć, implantując do tętnicy płucnej sensor umożliwiający stałe monitorowanie hemodynamiki i optymalizację leczenia diuretykami i wazodylatorami [24]. Mniej spektakularne są wyniki leczenia HFpEF. Dla tej grupy chorych brakuje także jednoznacznych wytycznych odnośnie do farmakoterapii.

#### LEKI NACELOWANE NA TĘTNICZKI PŁUCNE W LECZENIU PH-LHD

Efekty stosowania u chorych z PH-LHD leków wykorzystywanych w leczeniu chorych zaliczanych do 1. grupy według wytycznych ESC/ERS („tętnicze nadciśnienie płucne”) pozostają kontrowersyjne. Próby ich stosowania

opierają się na założeniu, że PH-LHD to w jakimś stopniu efekt dysfunkcji śródbłonna, wzrostu aktywności endoteliny 1 i upośledzenie zależnej od NO wazodylatacji. Opitz i wsp. [16] analizowali efekty leczenia chorych z IPAH oraz z PH-HFpEF przy użyciu standardowej terapii stosowanej w HF w połączeniu z różnymi lekami stosowanymi w leczeniu PH. U wszystkich badanych chorych zastosowanie leków nacelowanych na tętniczki płucne spowodowało poprawę wydolności fizycznej, klasy według NYHA oraz obniżenie stężenia peptydu natriuretycznego, ale efekty leczenia w grupie z PH-HFpEF były mniejsze niż w grupie z IPAH. Przeżycia 1-, 3- i 5-letnie były identyczne [16]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w grupie 471 chorych z ciężką HFrEF epoprostenol powodował korzystne zmiany hemodynamiczne, jednak bez poprawy klinicznej i, co więcej, z trendem w kierunku wzrostu ryzyka zgonu [25]. Badanie to przedwcześnie zakończono. Duże zainteresowanie badaczy budzą leki blokujące receptor dla endoteliny 1, co wynika z faktu, że endotelina 1 silnie kurczy naczynia w płucach, a jej stężenie koreluje z PVR. Bosentan był testowany w dwóch badaniach — REACH-1 (*Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure*) i ENABLE (*Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure*) [26, 27]. Badanie REACH-1 przerwano ze względu na występujące w 1. miesiącu leczenia nasilenie HF. W trakcie dalszego leczenia w kolejnych 4 miesiącach ryzyko nasilenia HF w grupie leczonej bosentanem było niższe niż w grupie przyjmującej placebo. W badaniu ENABLE nie zaobserwowano żadnego efektu podawania bosentanu. Darusentan, dożylny krótko działający antagonist receptoru dla endoteliny 1, nie poprawił rokowania chorych i nie ograniczył epizodów dekomensacji w badaniu EARTH (*EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure*) [28]. W badaniu HEAT (*Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial*) po podaniu darusentanu wzrosła pojemność minutowa serca, nie zmieniły się ciśnienia w prawej połowie serca, ale w grupie leczonej aktywnie obserwowano trend w kierunku wyższej śmiertelności i wczesnego zaostrzenia HF [29]. Vachiéry i wsp. [30] zbadali efekt stosowania macitentanu u pacjentów z PH-LHD. Stwierdzili, że lek ten zwiększa ryzyko zaostrzenia niewydolności (retencji płynu) w stosunku do placebo [30]. Wiele badań dotyczyło wpływu inhibitora fosfodiesterazy 5 (PDE-5, *phosphodiesterase-5*) — sildenafilu — na hemodynamikę i obraz kliniczny u chorych z PH LHD. W kilku jednoosobkowych badaniach lek ten powodował poprawę hemodynamiki. Także doświadczenia kliniki autorów niniejszej pracy ze

stosowaniem sildenafilu u chorych z PH w przebiegu HFrEF są pozytywne. Metaanaliza 6 randomizowanych badań obejmujących niewielkie grupy chorych — łącznie 206 — wykazała, że dodanie sildenafilu do rutynowej terapii HF u chorych z HFrEF i PH poprawia parametry hemodynamiczne, zdolność do wysiłku, ogranicza objawy kliniczne i częstość hospitalizacji w porównaniu z placebo [31]. Natomiast w badaniu wieloośrodkowym kontrolowanym placebo w grupie chorych z HFpEF bez PH sildenafil nie spowodował żadnych korzystnych zmian ani w stanie klinicznym, ani w zdolności do wykonywania wysiłku [32]. Podobne wyniki zaprezentowali Hoendermis i wsp. [33]. Grupę 52 pacjentów HFpEF i z nadciśnieniem tętniczym losowo podzielono na leczonych przez 12 tygodni sildenafilem w porównaniu z placebo. Nie zarejestrowano zmian parametrów hemodynamicznych oraz statusu klinicznego [33]. Możliwym wytłumaczeniem różnic w skuteczności terapii sildenafilem u chorych z HFrEF i HFpEF są różnice w patofizjologii obu zespołów chorobowych. Zasadniczą przyczyną objawów w HFpEF jest podwyższone ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze, uznawane za tożsame z ciśnieniem w lewym przedsionku i (przy pewnych założeniach) z PCWP. Stosowanie inhibitorów PDE-5 w tej grupie chorych może nie być skuteczne, a ponadto może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku płuc (relaksacja tętniczek płucnych przy ciągle wysokim ciśnieniu w lewej połowie serca może skutkować redystrybucją płucną i obrzękiem płuc). Chorzy z HFrEF, u których istotą objawów klinicznych jest obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory, stanowią z kolei niejednorodną grupę pod względem zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory. Dlatego też skuteczność i bezpieczeństwo terapii sildenafilem może się różnić między analizowanymi grupami chorych. Obok intensywnie badanego sildenafilu kolejnym lekiem testowanym w PH-LHD jest riosiguat. W wieloośrodkowym badaniu, kontrolowanym placebo, chorych z HFpEF, w stabilnym okresie, z frakcją wyrzutową ponad 50% i PAWP większą

lub równą 15 mm Hg, przydzielono losowo do czterech grup, w których trzy dawki riosiguatu (0,5 mg, 1 mg i 2 mg) porównywano z placebo. Riosiguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylowej i pobudza jej działanie niezależnie od NO. Powoduje efekty wazodylatacyjny i przeciwzapalny. Wykazano, że powoduje wzrost wskaźnika sercowego (CI, *cardiac index*) i spadek oporu płucnego. W cytowanym wyżej badaniu randomizowanym nie obserwowano jednak wpływu tego leku na główny punkt końcowy, jakim było mPAP, ale wykazano wzrost objętości wyrzutowej lewej komory (SV, *stroke volume*), obniżenie systemowego ciśnienia skurczowego oraz zmniejszenie powierzchni późnorozkurczowej prawej komory [34]. Podobnie nie stwierdzono korzystnych zmian w grupie chorych z PH w przebiegu HFrEF [35]. Można więc z dużym przekonaniem stwierdzić, że podawanie leków, które okazały się skuteczne w leczeniu PAH, chorym z PH-LHD, szczególnie tym z zachowaną frakcją wyrzutową, jest nieuzasadnione. W wytycznych ESC/ERS dotyczących rozpoznawania i leczenia PH z 2015 roku stwierdzono, że „stosowanie farmakoterapii swoistej dla PAH nie jest zalecane u pacjentów z PH-LHD w przebiegu choroby lewego serca” (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [3].

W tabeli 1 zestawiono istotne badania nad wpływem leków nacelowanych na tętniczki płucne, na objawy kliniczne i hemodynamikę u chorych PH-LHD [30, 32, 33, 35–38].

Przyczyny braku efektu farmakoterapii swoistej dla PAH u chorych z PH-LHD są przedmiotem dyskusji. Różne skutki wynikają najpewniej z odmiennej patofizjologii i hemodynamiki w obu tych schorzeniach. U chorych z IPAH stwierdza się nadciśnienie w obszarze przedwłośniczowym z prawidłowym ciśnieniem w lewym przedsionku i w lewej komorze, a dominującą patologią hemodynamiczną są wysoki PVR i duże obciążenie następcze prawej komory. Przyczyną jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Największe skutki powodują zmiany w śródbłonku. Z jednej

**Tabela 1. Badania przeprowadzone u chorych z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby lewego serca**

Autorzy	Rok	Badanie	Etiologia	Badany lek	Śmiertelność (%) (lek/placebo)
Bondermann i wsp. [35]	2013	LEPHT	HFrEF	Riosiguat	2,5/0,0
Redfield i wsp. [32]	2013	RELAX	HFpEF	Sildenafil	2,7/0,0
Hoendermis i wsp. [33]	2015		HFpEF	Sildenafil	3,8/3,8
Vachiéry i wsp. [30]	2017	MELODY	HFrEF	Macitentan	6,5/0,0
Bermejo i wsp. [38]	2018	SIOVAC	Wada serca	Sildenafil	2,9/2,1

HFrEF (*heart failure with reduced ejection fraction*) — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) — niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową



strony proliferacja tej warstwy powoduje mechaniczną przeszkodę dla przepływu krwi, z drugiej zaś dochodzi do dysfunkcji wydzielniczej ze wzmożoną produkcją substancji silnie kurczącej naczynia — endoteliny 1. Histopatologicznie obserwuje się proliferację komórek śródbłonka, przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek oraz ich przydanki. Patognomiczne dla IPAH są zmiany spłotowate. Sprzyja to wtórnej zakrzepicy w tym obszarze krążenia, co dodatkowo pogarsza hemodynamikę. U chorych z PH-LHD zmiany w obszarze prekapilar mają inny charakter, nie są tak nasilone i występują zwykle nieco później, przy dłuższej trwającej niewydolności lewej komory. W badaniu histopatologicznym obserwuje się śródmiąższowy obrzęk płuc, krwotoki do pęcherzyków płucnych, pogrubienie ściany małych żył płucnych i umiarkowaną proliferację błony wewnętrznej. W miarę trwania choroby proliferacja nasila się zarówno w obszarze błony wewnętrznej, jak i środkowej, zwiększając PVR. Leki nacelowane na tętniczki płucne powodują obniżenie ciśnienia i w konsekwencji retencję płynów oraz wzrost PAWP wskutek wazodylatacji obszaru prekapilarnego powodującego zwiększony napływ krwi. Podstawowym i pierwszym sposobem postępowania u chorych z PH spowodowanym dysfunkcją lewej połowy serca zawsze powinno być, jak już pisano, dążenie do usunięcia przyczyny — korekcja wad serca, rewaskularyzacja u chorych z niedokrwinną etiologią niewydolności, a także optymalizacja leczenia choroby podstawowej przez stosowanie beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, antagonistów receptora aldosteronowego, leków moczopędnych, iwarbradyny, CRT-D, a ostatecznie transplantacji serca. Leki stosowane w przewlekłej HF i urządzenia implantowane (do wspomaganie lewej komory [LVAD, *left ventricular assist device*], do terapii resynchronizującej z funkcją defibrylacji [CRT-D, *cardiac resynchronisation therapy with defibrillation*]) mogą zmniejszyć mPAP, obniżając ciśnienie napełniania lewej komory.

Badania randomizowane z ostatniego okresu u chorych z PH-LHD zestawiono w tabeli 1.

## PODSUMOWANIE

Niewydolność lewej komory, zarówno z zachowaną, jak i z obniżoną frakcją wyrzutową, prowadzi do PH, obciążenia prawej komory i jej dysfunkcji. Hemodynamika płucna jest istotnym parametrem wpływającym na dynamikę choroby, chorobowość i śmiertelność. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca jest najczęstszą przyczyną patologii w krążeniu płucnym — 65–80%

wszystkich przypadków PH stanowią choroby z dysfunkcją/niewydolnością lewej komory. Naturalny przebieg niewydolności lewej komory i postępujące zmiany w krążeniu płucnym powodują zmianę początkowego „lewo-komorowego” fenotypu na fenotyp „prawokomorowy”. Obecność PH u pacjentów z HF pogarsza ich rokowanie. Podstawowym sposobem leczenia PH jest poprawa funkcji lewej komory. Zawsze należy dążyć do leczenia przyczynowego (likwidacja niedokrwienia, leczenie wady serca) i pełnego, zgodnego z wytycznymi leczenia farmakologicznego HF. Stosowanie leków swoistych, działających w obszarze tętniczek płucnych, w grupie chorych z HFpEF wydaje się nieskuteczne, a w grupie chorych z HFrEF pozostaje mocno kontrowersyjne.

## PIŚMIENNICTWO

- Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 1958; 20(4): 557–570, doi: [10.1136/hrt.20.4.557](https://doi.org/10.1136/hrt.20.4.557), indexed in Pubmed: [13584643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13584643/).
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D34–D41, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029), indexed in Pubmed: [24355639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355639/).
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(12): 1127–1206, doi: [10.5603/kp.2015.0242](https://doi.org/10.5603/kp.2015.0242).
- Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(6): 1802–1806, indexed in Pubmed: [10577573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577573/).
- Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(4): 290–299, doi: [10.1016/j.jchf.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.05.001), indexed in Pubmed: [24621932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621932/).
- Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(13): 1119–1126, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051), indexed in Pubmed: [19324256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324256/).
- Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2010; 106(2): 284–286, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.02.039](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.039), indexed in Pubmed: [20599017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20599017/).
- Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(1): 104–115, doi: [10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.113.000887](https://doi.org/10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.113.000887), indexed in Pubmed: [24249049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249049/).
- Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D100–D108, doi: [10.1016/j.jacc.2013.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033), indexed in Pubmed: [24355634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355634/).
- Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J.* 2013; 41(1): 217–223, doi: [10.1183/09031936.00074312](https://doi.org/10.1183/09031936.00074312), indexed in Pubmed: [22936712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936712/).
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation.* 2016; 133(13):

- 1240–1248, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207), indexed in Pubmed: [26873944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873944/).
12. Aronson D, Darawsha W, Atamna A, et al. Pulmonary hypertension, right ventricular function, and clinical outcome in acute decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2013; 19(10): 665–671, doi: [10.1016/j.cardfail.2013.08.007](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.08.007), indexed in Pubmed: [24125104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24125104/).
  13. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(5): 442–451, doi: [10.1016/j.jacc.2011.09.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.062), indexed in Pubmed: [22281246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281246/).
  14. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143(3): 758–766, doi: [10.1378/chest.12-1653](https://doi.org/10.1378/chest.12-1653), indexed in Pubmed: [23580984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23580984/).
  15. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015; 3(1): 9–16, doi: [10.1016/j.jchf.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.010), indexed in Pubmed: [25453535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453535/).
  16. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(4): 368–378, doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047), indexed in Pubmed: [27443433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443433/).
  17. Magne J, Lancellotti P, O'Connor K, et al. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation.* 2010; 122(1): 33–41, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938241](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938241), indexed in Pubmed: [20566950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20566950/).
  18. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation.* 2012; 126(8): 975–990, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761), indexed in Pubmed: [22908015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22908015/).
  19. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000; 102(14): 1718–1723, indexed in Pubmed: [11015353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11015353/).
  20. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest.* 1971; 59(1): 82–94, indexed in Pubmed: [5099816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5099816/).
  21. Glower DD, Kar S, Trento A, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(2): 172–181, doi: [10.1016/j.jacc.2013.12.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.062), indexed in Pubmed: [25011722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011722/).
  22. Rogers JH, Thomas M, Morice MC, et al. Treatment of heart failure with associated functional mitral regurgitation using the ARTO system: initial results of the first-in-human MAVERIC trial (Mitral Valve Repair Clinical Trial). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(8): 1095–1104, doi: [10.1016/j.jcin.2015.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.04.012), indexed in Pubmed: [26117461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117461/).
  23. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(3): 689–695, doi: [10.1016/j.jtcvs.2006.08.104](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.104), indexed in Pubmed: [17320566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17320566/).
  24. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *JACC Heart Fail.* 2016; 4(5): 333–344, doi: [10.1016/j.jchf.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.11.011), indexed in Pubmed: [26874388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874388/).
  25. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997; 134(1): 44–54, indexed in Pubmed: [9266782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266782/).
  26. Kalra PR, Moon JCC, Coats AJS. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* 2002; 85(2-3): 195–197, indexed in Pubmed: [12208583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12208583/).
  27. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005; 11(1): 12–20, indexed in Pubmed: [15704058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15704058/).
  28. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. EARTH Investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9431): 347–354, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16723-8), indexed in Pubmed: [15276394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15276394/).
  29. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation.* 2002; 106(21): 2666–2672, indexed in Pubmed: [12438291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438291/).
  30. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2018; 51(2), doi: [10.1183/13993003.01886-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017), indexed in Pubmed: [29437943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437943/).
  31. Wu X, Yang Te, Zhou Qi, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(4): 444–453, doi: [10.1002/ejhf.47](https://doi.org/10.1002/ejhf.47), indexed in Pubmed: [24464734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464734/).
  32. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309(12): 1268–1277, doi: [10.1001/jama.2013.2024](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024), indexed in Pubmed: [23478662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23478662/).
  33. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2565–2573, doi: [10.1093/eurheartj/ehv336](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336), indexed in Pubmed: [26188003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188003/).
  34. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest.* 2014; 146(5): 1274–1285, doi: [10.1378/chest.14-0106](https://doi.org/10.1378/chest.14-0106), indexed in Pubmed: [24991733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24991733/).
  35. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013; 128(5): 502–511, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458), indexed in Pubmed: [23775260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775260/).
  36. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017; 38(15): 1119–1127, doi: [10.1093/eurheartj/ehw593](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw593), indexed in Pubmed: [28369340](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369340/).
  37. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015; 314(21): 2251–2262, doi: [10.1001/jama.2015.15734](https://doi.org/10.1001/jama.2015.15734), indexed in Pubmed: [26547357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26547357/).
  38. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2018; 39(15): 1255–1264, doi: [10.1093/eurheartj/ehx700](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700), indexed in Pubmed: [29281101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29281101/).

# Rozpoznanie i leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w świetle zmieniających się wytycznych

## Diagnosis and treatment of hypertension in diabetic patients according to changes in guidelines

Monika Mazur-Mucha, Marzena Chrostowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego. Często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. Aktualne wytyczne towarzystw naukowych różnią się wartościami ciśnienia, od których włącza się leczenie farmakologiczne, pokrywają się natomiast w kwestii celów leczenia nadciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę. W opublikowanych w 2017 roku wytycznych *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* zaproponowano rozpoznawanie i włączanie terapii przy wartościach ciśnienia tętniczego powyżej 130/80 mm Hg. W wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* z 2018 roku jako próg włączania terapii hipotensyjnej zaleca się wartość 140/90 mmHg dla, natomiast jako cel leczenia — obniżanie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mmHg, jeśli pacjenta dobrze to toleruje. Wyjątek stanowią pacjenci powyżej 65. roku ży-

cia, dla których zaleca się utrzymanie skurczowego ciśnienia tętniczego w granicach 130–140 mm Hg. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku zaktualizowano według zaleceń ESC/ESH. W pracy omówiono zmiany zaleceń w ostatnich 20 latach oraz podano przykłady badań klinicznych wpływających na te zmiany. Omówiono także optymalizację leczenia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Wśród leków hipotensyjnych podstawą są leki blokujące układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagoniści receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II, w połączeniu z antagonistą wapnia lub/i diuretykiem. Jest również coraz więcej danych na temat pozytywnego wpływu leków hipoglikemizujących, zwłaszcza inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2, na profil ciśnienia tętniczego.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 229–239*

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, terapia

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk  
e-mail: marzena.chrostowska@gumed.edu.pl

**ABSTRACT**

Hypertension and diabetes are, after smoking, obesity and hypercholesterolemia, the most important cardiovascular risk factors. It is common for these diseases to coexist, which leads to a poorer prognosis. There are differing medical association guidelines regarding the values of blood pressure when treatment should start, but instructions are consistent with the goals of treatment for diabetic patients. The guidelines published in 2017 by the American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) suggest a value of 130/80 mm Hg for both diagnosis and starting treatment. The European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines published in 2018 recommend a value of 140/90 mm Hg when we should start therapy, with the goal of treatment below 130/80 mm Hg, but only if drug tolerance is good. The exception is patients aged over 65, for whom we should maintain systolic blood pressure in the range 130–140 mm Hg. The new Polish 2019

guidelines from the Polish Diabetology Association (PTD, *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne*) and the Polish Society of Hypertension (PTNT, *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*) have been adjusted to align with the ESC/ESH guidelines. In this article, we look at changes in the guidelines over the last 20 years. We also look back at the clinical trials which have had the biggest impact on the guidelines. We describe the optimal treatment of hypertension in diabetic patients. Among all the hypotensive drugs recommended as a first choice are angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin AT<sub>1</sub> receptor blockers, together with calcium channel blockers and/or diuretics. There is increasing evidence regarding the positive influence of diabetic drugs on blood pressure, especially sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 229–239*

**Key words:** *diabetes mellitus, hypertension, treatment*

**WPROWADZENIE**

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) pozostają główną przyczyną zgonów zarówno w Polsce, jak i na świecie. Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to obok nikotynizmu, otyłości i hipercholesterolemii najważniejsze czynniki zwiększające ryzyko zachorowania. Choroby te często występują jednocześnie, co pogarsza rokowanie pacjentów. W celu podkreślenia istotności omawianego problemu przybliżono dane epidemiologiczne wskazujące, jak dużej części światowego społeczeństwa dotyczy problem współistnienia cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie i porównanie wytycznych towarzystw naukowych dotyczących rozpoznawania i kryteriów wyrownania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy. Przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych, które wpływały na zmiany zaleceń. Omówiono także kwestię zarówno doboru optymalnego leczenia hipotensyjnego w cukrzycy, jak i wpływu leków hipoglikemizujących na profil ciśnienia tętniczego.

**EPIDEMIOLOGIA**

Nadciśnienie tętnicze i cukrzyca to jedne z najważniejszych czynników podwyższonego ryzyka CV. Według

danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rocznie około 17 milionów osób na świecie umiera z przyczyn CV (1/3 wszystkich zgonów). Nadciśnienie jest odpowiedzialne za około 45% zgonów w przebiegu choroby niedokrwiennej serca oraz około 51% w przebiegu udaru mózgu. Szacuje się, że około 40% osób dorosłych po 25. roku życia choruje na nadciśnienie tętnicze. Co ciekawe, jest to problem globalny, dotyczący zarówno krajów rozwiniętych, jak i rozwijających się [1]. Według badań populacyjnych 30–35% osób w Polsce choruje na nadciśnienie tętnicze. Po uwzględnieniu tylko osób dorosłych (w wieku 18–90 lat) liczba ta sięga około 40% [2]. Cukrzyca to problem, który dotyczy około 8,5% światowej populacji. Szacuje się, że wraz ze stanem przedcukrzycowym jest to przyczyna około 3,7 miliona zgonów na świecie rocznie [3]. Liczba chorujących na cukrzycę zwiększyła się gwałtownie od lat 80. ubiegłego wieku z 3,6% do 8,8% wśród dorosłych mężczyzn i z 4,7% do 8,2% wśród dorosłych kobiet [4]. W Polsce około 3 miliony osób choruje na cukrzycę, co stanowi 8% populacji kraju [5]. Analizując powyższe dane jedynie pod kątem rachunku prawdopodobieństwa wystąpienia cukrzycy oraz nadciśnienia jednocześnie, można by założyć, że taka kombinacja dotyczy około 3,2% światowej populacji.

W rzeczywistości koegzystencja tych jednostek chorobowych jest o wiele częstsza, co wynika między innymi ze wspólnych czynników ryzyka (otyłość, nieodpowiednia dieta, siedzący tryb życia itd.) czy patofizjologii (hiperinsulinemia wpływa stymulująco na układ współczulny, wzmacnia zatrzymywanie sodu w organizmie, hiperglikemia przyspiesza rozwój sztywności naczyń obwodowych itd.). Na podstawie danych brytyjskich od 39% do nawet 80% chorych na cukrzycę ma również nadciśnienie tętnicze (rozbieżności wynikają z odmiennych kryteriów rozpoznania nadciśnienia w różnych badaniach oraz różnic wieku chorych kwalifikowanych do oceny) [6]. Uważa się, że dane dotyczące występowania nadciśnienia tętniczego w cukrzycy mogą być niedoszacowanie ze względu na występowanie u tych chorych nadciśnienia maskowanego (prawidłowe ciśnienie w pomiarach gabinetowych, nieprawidłowe w całodobowym pomiarze ciśnienia tętniczego [ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*] lub/i w pomiarach domowych [HBPM, *home blood pressure monitoring*]) [7].

#### **RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE U PACJENTÓW OBCIĄŻONYCH CUKRZYCĄ I NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

Pacjenta ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą zalicza się do grupy chorych wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CV, niezależnie od występowania innych czynników ryzyka [8]. Wiodącą przyczyną zgonu chorych na cukrzycę są powikłania CV, odpowiadające za około 2/3 zgonów w tej grupie. W analizie ryzyka CV chorych na cukrzycę nie jest zalecane posługiwanie się skalą ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) ze względu na duży wpływ cukrzycy jako pojedynczego czynnika pogarszającego rokowanie, którego w tej skali nie uwzględniono. Dla osób obciążonych cukrzycą zaproponowano odrębne tabele oceny całkowitego ryzyka CV [9]. W przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy niekorzystne skutki tych chorób kumulują się. Występowanie nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę potencjalizuje ryzyko wystąpienia powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia czy nefropatia [10]. Wiodącą przyczyną nefropatii i schyłkowej przewlekłej choroby nerek w krajach rozwiniętych jest nefropatia cukrzycowa, a kolejną nefropatia nadciśnieniowa, które wyprzedzają od kilku lat kłębuszkowe zapalenie nerek [11]. U chorych na cukrzycę często obserwuje się brak nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego, co po części może być tłumaczone zwiększoną sztywnością naczyń.

Wykazano, że pacjentów obciążonych nadciśnieniem i jednocześnie chorych na cukrzycę cechuje o 35% wyższe ryzyko udaru mózgu niż osoby bez cukrzycy [12]. Skuteczne obniżanie ciśnienia tętniczego oraz prawidłowa kontrola glikemii to udowodnione na podstawie wielu badań klinicznych czynniki zmniejszające całkowite ryzyko zgonu z przyczyn CV, a także obniżające ryzyko wystąpienia powikłań tych chorób [13–15].

#### **ROZPOZNAWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I WŁĄCZANIE JEGO LECZENIA W CUKRZYCĘ**

Tematem wielu kontrowersji i dyskusji naukowych są zarówno wartości ciśnienia, od których włączano leczenie farmakologiczne, jak i docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem i współistniejącą cukrzycą.

Pierwszym badaniem, w którym dowiedziono, że dobra kontrola ciśnienia jest równie ważna jak dobra kontrola glikemii w ograniczeniu powikłań u chorych na cukrzycę, było UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). W badaniu tym większe obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia makroangiopatii i mikroangiopatii cukrzycowej. Stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg zmniejszało ryzyko zgonu związanego z cukrzycą o 17%, śmiertelność całkowitą o 12%, ryzyko zawału serca 12%, a udaru o 19%. Redukcja ryzyka zgonu związanego z cukrzycą wynosiła 32% [13].

Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku oraz na początku obecnego stulecia dominował pogląd, że normy ciśnienia tętniczego dla chorych na cukrzycę powinny być bardziej rygorystyczne od norm dla pozostałej populacji. Najczęściej rekomendowano dążenie do ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Poglądy te opierano na wynikach dużych badań klinicznych, takich jak HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) czy późniejsze ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) [14–16].

W badaniu HOT celem leczenia była kontrola rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 90 mm Hg, poniżej 85 mm Hg, lub mniej niż 80 mm Hg zależnie od grupy, do której przypisano pacjenta. Pierwszym włączanym lekiem w badaniu była felodipina, następnie w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych w danej grupie dołączano kolejne leki (inhibitor konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] — ramipril lub beta-adrenolityk). Po ponad 3-letniej obserwacji u chorych na cukrzycę wykazano obniżenie ryzyka wystąpienia dużego powikłania

CV o 51% w grupie docelowego DBP poniżej 80 mm Hg w porównaniu z grupą z docelowym ciśnieniem poniżej 90 mm Hg [16].

W badaniu ADVANCE chorych na cukrzycę, niezależnie od występowania nadciśnienia tętniczego, przy randomizacji przydzielano do grupy leczonej aktywnie — otrzymującej preparat złożony (perindopril + indapamid) lub do grupy przyjmującej placebo. Głównymi punktami końcowymi były wystąpienie powikłań makro- (zawał serca, udar mózgu) i mikronaczyniowych (pojawienie się lub progresja nefropatii albo/i retinopatii). W grupie leczonej aktywnie wystąpiło istotnie mniej incydentów wieńcowych, istotnie zmniejszyło się w niej także ryzyko wystąpienia powikłań nerkowych cukrzycy [15]. Co więcej, w otwartej 10-letniej obserwacji tych pacjentów stwierdzono, że leczenie hipotensyjne połączeniem perindoprilu z indapamidem skutkuje utrzymaniem istotnych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz CV [17].

Przełomowy w kwestii zmiany zaleceń był rok 2009, w którym ukazało się nowe stanowisko ekspertów europejskich [18, 19]. Po ponownym przeanalizowaniu wyników dużych, randomizowanych badań klinicznych podano w wątpliwość dążenie do niższych wartości ciśnienia tętniczego u osób obciążonych cukrzycą niż w populacji ogólnej. Dowodzą, że nie ma wystarczających dowodów na to, że takie postępowanie pozytywnie wpływa na przeżywalność chorych. Wskazano na słabe punkty badań, które stały się podwaliną poprzednich zaleceń. W badaniu ADVANCE korzyści z leczenia hipotensyjnego były istotne u tych pacjentów, u których początkowe skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) wynosiło 140 mm Hg lub więcej, ale nie u pacjentów z SBP poniżej tej wartości. W badaniu HOT natomiast najmniejszą częstość występowania incydentów CV zaobserwowano przypadku SBP 138 mm Hg i DBP 82 mm Hg. Za utrzymaniem wyższych zalecanych wartości ciśnienia tętniczego przemawiała także hipoteza krzywej J, zgodnie z którą obniżenie ciśnienia poniżej określonej wartości spowoduje, ryzyko CV ponownie zacznie wzrastać.

W 2010 roku ukazały się wyniki badania ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes*), w którym pacjentów przydzielono do grup „intensywnej”, w której celem było osiągnięcie SBP poniżej 120 mm Hg oraz „konwencjonalnej” z celem pośrednim, jakim było SBP poniżej 140 mm Hg. Punkt końcowy badania stanowiło wystąpienie incydentu CV; zaobserwowano wzrost ryzyka CV u pacjentów, u których uzyskano obniżenie SBP po-

niżej 120 mm Hg [20]. Ponadto w tym samym roku została opublikowana retrospektywna analiza badania INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril Study*), w której porównano wystąpienie incydentów CV u chorych na cukrzycę zakwalifikowanych do tego badania. Pacjentów podzielono na trzy grupy zależnie od osiągniętych wartości SBP: ponad 140 mm Hg — grupę braku kontroli, 130–140 mm Hg — grupę standardowej kontroli, poniżej 130 mm Hg — grupę ścisłej kontroli. Okazało się, że ryzyko wystąpienia incydentu CV było najniższe w grupie standardowej kontroli ciśnienia (130–140 mm Hg); w pozostałych dwóch grupach ryzyko było wyższe (zjawisko krzywej J) [21].

W celu rozstrzygnięcia wątpliwości co do rozpoznawania i włączania terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym zaprojektowano i przeprowadzono duże prospektywne badanie SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*). Porównano w nim dwie strategie leczenia — zgodną ówczesnymi zaleceniami (cel terapii SBP < 140 mm Hg) oraz „intensywną” (cel terapii SBP < 120 mm Hg). Do badania kwalifikowano osoby, których średnie roczne ryzyko CV oceniano na około 2%. Wyniki opublikowano w 2015 roku. Wykazano, że ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność krążenia lub zgon z przyczyn CV) w grupie leczonej intensywnie było o 25% niższe niż w grupie leczonej standardowo [22]. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że terapia hipotensyjna powinna być włączana przy ciśnieniu przekraczającym 130/80 mm Hg, zaś docelowe ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 130/80 mm Hg.

W 2017 roku ukazały się nowe amerykańskie wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, w których powrócono do zalecania intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego i wcześniejszego rozpoznawania (przy wartościach 130/80 mm Hg) nadciśnienia u chorych na cukrzycę, powołując się na wyniki badania SPRINT oraz ponowną analizę badania ACCORD, w której wykazano mniejszą liczbę przypadków przerostu lewej komory w grupie ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (< 120 mm Hg) [23]. Metaanaliza wykonana przez zespół pod przewodnictwem prof. Reboli [24], obejmująca 73 913 chorych cukrzycą, wykazała obniżenie ryzyka udaru mózgu o 39% w przypadku utrzymywania ciśnienia tętniczego poniżej 130 mm Hg, choć nie dowiedziono takiej korzyści w odniesieniu do zawału serca. W ślad za zmianami w wytycznych amerykańskich zmieniono

także docelowe wartości ciśnienia tętniczego w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), które opublikowano w 2018 roku [25]. W maju 2019 roku ukazały się najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w których podtrzymano zalecenie dążenia do wartości ciśnienia poniżej 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę [26]. Ani w zaleceniach europejskich, ani w polskich nie przychyłono się jednak do wcześniejszego rozpoczynania terapii farmakologicznej. Co więcej, kontrowersje wzbudza metoda wykonywania pomiarów ciśnienia tętniczego w badaniu SPRINT. Pomiar wykonywano 3-krotnie za pomocą automatycznie zaprogramowanego urządzenia 5 minut po opuszczeniu gabinetu przez lekarza/pielęgniarkę. Metoda ta pozwalała na uniknięcie tak zwanego efektu „białego fartucha”, w wyniku którego pomiary ciśnienia tętniczego, w opinii ekspertów, mogą być zawyżone nawet o 20 mm Hg w przypadku SBP [27]. Biorąc pod uwagę fakt, że w poprzednich badaniach klinicznych, na których opierały się zalecenia, pomiarów dokonywano w obecności personelu medycznego, trudno porównywać ze sobą otrzymane rezultaty. Uwagę zwraca również fakt, że w codziennej praktyce klinicznej pomiary ciśnienia tętniczego zwykle wykonuje się w obecności lekarza/pielęgniarki, odmiennie niż w protokole badania SPRINT [27]. By potwierdzić/wykluczyć różnicę między pomiarami nadzorowanymi (w obecności personelu medycznego) a pomiarami nienadzorowanymi, niezbędne jest przeprowadzenie badań porównawczych. Obecnie w europejskich oraz w polskich wytycznych pozostawiono możliwość indywidualizacji celów terapii zależnie od wieku oraz tolerancji pacjenta. Pierwszym celem jest ciśnienie poniżej 140/90 mm Hg; w przypadku dobrej tolerancji kolejny krok to obniżenie ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, ale nie poniżej 120/70 mm Hg.

W tabeli 1 zestawiono wytyczne wybranych towarzystw naukowych — ich zmiany w ostatnich 20 latach oraz akronimy najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na kolejne zmiany zaleceń.

### LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W CUKRZYCY

Podstawą leczenia zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i cukrzycy jest postępowanie nefarmakologiczne. Zaleca się codzienny umiarkowany wysiłek fizyczny dostosowany do możliwości/innych obciążeń pacjenta. Niezwykle ważna jest prawidłowa dieta, w której zaleca się,

aby węglowodany (przede wszystkim złożone) stanowiły 55–60% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, tłuszcze (głównie naturalne, roślinne) około 30%, a białko 0,8–1,0 g/kg mc./dobę (pozostałe 10–15%). Chorzy z nefropatią powinni spożywać mniejsze ilości białka (< 8,0 g/kg mc./d.). Należy dążyć do utrzymania prawidłowej masy ciała, a w przypadku nadwagi/otyłości konieczne jest podjęcie próby jej normalizacji [57].

Zarówno dla chorych na cukrzycę, jak i ze stanem przedcukrzycowym optymalnymi lekami w terapii nadciśnienia tętniczego są te o korzystnym/neutralnym profilu metabolicznym. Można do nich zaliczyć inhibitory ACE, ARB oraz antagonistów wapnia (CCB, *calcium channel blockers*). Większość towarzystw naukowych jest zgodna co do tego, że optymalnym leczeniem pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym dla chorego na cukrzycę jest terapia skojarzona. Podstawą, ze względu na działanie nefro- i kardioprotekcyjne, są inhibitory ACE lub ARB, leki drugiego wyboru to CCB lub/i diuretyki tiazydopodobne.

Antagoniści układu renina–angiotensyna to grupy leków szczególnie zalecane w przypadku współwystępowania mikroalbuminurii lub białkomoczu. Strategię tę przetestowano między innymi w badaniu ADVANCE (perindopril + indapamid) czy MARVAL (*MicroAlbuminuria Reduction with VAL-sartan*), w których wykazano dużą skuteczność w obniżaniu ryzyka powikłań makro- oraz mikronaczyniowych [15, 58]. Natomiast w badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównano skuteczność stosowania bezaneprilu (inhibitor ACE) w skojarzeniu z CCB lub diuretykiem tiazydowym u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV (rozpoznana cukrzyca u ok. 60% uczestników). Badanie zakończyło się przedwcześnie z powodu odnotowania mniejszej częstości powikłań CV ze zgonem włącznie w grupie poddanej terapii skojarzonej z CCB oraz niemal 2-krotnie większej liczby przypadków progresji przewlekłej choroby nerek w grupie przyjmującej diuretyk [59]. W przypadku chorych na cukrzycę i z prawidłową funkcją nerek korzystniejszy profil metaboliczny wykazują diuretyki tiazydopodobne. Chorzy z zaburzoną czynnością nerek, z obrzękami obwodowymi w przebiegu niewydolności serca (HF, *heart failure*), często wymagają zastosowania diuretyków pętlowych.

Wręcz ze zmianą wartości docelowych ciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zmieniła się też strategia leczenia farmakologicznego. Po pierwsze

Tabela 1. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczących zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

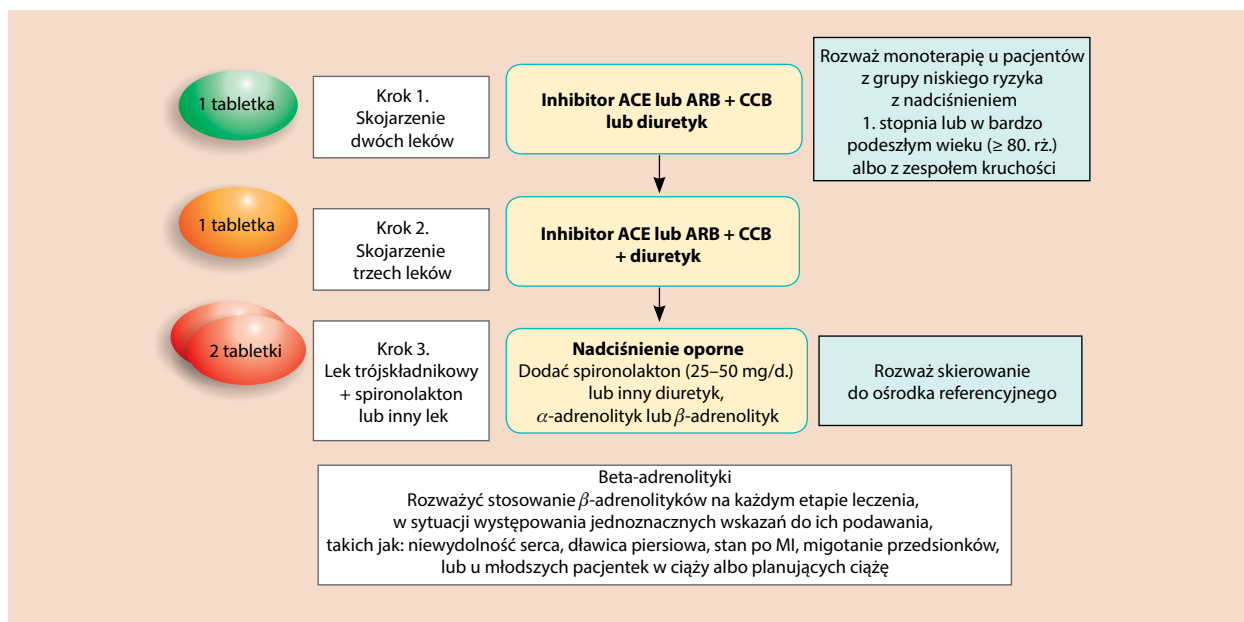
Standard/ rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PTNT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2019									140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg	140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg
2018					140/90 mm Hg	SBP 120–130 mm Hg, jeśli tolerowane; wiek ≥ 65, 130–139 mm Hg DBP 70–80 mm Hg			140/90 mm Hg	140/90 mm Hg		
2017	ACCORD — reanaliza		130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg			140/90 mm Hg	140/90 mm Hg		
2016	SPRINT 2017								140/90 mm Hg	140/90 mm Hg		
2015											140/90 mm Hg	140/85 mm Hg
2014	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg							140/90 mm Hg	140/80–85 mm Hg Nefropatia: SBP 120–130 mm Hg/ /DBP 70–80 mm Hg		
2013		140/90 mm Hg	140/90 mm Hg	140/85 mm Hg	140/90 mm Hg	140/85 mm Hg			140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Nowo rozpoznane, bez powikłań narządowych, próba < 130/ /80 mm Hg Nefropatia: 130/80 mm Hg, nie poniżej wartości 120/70 mm Hg		
2012									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Nowo rozpoznane, bez powikłań narządowych, próba < 130/ /80 mm Hg Nefropatia < 130/80 mm Hg		



Tabela 1 cd. Zestawienie wytycznych towarzystw naukowych dotyczących zalecanych wartości ciśnienia tętniczego w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego oraz celów terapeutycznych (opracowano na podstawie [18, 23, 25, 26, 28–56])

Standard/ rok	JNC		ACC/AHA		ADA		ESC/ESH		PTD		PTNT	
	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel	Próg	Cel
2011									140/90 mm Hg	140/90 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg Nowo rozpoznane nadciśnienie tętnicze, bez powikłań narządo- wych, próba < 130/80 mm Hg.	140/90 mm Hg	140/90 mm Hg
2010	ACCORD 2010 INVEST 2010				130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2009	HOT 2009 ADVANCE 2011		} reanaliza						130/80 mm Hg	130/80 mm Hg Dobowa utrata białka z moczem > 1 g < 125/75 mm Hg		
2008									130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/85 mm Hg	130/80 mm Hg
2007									130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2006			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2005									130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2004			HOT 1998 UKPDS 1998 ADVANCE 2007									
2003	130/80 mm Hg	130/80 mm Hg							130/80 mm Hg	130/80 mm Hg		
2002			130/80 mm Hg	130/80 mm Hg								
1997	130/85 mm Hg	130/85 mm Hg										

Zakreślono wytyczne, w których zostały wprowadzone zasadnicze zmiany rozpoznawania i wartości docelowych w leczeniu. W ramach zamieszczono skróty najważniejszych badań klinicznych, które wpłynęły na zmiany zaleceń — opis w tekście; JNC — Joint National Committee; ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association; ADA — American Diabetes Association; ESC (European Society of Cardiology) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ESH (European Society of Hypertension) — Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; PTD — Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial; INVEST — International Verapamil SR-Trandolapril Study; HOT — Hypertension Optimal Treatment; ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and Diamicron Controlled Evaluation



**Rycina 1.** Algorytm leczenia hipertensyjnego u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą (na podstawie [25]); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; CCB (*calcium channel blocker*) — antagonistą wapnia; HF (*heart failure*) — niewydolność serca; MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków

terapię farmakologiczną włącza się u wszystkich chorych na cukrzycę, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg. Po drugie, zgodnie z wytycznymi ESH/ESC i PTNT, rozpoczyna się od terapii skojarzonej, najlepiej w jednej tabletkie. W 1. kroku włącza się terapię skojarzoną — lek blokujący układ renina–angiotensyna (inhibitor ACE lub ARB) w połączeniu z CCB lub diuretykiem; w 2. kroku stosuje się trójlekową terapię skojarzoną inhibitorem ACE lub ARB w połączeniu z CCB i diuretykiem. Szacuje się, że u ponad 80% pacjentów osiągnie się zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, stosując terapię dwu- względnie trójskładnikową, jak już wspomniano, optymalnie w jednej tabletkie. Kolejnym lekiem hipotensyjnym dołączonym do terapii powinien być antagonistą aldosteronu (spironolakton; ryc. 1).

Chorzy na cukrzycę często są obciążeni chorobami układu CV wymagającymi stosowania beta-adrenolityków (choroba niedokrwienna serca, stan po zawale serca, HF, tachyarytmie itd.). Wtedy optymalne połączenie leków to inhibitor ACE lub ARB z beta-adrenolitykiem. Istnieją przesłanki, aby u tych pacjentów wybierać beta-adrenolityki wazodylatacyjne ze względu na ich właściwości naczyniorozszerzające (karwedilol — blokada receptorów  $\alpha_1$ , nebiwolol — wzrost produkcji tlenu azotu), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna [60].

Pacjenci z cukrzycą i nadciśnieniem często wymagają 3 lub większej liczby leków hipotensyjnych. W przypadku występowania opornego nadciśnienia tętniczego warto rozważyć badanie w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego, jednej z częstszych przyczyn nadciśnienia tętniczego wtórnego, zwłaszcza u chorych na cukrzycę [61].

#### WPLYW LEKÓW HIPOGLIKEMIZUJĄCYCH NA CIŚNIENIE TĘTNICZE

Zagadnienie optymalnego leczenia nadciśnienia tętniczego u chorego na cukrzycę jest obecne w zaleceniach od wielu lat. Stosunkowo nowszym zagadnieniem jest wpływ leków hipoglikemizujących na kontrolę ciśnienia tętniczego. Metformina, lek pierwszego wyboru u chorych na cukrzycę typu 2, na podstawie danych z metaanalizy [62] zespołu pod przewodnictwem prof. Wulffele obniża ciśnienie tętnicze, ale wpływ ten jest niewielki i nie osiąga progu istotności statystycznej.

Spośród nowych leków hipoglikemizujących szczególnie dobre rezultaty w badaniach klinicznych osiągnięto w odniesieniu do inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose cotransporter 2*). W badaniu EMPA-REG (*Empagliflozin — Removing Excess Glucose*) dotyczącym empagliflozyny wykazano nie tylko pozytywny wpływ na ciśnienie tętnicze, ale także na obniżenie całkowitej śmiertelności z przyczyn CV [63].

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze udowodniono także w przypadku dapagliflozyny i kanagliflozyny [64, 65]. Wszystkie trzy korzystnie oddziałują na układ CV, a ta ostatnia wpływa pozytywnie również na przebieg nefropatii cukrzycowej [65, 66].

Leki inkretynowe (agoniści glukagopodobnego peptydu 1 [GLP-1, *glucagon-like peptide 1*] oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 [DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*]) wykazują korzystny, ale niewielki wpływ na ciśnienie tętnicze (często nieosiągający progu istotności statystycznej) [67, 68]. Niemniej agonistów GLP-1 cechuje również pożądany wpływ na powikłania CV (np. liraglutyd w badaniu LEADER [*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results trial*]) [69].

## PODSUMOWANIE

Optymalizację leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym analizowano w wielu wielośrodkowych badaniach klinicznych. Za każdym razem, gdy — jak się mogło wydawać — wiadomo było już niemal wszystko, okazywało się, że wyniki kolejnych obserwacji przynoszą oprócz odpowiedzi także kolejne pytania i dają podłoże do dalszego dyskursu. W zmieniających się w czasie zaleceniach dotyczących rozpoznawania i włączania leczenia w nadciśnieniu tętniczym widoczne są rozbieżności wynikające z mnogości danych pochodzących z badań klinicznych. Warto znać aktualne wytyczne oraz najnowsze doniesienia z dużych prób klinicznych, aby zalecać jak najskuteczniejszą terapię. W codziennej praktyce klinicznej należy jednak dopasować działania indywidualnie do potrzeb każdego chorego, biorąc także pod uwagę współistniejące czynniki, takie jak wiek, preferencje w zakresie terapii czy możliwości finansowe pacjenta.

Leczenie farmakologiczne włącza się, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 140/90 mm Hg, zaś ciśnienie docelowe u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą wynosi poniżej 130/80 mm Hg. Zalecane leki powinny być kardio- i nefroprotektoryjne; stosuje się terapię skojarzoną. Podstawa to leki blokujące układ renina-angiotensyna w połączeniu z CCB lub diuretykiem.

## PIŚMIENNICTWO

1. WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization, Geneva 2013.
2. Zdrojewski T, Drygas W, Naruszewicz M, Kawecka-Jaszcz K, Janowski P. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. In: Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Prejbisz A. ed. Hipertensjologia. Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 1–17.
3. WHO. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva 2016.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1513–1530, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8), indexed in Pubmed: [27061677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061677/).
5. Kalbarczyk WP, Okopień B. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Instytut Ochrony Zdrowia, Warszawa 2018.
6. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*. 2005; 42(Suppl 1): S17–S25, doi: [10.1007/s00592-005-0177-z](https://doi.org/10.1007/s00592-005-0177-z), indexed in Pubmed: [15868115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868115/).
7. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014; 35(46): 3304–3312, doi: [10.1093/eurheartj/ehu016](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016), indexed in Pubmed: [24497346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497346/).
8. Narkiewicz K. Pulapki w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. *Choroby Serca i Naczyn*. 2016; 13(1): 28–32.
9. Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L, Szostak-Węgierek D, Szostak WB. Profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. <https://kardiologia.mp.pl/publikacje/postepy/168227,prewencja-chorob-sercowo-naczyniowych-postepy-2016-2017> (4.07.2019).
10. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diab*. 2011; 29(3): 116–122, doi: [10.2337/diaclin.29.3.116](https://doi.org/10.2337/diaclin.29.3.116).
11. Renke M, Parszuto J, Rybacki M, et al. Przewlekła choroba nerek — istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Med Pr*. 2018; 69(1): 67–75.
12. Berthet K, Neal BC, Chalmers JP, et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS trial. *Blood Press*. 2004; 13(1): 7–13, indexed in Pubmed: [15083634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15083634/).
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317(7160): 703–713, indexed in Pubmed: [9732337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9732337/).
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000; 355(9200): 253–259, indexed in Pubmed: [10675071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675071/).
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
16. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, 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. *The Lancet*. 1998; 351(9118): 1755–1762, doi: [10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6).
17. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014; 371(15): 1392–1406, doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963), indexed in Pubmed: [25234206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234206/).
18. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009; 18(6): 308–347, doi: [10.3109/08037050903450468](https://doi.org/10.3109/08037050903450468), indexed in Pubmed: [20001654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001654/).
19. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11): 2121–2158, doi: [10.1097/HJH.0b013e328333146d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328333146d), indexed in Pubmed: [19838131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838131/).

20. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1575–1585, doi: [10.1056/NEJMOA1001286](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1001286), indexed in Pubmed: [20228401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228401/).
21. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010; 304(1): 61–68, doi: [10.1001/jama.2010.884](https://doi.org/10.1001/jama.2010.884), indexed in Pubmed: [20606150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20606150/).
22. Cushman WC, Whelton PK, Fine LJ, et al. SPRINT Study Research Group. SPRINT trial results: latest news in hypertension management. *Hypertension*. 2016; 67(2): 263–265, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.115.06722), indexed in Pubmed: [26553234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26553234/).
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): e127–e248, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006).
24. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011; 29(7): 1253–1269, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283469976](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283469976), indexed in Pubmed: [21505352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505352/).
25. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension] [Article in Polish]. *Kardiol Pol*. 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/KP.2019.0018](https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018), indexed in Pubmed: [30816983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816983/).
26. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prak*. 2019; 5(1): 1–86.
27. Kjeldsen SE, Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016; 2(2): 79–80, doi: [10.1093/ehjcvp/pww002](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pww002), indexed in Pubmed: [27533517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27533517/).
28. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157(21): 2413–2446, doi: [10.1001/archinte.1997.00440420033005](https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440420033005), indexed in Pubmed: [9385294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9385294/).
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6): 1206–1252, doi: [10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2), indexed in Pubmed: [14656957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14656957/).
30. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507–520, doi: [10.1001/jama.2013.284427](https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427), indexed in Pubmed: [24352797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352797/).
31. Pearson TA, Blair S, Daniels S, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation*. 2002; 106(3): 388–391, doi: [10.1161/01.cir.0000020190.45892.75](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020190.45892.75).
32. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007; 115(1): 114–126, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.106.179294](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.106.179294), indexed in Pubmed: [17192512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192512/).
33. Weber MA, Schiffrin E, White W, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens*. 2013; 16(1): 14–26, doi: [10.1111/jch.12237](https://doi.org/10.1111/jch.12237).
34. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl 1): S12–S54, doi: [10.2337/dc08-s012](https://doi.org/10.2337/dc08-s012), indexed in Pubmed: [18165335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165335/).
35. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–1284, doi: [10.2337/dci17-0026](https://doi.org/10.2337/dci17-0026), indexed in Pubmed: [28830958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830958/).
36. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(6): 1011–1053, doi: [10.1097/00004872-200306000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200306000-00001), indexed in Pubmed: [12777938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12777938/).
37. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28(12): 1462–1536, doi: [10.1093/eurheartj/ehm236](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm236), indexed in Pubmed: [17562668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17562668/).
38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2014; 23(1): 13–16, doi: [10.3109/08037051.2014.868629](https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629), indexed in Pubmed: [24359485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359485/).
39. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2004; 5(Suppl D): D13–D15.
40. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2006; 7(Suppl A): A14–A16.
41. Czech A, Grzeszczak W, Gumprecht J, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2007. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2007; 8(Suppl A): A16–A18.
42. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2008; 9(Suppl A): A16–A17.
43. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. opracowania „Zaleceń”. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2009. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2009; 10(Suppl A): A10–A11.
44. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2010; 11(Suppl A): A15–A16.
45. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2011. *Diabetol Prakt*. 2011; 12(Suppl A): A17–A18.
46. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2012. *Diabetol Klin*. 2012; 1(Suppl A): A17–A19.
47. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. *Diabetol Klin*. 2013; 2(Suppl. A): A19–A21.
48. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2014; 3(Suppl A): A20–A22.
49. Czech A, Cypryk K, Czupryniak L, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2015. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin*. 2015; 4(Suppl A): A20–A22.
50. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych

- na cukrzycę, 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Klin.* 2016; 5(Suppl A): A21–A23.
51. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Diabetol Klin.* 2017; 6(Suppl A): A24–A26, doi: [10.5603/DK.2017.0001](https://doi.org/10.5603/DK.2017.0001).
  52. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. Zespół ds. Zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt.* 2018; 4(1): A29–A31.
  53. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. The Writing Group. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol.* 2019; 8(1): A29–A31, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).
  54. Grodzicki T, Gryglewska B, Tomasik T, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciś Tętn.* 2008; 12(5): 317–342.
  55. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn.* 2011; 15(2): 55–82.
  56. Tykarski A, Narkiewicz K. ea. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciś Tętn Prakt.* 2015; 1(1): 1–70.
  57. Czech A, Rubiec A, Bernas M. Praktyczne aspekty niefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2. *Przew Lek.* 2003; 6(4): 66–77.
  58. Viberti G, Wheelon NM. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002; 106(6): 672–678, doi: [10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a), indexed in Pubmed: [12163426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163426/).
  59. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375(9721): 1173–1181, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0), indexed in Pubmed: [20170948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20170948/).
  60. Brzezińska U, Tykarski A. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą — kiedy i jaki β-adrenolityk? *Nadciś Tętn.* 2005; 9(5): 400–411.
  61. Gaciong Z, Wolf J, Narkiewicz K. Obturacyjny bezdech senny i nadciśnienie tętnicze. *Pneumonol Alergol Pol.* 2007; 75(Suppl 1): 57–61.
  62. Wulffélé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med.* 2004; 256(1): 1–14, doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01328.x), indexed in Pubmed: [15189360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189360/).
  63. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015; 38(3): 420–428, doi: [10.2337/dc14-1096](https://doi.org/10.2337/dc14-1096), indexed in Pubmed: [25271206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25271206/).
  64. Weber MA, Mansfield T, Cain V, et al. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(3): 211–220, doi: [10.1016/s2213-8587\(15\)00417-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00417-9), indexed in Pubmed: [26620248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620248/).
  65. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
  66. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
  67. von Eynatten M, Gong Y, Emser A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 60, doi: [10.1186/1475-2840-12-60](https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-60), indexed in Pubmed: [23570327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570327/).
  68. Robinson LE, Holt TA, Rees K, et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013; 3(1), doi: [10.1136/bmjopen-2012-001986](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986), indexed in Pubmed: [23355666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355666/).
  69. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).

# Zastosowanie prasugrelu w ostrych zespołach wieńcowych

## Prasugrel therapy in acute coronary syndromes

**Monika Czaja-Ziółkowska**

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Oddział Chorób Serca i Naczyń  
Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze

### STRESZCZENIE

Silne inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub>, czyli prasugrel i tikagrelor, są lekami pierwszego rzutu u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej. W randomizowanych badaniach wykazano większą skuteczność i bezpieczeństwo tych leków w porównaniu z kłopidogrelem. Natomiast w badaniu ISAR-REACT 5, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu i tikagreloru, dowiedziono wyższej skuteczności prasugrelu, bez istotnych różnic pod względem ryzyka krwawienia między tymi lekami.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 240–243*

**Słowa kluczowe:** ostre zespoły wieńcowe, prasugrel

### ABSTRACT

Potent P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors, *i.e.* prasugrel and ticagrelor, are first-line drugs in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Randomized trials have shown superior efficacy and safety of these drugs compared to clopidogrel. The ISAR-REACT 5 study comparing the efficacy and safety of prasugrel

**vs. ticagrelor demonstrated a higher efficacy of prasugrel, without significant differences in the risk of bleeding between these drugs.**

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 240–243*

**Key words:** acute coronary syndromes, prasugrel

### WPROWADZENIE

Stosowanie podwójnej terapii przeciwplateletkowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) stanowi podstawę leczenia pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndromes*) poprzez istotne obniżenie ryzyka powikłań zakrzepowych. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*), dotyczących re-waskularyzacji mięśnia sercowego u pacjentów z ACS zarówno bez, jak i z uniesieniem odcinka ST, zaleca się stosowanie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym silnych inhibitorów receptora P2Y<sub>12</sub>, czyli prasugrelu bądź tikagreloru (klasa zaleceń I; poziom wiarygodności danych B dla pacjentów z zawałem serca bez uniesieniem odcinka ST, poziom wiarygodności danych A dla pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST) [1]. W tej grupie pacjentów wykazano przewagę działania prasugrelu i tikagreloru nad działaniem kłopidogrelu [2, 3]. Silne inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> nie są zalecane w przypadku potrójnej terapii przeciwzakrzepowej (klasa zaleceń III, poziom wiarygodności danych C) [1]. Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tikagreloru i prasugrelu w przypadku pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka

#### Adres do korespondencji:

lek. Monika Czaja-Ziółkowska  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Oddział Chorób Serca i Naczyń  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: monikaaczaja@gmail.com

ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) leczonych trombolitycznie [1]. W przewlekłych zespołach wieńcowych można rozważyć stosowanie prasugrelu lub tikagreloru łącznie z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów poddawanych angioplastyce wieńcowej, w przypadku gdy istnieje wysokie ryzyko zmian zakrzepowo-zatorowych (m.in. zakrzepica w stencie w wywiadach lub podczas stenotowania pnia lewej tętnicy wieńcowej) (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C) [1].

### FARMAKOKINETYKA PRASUGRELU

Prasugrel to lek przeciwplatektonowy o silniejszym działaniu niż kłopidogrel [2]. To prolek i nieodwracalny antagonist receptorów P2Y<sub>12</sub> [4]. Poprzez blokowanie cząsteczki difosforanu adenozyliny (ADP, *adenosine diphosphate*) dostępu do receptora hamuje aktywację i agregację płytek krwi [4]. Lek ten jest przekształcany w aktywny metabolit w wątrobie, głównie za pomocą izoenzymów CYP3A4 i CYP2B9. Aktywny metabolit prasugrelu powstaje szybciej i w wyższych stężeniach niż w przypadku kłopidogrelu. Prasugrel cechuje się mniejszą zmiennością osobniczą pod względem stopnia i czasu trwania działania przeciwplatektonowego i znacznie rzadszym występowaniem oporności niż kłopidogrel [2, 5]. Jego dawka nasycająca wynosi 60 mg, a standardowa dawka podtrzymująca — 10 mg. Dawkę podtrzymującą prasugrelu należy zredukować do 5 mg u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg. Wystarczy go stosować raz na dobę. Efekt antyagregacyjny dawki nasycającej pojawia się po 15–30 min od zażycia, a maksymalne działanie występuje w ciągu 2–4 godzin po przyjęciu leku [6]. Przewidywany średni czas powrotu funkcji płytek w przypadku stosowania prasugrelu jest najdłuższy w porównaniu z pozostałymi inhibitorami receptorów P2Y<sub>12</sub> i wynosi co najmniej 7 dni [7]. Głównymi działaniami niepożądanymi prasugrelu są krwawienia, występujące częściej niż w przypadku kłopidogrelu [6, 8]. Zarówno leki zwiększające, jak i hamujące aktywność izoenzymu CYP3A nie wpływają na działanie prasugrelu [6]. Także inhibitory pompy protonowej nie wpływają na skuteczność działania prasugrelu [6]. Skuteczność doustnie podanego prasugrelu może być zmniejszona u pacjentów, którym podano morfinę [9].

### SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PRASUGRELU W BADANIACH KLINICZNYCH

W badaniu TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i kłopidogrelu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z ACS poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [2]. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał serca lub udar mózgu niezakończony zgonem. Częstość pierwszorzędowego punktu końcowego była mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż kłopidogrelem (9,9% vs. 12,1%; współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,81; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,73–0,90;  $p < 0,001$ ) i wynikała głównie ze zmniejszenia występowania zawałów serca (7,4% vs. 9,7%; HR 0,76; 95% CI 0,67–0,85;  $p < 0,001$ ). Częstość poważnych krwawień według definicji TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*), oraz śmiertelnych krwawień była większa wśród pacjentów stosujących prasugrel niż wśród przyjmujących kłopidogrel (2,4% vs. 1,8; HR 1,32; 95% CI 1,03–1,68;  $p = 0,03$ ). W subanalizie pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) i z niestabilną dławicą piersiową (UA, *unstable angina*), po wyłączeniu chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, pacjenci stosujący prasugrel odnieśli istotne korzyści pod względem występowania incydentów niedokrwiennych w stosunku do pacjentów przyjmujących kłopidogrel (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93;  $p = 0,002$ ), bez istotnego zwiększenia ryzyka występowania poważnych powikłań krwotocznych (HR 1,11; 95% CI 0,77–1,60;  $p = 0,57$ ) [10]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą i ACS prasugrel spowodował znaczne zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (12,2% vs. 17%; HR 0,7; 95% CI 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ), bez istotnego zwiększenia częstości powikłań krwotocznych (2,5% vs. 2,6%; HR 1,06; 95% CI 0,66–1,69;  $p = 0,81$ ) — zarówno u osób leczonych insuliną, jak i nią nieleczonych [11]. U pacjentów ze STEMI zanotowano istotne zmniejszenie częstości występowania zakrze-

picy w grupie leczonej prasugrelem w porównaniu z grupą leczoną kłopidogrelem (1,1% vs. 2,4%; HR 0,48; 95% CI 0,36–0,64;  $p < 0,001$ ) [12].

W badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze STEMI poddawanych PCI. Nie stwierdzono w nim istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów przyjmujących prasugrel lub tikagrelor [13]. Można zatem wnioskować na podstawie tego badania, że prasugrel i tikagrelor cechują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem stosowania w badanej grupie pacjentów. Należy jednak podkreślić, że badanie to cechowała niska moc statystyczna, ponieważ ze względów finansowych u części chorych w trakcie obserwacji zmieniono silny inhibitor P2Y<sub>12</sub> na kłopidogrel.

Z kolei w badaniu ISAR-REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 5*) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania prasugrelu i tikagreloru w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych zarówno wśród pacjentów ze STEMI, jak i z NSTEMI i UA poddawanych PCI [14]. Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zawału serca i udaru mózgu, które wystąpiły w ciągu roku od rozpoczęcia randomizacji. Częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (6,9% vs. 9,3%; HR 1,36; 95% CI 1,09–1,70;  $p = 0,006$ ), jak i osobno zgonu (3,7% vs. 4,5%; HR 1,23; 95% CI 0,91–1,68) i zawału serca (3,0 vs. 4,8%; HR 1,63; 95% CI 1,1–2,25) była istotnie mniejsza u pacjentów leczonych prasugrelem niż tikagrelorem. Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego wśród chorych leczonych prasugrelem wynikało w głównej mierze z ograniczenia występowania zawałów serca (3,0 vs. 4,8%; HR 1,63; 95% CI 1,18–2,25). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem występowania poważnych krwawień między obiema grupami (4,8% vs. 5,4%; HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51;  $p = 0,46$ ). Należy podkreślić, że badanie to było randomizowane, wielośrodkowe, ale nie przeprowadzono go metodą ślepej próby.

#### OGRANICZENIA STOSOWANIA PRASUGRELU

Prasugrel jest przeciwwskazany u pacjentów z niedokrwiennym i krwotocznym udarem mózgu

lub przemijającym napadem niedokrwienia mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*) w wywiadzie. Ponadto u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat lub z masą ciała mniejszą niż 60 kg lek ten trzeba stosować ostrożnie i jego dawkę podtrzymującą należy ograniczyć do 5 mg [2, 15].

Prasugrel można zastosować u pacjentów z ACS bez uniesienia odcinka ST, u których planuje się wykonanie PCI i którzy uprzednio nie otrzymywali inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub>, u których znana jest anatomia tętnic wieńcowych [1].

Prasugrel nie jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z ACS leczonych zachowawczo bądź leczonych operacyjnie i nie stosuje się go rutynowo w przewlekłych zespołach wieńcowych [1].

#### PIŚMIENNICTWO

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019; 20(7): 1–61, doi: [10.1714/3203.31801](https://doi.org/10.1714/3203.31801), indexed in Pubmed: [31379378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379378/).
2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/nejmoa0706482](https://doi.org/10.1056/nejmoa0706482), indexed in Pubmed: [17982182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982182/).
3. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/nejmoa0904327](https://doi.org/10.1056/nejmoa0904327), indexed in Pubmed: [19717846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717846/).
4. Wijeyeratne YD, Heptinstall S. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(4): 647–657, doi: [10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03999.x), indexed in Pubmed: [21518389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518389/).
5. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*. 2007; 153(1): 66.e9–66.16, doi: [10.1016/j.ahj.2006.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.010), indexed in Pubmed: [17174640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174640/).
6. Kei AA, Florentin M, Mikhailidis DP, et al. Review: antiplatelet drugs: what comes next? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011; 17(1): 9–26, doi: [10.1177/1076029610385222](https://doi.org/10.1177/1076029610385222), indexed in Pubmed: [21078606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078606/).
7. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35): 2383–2431, doi: [10.1093/eurheartj/ehu282](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282), indexed in Pubmed: [25086026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25086026/).
8. Yeung J, Holinstat M. Newer agents in antiplatelet therapy: a review. *J Blood Med*. 2012; 3: 33–42, doi: [10.2147/JBM.S25421](https://doi.org/10.2147/JBM.S25421), indexed in Pubmed: [22792011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22792011/).
9. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prasugrel-mylan-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prasugrel-mylan-epar-product-information_pl.pdf) (18.11.2019).
10. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-



- elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014; 3(4): 363–372, doi: [10.1177/2048872614534078](https://doi.org/10.1177/2048872614534078), indexed in Pubmed: [24818952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818952/).
11. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel — Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation*. 2008; 118(16): 1626–1636, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061), indexed in Pubmed: [18757948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757948/).
  12. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9665): 723–731, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60441-4), indexed in Pubmed: [19249633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19249633/).
  13. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, et al. PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823), indexed in Pubmed: [27576777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27576777/).
  14. Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 Trial Investigators. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy — design and rationale of the iNtracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014; 7(1): 91–100, doi: [10.1007/s12265-013-9527-3](https://doi.org/10.1007/s12265-013-9527-3), indexed in Pubmed: [24371012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24371012/).
  15. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, et al. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(20): 2032–2040, doi: [10.1016/j.jacc.2012.08.964](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.964), indexed in Pubmed: [23083774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083774/).

# Komentarz. Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa prasugrelu i tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych — dlaczego potrzebne są dalsze analizy?

The commentary. Direct comparison of the efficacy and safety of prasugrel and ticagrelor in acute coronary syndromes — why more analysis is needed?

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik<sup>1, 2</sup>, prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Chorób Sercowo-Naczyniowych Katedry Profilaktyki Chorób Metabolicznych Wydziału Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

W leczeniu zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) preferowanymi inhibitorami P2Y<sub>12</sub> są prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg raz/d. doustnie [*p.o.*, *per os*]) oraz tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 ×/d. *p.o.*). Leki te charakteryzują się szybszym początkiem działania, większą siłą działania oraz lepszymi klinicznymi wynikami leczenia niż kłopidogrel (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Kłopidogrel należy zastosować, gdy te dwa leki są niedostępne lub przeciwwskazane. Leki te należy podać przed przeprowadzeniem przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) (lub najpóźniej w momencie PCI) [1]. Natomiast u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia ST (NSTEMI-ACS, *ST-segment elevation acute coronary syndromes*) zaleca się podanie [2]:

- prasugrelu u pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub>, u których zamierza się wykonać PCI (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.) (I B);
- tikagreloru niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y<sub>12</sub> (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 × d.) (I B);
- kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.) tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane (I B).

Wskazania te ustalono na podstawie dużych, randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano skuteczność prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem (TRITON-TIMI 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing*)) i tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem (PLATO, *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) u pacjentów z ACS [3, 4].

Do tego roku dysponowaliśmy tylko jednym, małym badaniem randomizowanym, w którym porównano bezpośrednio (badanie typu *head-to-head*) skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru i prasugrelu. W badaniu PRAGUE-18 (*Comparison of Prasugrel and*

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bartosz Hudzik  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Śląskie Centrum Chorób Serca  
ul. Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: bartekh@mp.pl

Tabela 1. Podsumowanie wyników badania ISAR-REACT 5. Na podstawie: [7]

Punkt końcowy	Tikagrelor	Prasugrel	HR (95% CI)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	9,3%	6,9%	1,36 (1,09–1,70)
Zgon	4,5%	3,7%	1,23 (0,91–1,68)
Zawał serca	4,8%	3,0%	1,63 (1,18–2,25)
Udar mózgu	1,1%	1,0%	1,17 (0,63–2,15)
Krwawienia BARC 3–5	5,4%	4,8%	1,12 (0,83–1,51)

BARC — *Bleeding Academic Research Consortium*; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

*Ticagrelor in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*) analizie poddano skuteczność i bezpieczeństwo prasugrelu i tikagreloru stosowanych u pacjentów ze STEMI i poddanych PCI [5, 6]. Do badania włączono 1230 osób, które zostały przydzielone losowo do grupy otrzymującej prasugrel i do grupy otrzymującej tikagrelor. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował: zgon, ponowny zawał serca, pilną ponowną rewaskularyzację tego samego naczynia, udar mózgu, krwawienie wymagające transfuzji i przedłużoną hospitalizację, które wystąpiły w ciągu 7 dni od STEMI. Na drugorzędowy punkt końcowy składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem i udar mózgu w ciągu 30 dni od zawału serca. Mimo tego, że do badania nie włączono dużej liczby pacjentów, to przerwano je przed założonym czasem, ponieważ wstępne wyniki nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w wystąpieniu pierwszorzędowego (4,0% w grupie leczonej prasugrelem i 4,1% w grupie leczonej tikagrelorem;  $p = 0,939$ ), jak i drugorzędowego punktu końcowego (2,7% i 2,5%;  $p = 0,864$ ). Ograniczeniami badania były między innymi mała populacja pacjentów poddanych randomizacji, szerokie przedziały ufności, a także 7-dniowy okres obserwacji do wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego. Na 634 pacjentów zakwalifikowanych do grupy przyjmującej prasugrel 28 zamieniło lek na kłopidogrel w ciągu 7 dni od STEMI, a kolejnych 135 — między 7. a 30. dniem od zawału. W przypadku tikagreloru na 596 pacjentów było to odpowiednio 29 i 185 pacjentów.

W tym roku na Kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w Paryżu ogłoszono wyniki badania ISAR REACT 5 (*The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*). Jednocześnie wyniki tego badania zostały opubli-

cowane na łamach „*New England Journal of Medicine*” [7]. Badanie to, zainicjowane przez badaczy (*investigator-initiated*), było randomizowanym, wielośrodkowym, otwartym badaniem IV fazy. Badanie zaprojektowano, aby wykazać przewagę tikagreloru (*superiority*) nad prasugrelem, natomiast stwierdzono przewagę (*superiority*) prasugrelu nad tikagrelorem w zakresie występowania złożonego punktu końcowego składającego się ze zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w ciągu roku od randomizacji u pacjentów z ACS. Różnica ta wynikała głównie z częstości występowania zawału serca w obu grupach, która jednak jest trudna do wytłumaczenia, mając na uwadze dostępne dane literaturowe. Jednocześnie przewaga w zakresie skuteczności nie była związana ze wzrostem ryzyka krwawienia (podobne bezpieczeństwo) (tab. 1). Jednak bezwzględna różnica między badanymi grupami (15 epizodów krwawień) jest trudna do interpretacji, zwłaszcza gdy weźmie się pod uwagę fakt, że 233 z 2006 pacjentów (12%) z grupy leczonej prasugrelem oraz tylko 23 z 2012 pacjentów (1%) z grupy leczonej tikagrelorem wyłączono z tej analizy bez podania przyczyny.

Do badania włączono 4018 pacjentów z ACS, u których zaplanowano strategię inwazyjną, w tym 41,1% pacjentów ze STEMI, 46,2% z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) oraz 12,7% z niestabilną chorobą wieńcową. Przechodzącej interwencji wieńcowej poddano 84% pacjentów, pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*) — 2%, a 14% leczono zachowawczo. Do grupy leczonej prasugrelem przydzielono 2006 pacjentów, natomiast do grupy leczonej tikagrelorem — 2012 pacjentów. Przy wypisaniu ze szpitala niecałe 80% pacjentów otrzymywało lek, do którego zostali losowo przydzieleni (1602 z 2012 pacjentów otrzymało przy wypisaniu tikagrelor oraz 1596 z 2006

pacjentów otrzymało przy wypisaniu prasugrel). Po 12 miesiącach obserwacji odsetek odstawienia badanego leku wynosił 15,2% (243 pacjentów) w przypadku tikagreloru i 12,5% (199 pacjentów) w przypadku prasugrelu.

Zaletami badania ISAR-REACT 5 są bezpośrednia analiza obu leków (*head-to-head*) oraz fakt niesponsorowania badania przez przemysł farmaceutyczny (*investigator initiated*). Należy jednak pamiętać o tym, by wyniki te interpretować, biorąc pod uwagę ograniczenia badania: otwarty plan badania (*open label*), brak ścisłej kontroli nad stosowaniem i odstawieniem leku w trakcie obserwacji odległej, brak informacji dotyczącej epizodów krwawienia podczas obserwacji odległej w odniesieniu do niektórych pacjentów (*lost to follow-up*) (1,1% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem oraz aż 11,6% pacjentów w grupie leczonej prasugrelem), trudności w określeniu stosunku korzyść/ryzyko u pacjentów z różnym rodzajem ACS (STEMI/NSTEMI/dławica piersiowa [UA, *unstable angina*]), u których zastosowano różne strategie

podawania badanych leków (przed koronarografią i po niej), brak istotności pod względem skuteczności w analizie *on treatment*. Ponadto duże wątpliwości powinno wzbudzić porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 z wynikami wcześniej przeprowadzonych badań klinicznych, w których badane grupy były wielokrotnie większe. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu ISAR-REACT 5 i w badaniu PLATO (18 624 pacjentów) była podobna i wynosiła odpowiednio 9,3% oraz 9,8% wśród pacjentów leczonych tikagrelorem. Natomiast porównanie wyników badania ISAR-REACT 5 oraz badania TRITON-TIMI 38 (13 608 pacjentów) wskazuje, że częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła, odpowiednio, 6,9% oraz 9,9% (tab. 2). Tak znaczna różnica może zaskakiwać i jest obecnie trudna do wyjaśnienia. Pomimo międzynarodowego charakteru badania należy wskazać, że było ono przeprowadzone tylko w dwóch krajach europejskich, a w dodatku z nierównomierną rekrutacją (Niemcy — 21 ośrodków;

**Tabela 2. Porównanie danych klinicznych dotyczących tikagreloru i prasugrelu w badaniach ISAR-REACT 5, PLATO i TRITON-TIMI 38. Na podstawie: [3, 4, 7]**

Cecha kliniczna	ISAR-REACT 5		PLATO	TRITON-TIMI 38
	Tikagrelor	Prasugrel	Tikagrelor	Prasugrel
Wiek (lata)	64,5 ± 12,0	64,6 ± 12,1	62	61 (53–69)
Płeć, K	23,8	23,8	28,4	25
Rozpoznanie:				
• STEMI	41,4	40,9	37,5	26
• NSTEMI	46,2	46,1	42,9	NSTE-ACS 74,0
• UA	12,4	13,0	16,6	
Nadciśnienie tętnicze	71,3	69,1	65,8	64
Hiperlipidemia	58,7	58,1	46,6	56
Cukrzyca	23,0	21,4	24,9	23
Przebyty zawał serca	15,5	16,0	20,4	18
Przebyte PCI	22,5	23,1	13,6	
Przebyte CABG	5,7	6,5	5,7	8
Leczenie — PCI	83,4	84,8	60,9	99
Stent			60,4	94
Zgon CV/zawał/udar mózgu	9,3	6,9	9,8	9,9
Zgon CV	3,2	3,0	4,0	2,1
Zawał serca	4,8	3,0	5,8	7,3
Udar mózgu	1,1	1,0	1,5	1,0
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	4,5	3,7	4,5	3,0
Zakrzepica w stencie	1,3	1,0	2,2	1,1

K — kobiety; STEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca z uniesieniem odcinka ST; NSTEMI (*ST-segment elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia odcinka ST; UA (*unstable angina*) — dławica piersiowa; NSTEMI-ACS (*ST-segment elevation acute coronary syndromes*) — ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy

Włochy — 2 ośrodki). Kolejnym elementem, który może wpływać na ocenę wyników badania, jest stosowanie się do zaleceń (*adherence*) w czasie obserwacji odległej. Aż w 83% przypadków przeprowadzono jedynie rozmowy telefoniczne, tylko 10% pacjentów odbyło wizyty szpitalne lub ambulatoryjne, a w 7% przypadków zastosowano list do zebrania danych. Co więcej, badacze nie gwarantowali dostępu do badanych leków. Pacjenci sami wykupywali komercyjnie dostępne leki. Nieprzestrzeganie (*non-adherence*) zaleceń na poziomie 0,9% w odniesieniu do prasugrelu i 0,4% w odniesieniu do tikagreloru może się zatem wydawać zbyt optymistyczne, zważywszy na metodologię uzyskiwania danych w trakcie obserwacji odległej. Biorąc pod uwagę leki, które pacjenci rzeczywiście otrzymali przy wypisaniu ze szpitala (analiza *on treatment*), częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była podobna w obu grupach i wynosiła 92 na 1602 w grupie leczonej tikagrelorem i 71 na 1596 w grupie leczonej prasugrelem (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 1,34, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,98–1,82).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że badanie ISAR-REACT 5 wnosi nowe informacje do codziennej praktyki klinicznej. Jednak w tej chwili, biorąc pod uwagę istotne ograniczenia metodologiczne badania, nie można go uznać za przełomowe. Dopiero wtedy, gdy wyniki tego badania zostaną powtórzone i zwalidowane w kolejnych analizach, będzie można powiedzieć, że mogą stać się podstawą do zmiany wytycznych postępowania w ACS. Jednak wydaje się, że nieszybko przeprowadzi się kolejne badanie randomizowane służące porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru i prasugrelu ze względu na bardzo duże koszty (badania niesponsorowane przez przemysł farmaceutyczny) oraz brak zainteresowania przemysłu farmaceutycznego przeprowadzeniem takich badań. Dlatego logicznym wydaje się wykonanie analiz na podstawie rejestrów metodą *propensity score*

*matching*. Ostatnio zastosowanie takich badań opartych na rejestrach przyciąga coraz większą uwagę w medycynie, ponieważ pozwala odpowiedzieć na pytania dotyczące badań porównawczych dotyczących skuteczności w warunkach codziennej praktyki (*real world*), głównie ze względu na ich niski koszt, lepsze przełożenie wyników na populację ogólną, szybką rekrutację kolejnych pacjentów i potencjalną kompletność obserwacji w porównaniu z konwencjonalnymi randomizowanymi próbami klinicznymi. Dla kardiologów interwencyjnych w naszym kraju ważne jest przeprowadzenie analizy wśród chorych leczonych tylko PCI i wypisanych ze szpitala na leczeniu prasugrelem lub tikagrelorem.

#### Piśmiennictwo

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: 28886621.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394), indexed in Pubmed: 30165437.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001–2015.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361(11): 1045–1057, doi: [10.1056/NEJMoa0904327](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327), indexed in Pubmed: 19717846.
5. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Investigators, PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016; 134(21): 1603–1612, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823), indexed in Pubmed: 27576777.
6. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. PRAGUE-18 Study Group. 1-year outcomes of patients undergoing primary angioplasty for myocardial infarction treated with prasugrel versus ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(4): 371–381, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.008), indexed in Pubmed: 29154813.
7. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019; 381(16): 1524–1534, doi: [10.1056/NEJMoa1908973](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973), indexed in Pubmed: 31475799.

# Podsumowanie wskazań do implantacji układów stymulujących serce

## Summary of indications for implanting a cardiac stimulating systems

Roman Załuska<sup>1</sup>, Marcin Bobruk<sup>2, 3</sup>, Marcin Grabowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kardiologiczny Mazowieckiego Szpitala Specjalistycznego im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup>Rada Ekspertów Uczelni Łazarskiego

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Nieprzerwany rozwój gamy dostępnych urządzeń do stałej stymulacji serca wymaga coraz precyzyjniejszej diagnostyki na etapie doboru właściwej metody stymulacji zależnie od schorzenia, objawów, skuteczności i ryzyka powikłań. Autorzy dokonują przeglądu obecnego stanu literatury oraz zalecań dla szczególnych grup pacjentów. W kontekście przedstawionych wyników i własnych doświadczeń autorzy wskazują mikrostimulatory jako urządzenia, które mogą być przyszłością stałej stymulacji serca.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 248–256*

**Słowa kluczowe:** stymulacja mięśnia sercowego, bradyarytmia, bradykardia, omdlenia, mechanizm kardiodepresyjny

### ABSTRACT

The continuous development of a range of devices for permanent cardiac pacing requires increasingly precise diagnostics at the stage of selection of the correct stimulation method, depending on the disease, symptoms, efficacy and risk of complications. The authors review the current state of the literature as well as making recommendations for specific patient groups. In the context of the results presented and their own experience, the authors suggest microstimulators to be devices that may represent the future of permanent cardiac pacing.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 248–256*

**Key words:** myocardial stimulation, bradyarrhythmia, bradycardia, syncope, cardio depression

### WPROWADZENIE

Stać stymulacja serca ma ugruntowaną pozycję w terapii zaburzeń bódźcotwórczości oraz przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Od wprowadzenia przed laty do tej pory obserwuje się stały postęp w zakresie rozwiązań technicznych układów stymulujących polegający na ich miniaturyzacji, możliwości

programowania oraz uzyskiwania informacji o rytmie pacjenta.

Podstawowym wskazaniem do wszczęcia układu stymulującego serce jest spowodowana różnymi mechanizmami bradykardia występująca stale lub napadowa. Pacjenci zgłaszają się po pomoc z różnie nasilonymi, często niecharakterystycznymi dolegliwościami. Po- cząwszy od nawracających, często urazowych utrat przytomności, poprzez zawroty głowy, stany przed- omdleniowe, omdlenia, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego do zaburzeń koncentracji, apatii, znużenia, drażliwości oraz zmian charakterologicznych zwykle uważanych za typowe dla wieku starszego. Czasem zgłaszane dolegliwości są interpretowane jako napady padaczkowe lub epizody przemijającego niedokrwienia

#### Adres do korespondencji:

lek. Roman Załuska  
Oddział Kardiologiczny  
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego  
Al. Jana Pawła II 120 A, 07–410 Ostrołęka  
e-mail: r.zaluska@o2.pl

mózgu (TIA, *transient ischaemick attack*) i niepotrzebnie, nieskutecznie zresztą, leczone neurologicznie. Dotyczy to napadowych, rzadko występujących bradyarytmii. W przypadkach zarejestrowania wolnej czynności serca należy wdrożyć badania diagnostyczne w celu wyjaśnienia mechanizmu bradykardii, ale także ustalenia ewentualnej odwracalnej przyczyny. W każdym przypadku należy przeanalizować stosowaną terapię, zidentyfikować zaburzenia elektrolitowe, wykluczyć zatrucia. Leczenie przyczynowe pozwala poprawić stan chorego i zapobiec niepotrzebnemu zabiegowi. Po wykluczeniu odwracalnych przyczyn wolnej czynności serca należy przeanalizować wskazania do implantacji układu stymulującego. Wskazania te opierają się na ustaleniu mechanizmu bradykardii, określeniu jej nasilenia oraz symptomatologii klinicznej. Najczęstszymi przyczynami utrwalonej bradyarytmii są choroba węzła zatokowego oraz zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

#### Wstępna diagnostyka zastabnięć — kryteria

Niezwykle ważne jest wykazanie, za pomocą właściwie dobranych narzędzi diagnostycznych, korelacji między zgłaszanymi dolegliwościami a zarejestrowaną bradykardią. W przypadku dolegliwości występujących w chwili badania pacjenta może wystarczyć standardowe badanie elektrokardiograficzne (EKG), a badanie EKG metodą Holtera z czasem rejestracji od 24 godzin do tygodnia, jeśli objawy występują 2–3 razy w tygodniu. W przypadku zastabnięć występujących kilka razy w miesiącu wartościową techniką może się okazać zewnętrzny wszczepialny rejestrator pętlowy (ILR, *implantable loop recorder*), za pomocą którego można prowadzić rejestrację nawet przez kilka lat.

W tabeli 1 podano zmiany w zapisie EKG sugerujące kardiogenną etiologię zastabnięcia [1].

#### WYNIKI

Liczba wyników wartościowych pod względem diagnostycznym wynosi około 24,5%, przy czym najczęściej występują epizody bradykardii [17–19]. Jeśli dolegliwości występują rzadko, to należy rozważyć wszczęcie ILR. Urządzenie te pozwala nawet kilkakrotnie zwiększyć prawdopodobieństwo rozpoznania przyczyny omdlenia. Obiecujące wyniki uzyskano w przypadku pacjentów z blokiem odnogę pęczka Hisa z ujemnym wynikiem badania elektrofizjologicznego (EPS, *electrophysiological study*). Za pomocą ILR udało się wykryć arytmie u około 40% chorych. Napadowy blok przedsionkowo-komorowy wystąpił u około 70% [20–22]. Interesujące wyniki uzyskano także u pacjentów z nieskutecznie leczoną padaczką. Okazało się, że w 26% przypadków napady drgawkowe były spowodowane zaburzeniami rytmu serca [23–26]. Diagnostyka za pomocą ILR okazała się także tańsza niż standardowe postępowanie [27–30]. Niestety ta technika nie jest aktualnie w Polsce refundowana przez płatnika publicznego. W ostatnich latach pojawiły się również kolejne, nowe możliwości diagnostyczne. Opracowano i wdrożono zewnętrzne oraz wszczepialne rejestratory transmitujące zapis EKG do ośrodka monitorującego w czasie rzeczywistym [31–33].

W diagnostyce zastabnięć, których symptomatologia sugeruje mechanizm odruchowy, należy wykonać masaż zatoki tętnicy szyjnej, przydatny może być test pochyleniowy, a badanie wysiłkowe — jeśli dolegliwości występują w czasie aktywności fizycznej lub wkrótce po niej. Jeżeli blok przedsionkowo-komorowy II–III stopnia wystąpi podczas wysiłku, to nawet jeśli nie doszło do omdlenia, jest to niepodważalny dowód patologii przewodnictwa przedsionkowo-komorowego [34–38]. Wykazano, że blok tego typu jest blokiem dystalnym w stosunku do węzła przedsionkowo-

**Tabela 1. Zmiany w zapisie elektrokardiograficznych (EKG) sugerujące kardiogenną etiologię zastabnięcia (źródło [1])**

Przyczyny kardiogenne [2–16]	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zmiany w zapisie EKG sugerujące dolegliwości spowodowane bradykardią:	I	C
1) utrzymująca się bradykardia zatokowa < 40/min lub pauzy w obrębie rytmu zatokowego > 3 s w stanie czuwania i u osoby nietreningowej intensywnie		
2) blok przedsionkowo-komorowy II stopnia typu 2 lub blok przedsionkowo-komorowy III stopnia		
3) naprzemiennie występujące blok lewej i prawej odnogi pęczka Hisa		
4) zaburzenia czynności stymulatora lub ICD z pauzami		

ICD (*implantable cardioverter-defibrillator*) — implantowalny kardiowerter-defibrylator

**Tabela 2. Wskazania do badania elektrofizjologicznego (EPS, *electrophysiological study*) (źródło [1])**

Wskazanie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
<b>Pacjent z omdleniem po przebytych zawale serca lub z innym schorzeniem powodującym powstanie blizny w mięśniu sercowym</b> EPS jest wskazane, jeśli badania nieinwazyjne nie przynoszą wyjaśnienia przyczyny [43]	I	B
<b>Pacjent z omdleniem i blokiem dwuwiązkowym</b> EPS do rozważenia, jeżeli omdlenie pozostaje niewyjaśnione [44–49]	IIa	B
<b>Pacjent z omdleniem i bezobjawową bradykardią zatokową</b> EPS w pewnych sytuacjach może być wskazane w przypadku braku korelacji między omdleniem a bradykardią [50–52]	IIb	B
<b>Pacjent z omdleniem poprzedzonym nagłym kołatanem serca</b> Nie udało się wyjaśnić przyczyny metodami diagnostyki nieinwazyjnej	IIb	C

-komorowego [34] i należy się spodziewać progresji do bloku stałego [35, 36]. Pozwala to na kwalifikację pacjenta do leczenia za pomocą stymulatora. W uzasadnionych przypadkach należy wykonać EPS (omdlenia u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa, bezobjawowa bradykardia zatokowa — podejrzenie zahamowania zatokowego, blok dwuwiązkowy — zagrażający blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia [39], nieudokumentowane napadowe kołatania serca). Uważa się, że dodatni wynik EPS wskazuje na napadowy blok przedsionkowo-komorowy jako przyczynę omdlenia [40, 41]. Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że zastosowane techniki mogą dawać wyniki fałszywie ujemne oraz fałszywie dodatnie, co ogranicza ich wartość diagnostyczną. Podstawową wartość diagnostyczną mają rejestracja rytmu serca oraz odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na zaistniałe zdarzenie [42]. Rzadko jednak ma się do czynienia z taką sytuacją. Przedłużone monitorowanie rytmu serca odpowiednio dobraną techniką ma dużą wartość diagnostyczną, ale może znacząco opóźnić właściwe rozpoznanie oraz wdrożenie leczenia. Naraża to pacjentów na powtarzające się urazy, a nawet śmierć.

Wskazania do EPS podano w tabeli 2 [1], a w tabeli 3 [1] zawarto informacje dotyczące leczenia w zależności od wyniku tego badania.

### Choroba węzła zatokowego

Objawowa bradykardia zatokowa jest podstawowym wskazaniem do zastosowania stałej stymulacji, przy czym celem tego leczenia jest poprawienie jakości życia chorych. Nie uzyskano dotychczas dowodów poprawy rokowania w tej populacji. Podstawową trudnością w kwalifikowaniu tych chorych jest trudność jednoznacznego wykazania, że zgłaszane dolegliwości

wynikają jedynie z wolnej czynności serca. Problem ten bardzo często dotyczy osób w podeszłym wieku z wieloma chorobami współistniejącymi, których symptomatologia może być podobna. Drugą ważną grupą są osoby młode uprawiające sporty wytrzymałościowe. Powszechnym zjawiskiem u tych pacjentów pozostaje bradykardia zatokowa wynikająca z przewagi regulacji przywspółczulnej. Obserwuje się zwolnienie czynności serca do 30/min w czasie snu i jest to zjawisko fizjologiczne.

### Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego

W przypadku zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego dostępnych jest znacznie więcej dowodów naukowych pozwalających podjąć właściwą decyzję terapeutyczną (*patrz* tab. 4 [55]). Poprawę rokowania udowodniono nawet u często pozornie niewykazujących objawów pacjentów z blokiem III stopnia oraz blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia typu 2. W przypadku bloku drugiego stopnia typu 1 o implantacji układu stymulującego decyduje się na podstawie symptomatologii.

### Udokumentowana przejściowa bradyarytmia

W chorobie węzła zatokowego można wyróżnić dwie postacie napadowej bradykardii, które w przypadku udowodnienia korelacji między objawami a zwolnieniem czynności serca stanowią wskazanie do implantacji stymulatora w celu poprawy jakości życia:

- 1) napadowe zahamowanie zatokowe lub blok zatokowo-predsionkowy u pacjentów z łagodną postacią choroby węzła zatokowego (częstość rytmu podstawowego 40–50/min);
- 2) przedłużona, zwykle powyżej 3 sekund, pauza rytmu zatokowego w następstwie zahamowania zatokowe-



**Tabela 3. Leczenie zależne od wyniku badania elektrofizjologicznego (EPS, *electrophysiological study*) (źródło [1])**

Wskazanie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
<b>Pacjent z niewyjaśnionym omdleniem i blokiem dwuwiązkowym</b> Wszczepienie stymulatora jest wskazane w przypadku odstępu H-V w warunkach spoczynkowych $\geq 70$ ms bądź wystąpienia <b>bloku II lub III stopnia w obrębie układu Hisa-Purkiniego</b> podczas stymulacji przedsionków ze stopniowo zwiększaną częstotliwością albo podczas próby farmakologicznej [44–49]	I	B
<b>Pacjent z omdleniem po przebytym zawale serca lub z innym schorzeniem powodującym powstanie blizny w mięśniu sercowym</b> W przypadku wywołania utrwalonego, jednokształtnego częstoskurczu komorowego postępowanie musi być zgodne z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi komorowych zaburzeń rytmu serca [53]	I	B
<b>Pacjent bez strukturalnej choroby serca z omdleniem poprzedzonym napadowym kołataniem serca</b> W przypadku wywołania tachyarytmii nadkomorowej z szybką czynnością komór lub częstoskurczu komorowego przebiegających z objawową hipotonią lub symptomatologią zbliżoną do występującej podczas zasłabnięcia spontanicznego postępowanie powinno być zgodne z aktualnymi wytycznymi [53, 54]	I	C
<b>Pacjent z omdleniem i bezobjawową bradykardią zatokową</b> Wszczepienie stymulatora należy rozważyć, jeżeli w EPS stwierdza się <b>wydłużenie skorygowanego SNRT</b> [50–52]	IIa	B

SNRT (*sinus nodal reentrant tachycardia*) — nawrotny częstoskurcz zatokowy

**Tabela 4. Wskazania do implantacji układu stymulującego w chorobie węzła zatokowego oraz zaburzeniach przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (AV, *atrioventricular*) (źródło [55])**

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
<b>Choroba węzła zatokowego</b> Wszczepienie stymulatora jest wskazane, jeśli wykazano korelację między dolegliwościami a bradykardią [56–60]	I	B
Stymulację serca można rozważyć, jeśli objawy są prawdopodobnie wynikiem bradykardii, nawet jeśli dowody pozostają niejednoznaczne	IIb	C
Stymulacja serca jest przeciwwskazana u pacjentów z bezobjawową bradykardią zatokową lub w przypadku potencjalnie odwracalnej bradykardii zatokowej	III	C
<b>Nabyty blok AV</b>		
<b>Blok AV III stopnia oraz blok AV II stopnia typu 2</b> Stymulacja serca jest wskazana niezależnie od objawów	I	C
<b>Blok AV II stopnia typu 1 objawowy lub zlokalizowany na poziomie lub poniżej pęczka Hisa (w EPS)</b> Należy rozważyć stymulację serca	IIa	C
<b>Blok AV spowodowany przyczynami odwracalnymi</b> Stymulacja serca jest przeciwwskazana	III	C

EPS (*electrophysiological study*) — badanie elektrofizjologiczne

go po zakończeniu tachyarytmii w zespole bradykardia–tachykardia [56–58].

Nawet u połowy pacjentów z chorobą węzła zatokowego obserwuje się zasłabnięcia odruchowe (dodatni test pochyleniowy — mechanizm kardiodepresyjny, nadwrażliwość zatoki tętnicy szyjnej). W związku z tym u około 1/5 pacjentów po wszczepieniu stymulatora na podstawie tych wskazań obserwuje się, niestety, nawroty omdleń.

W badaniach obserwacyjnych dotyczących zespołu nadwrażliwej zatoki tętnicy szyjnej wykazano, że stała stymulacja serca zmniejszyła nasilenie zgłaszanych dolegliwości nawet o 80–90% [59–62]. Jednak w trwającej 3 lata obserwacji stwierdzono nawroty zasłabnięć u około 1/4 chorych. W przypadku kardiodepresyjnej postaci omdleń odruchowych (wykazanej w teście pochyleniowym) zalecenia również nie są pewne. W przypadkach, w których implantowano stymulator, zgłaszane

wcześniej objawy często nadal występują [61, 62]. Jeżeli nie wykazano mechanizmu kardiodepresyjnego, to przydatne może być zastosowanie ILR w ramach próby udokumentowania mechanizmu omdlenia.

Rzadko występującą postacią przemijającego bloku przedsionkowo-komorowego jest idiopatyczny blok przedsionkowo-komorowy [63, 64]. Występuje on zwykle u pacjentów z długim wywiadem zasłabnięć, u których — poza bardzo niskim stężeniem adenozyyny — nie

stwierdza się innych nieprawidłowości. Skuteczność stymulacji wykazano w nielicznych, małych badaniach [65].

Wskazania do wszczepienia stymulatora w przypadku omdleń odruchowych podano w tabeli 5 [1].

### Szczególne grupy pacjentów (patrz także tab. 6)

#### Ostry zawał serca

W dobie interwencyjnego leczenia ostrego zawału serca blok przedsionkowo-komorowy występuje rza-

**Tabela 5. Wskazania do wszczepienia stymulatora w przypadku omdleń odruchowych (źródło [1])**

Wskazania	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
<b>Pacjent w wieku powyżej 40 lat, z nawracającymi omdleniami oraz udokumentowaną, spontanicznie występującą asystolią trwającą &gt; 3 s lub asystolią bezobjawową trwającą &gt; 6 s w mechanizmie zahamowania zatokowego, bloku przedsionkowo-komorowego lub kombinacją tych zaburzeń</b> Implantacja stymulatora celem zmniejszenia częstości występowania omdleń [59–61, 67]	IIa	B
<b>Pacjent w wieku &gt; 40 lat z często nawracającymi omdleniami w przebiegu kardiodepresyjnej postaci zespołu zatoki szyjnej</b> Implantacja stymulatora celem zmniejszenia częstości nawrotów omdleń [60, 62, 68]	IIa	B
<b>Pacjent w wieku powyżej 40 lat z częstymi, nieprzewidywalnymi nawrotami omdleń, u którego wywołano asystolię w teście pochyleniowym</b> Implantacja stymulatora może być rozważana celem zmniejszenia częstości nawrotów [60, 69–71]	IIb	B
<b>Pacjent z omdleniem zależnym od adenozyyny</b> Implantacja stymulatora może być rozważana celem zmniejszenia częstości nawrotów omdleń jeżeli występują kliniczne cechy omdlenia zależnego od adenozyyny [65, 72, 73]	IIb	B
<b>Pacjent, u którego nie udokumentowano kardiodepresyjnego mechanizmu omdlenia</b> Stymulacja jest przeciwskazana [73, 74]	III	B

**Tabela 6. Wskazania do stymulacji po operacji serca, przecewninkowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) i transplantacji serca (źródło [55])**

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
<b>Pacjent z blokiem całkowitym lub blokiem AV wysokiego stopnia po operacji kardiologicznej lub TAVI:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku bloku AV wysokiego stopnia zaleca się maksymalnie 7-dniowy okres obserwacji</li> <li>w przypadku bloku całkowitego z wolną częstością rytmu zastępczego uzasadnione jest skrócenie okresu obserwacji, ponieważ ustąpienie bloku jest mało prawdopodobne</li> </ul> Implantacja stymulatora jest wskazana, jeśli bradyarytmia nie ustąpi	I	C
<b>Pacjent z zaburzeniami czynności węzła zatokowego po zabiegach kardiologicznych lub transplantacji serca</b> Zalecany okres obserwacji wynosi od 5 dni do kilku tygodni Implantacja stymulatora jest wskazana, jeśli bradyarytmia nie ustąpi	I	C
<b>Pacjent po transplantacji serca z objawową niewydolnością chronotropową</b> Należy rozważyć implantację stymulatora w przypadku pogorszenia jakości życia spowodowanej niewydolnością chronotropową w późnym okresie po transplantacji	IIa	C

AV (atrioventricular) — przedsionkowo-komorowy

dziej i zwykle ustępuje samoistnie w ciągu kilku dni do kilku tygodni [76–79]. Około 1/10 pacjentów wymaga jednak stałej stymulacji [80].

#### **Pacjent po operacji kardiologicznej, przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej**

Po zabiegach kardiologicznych dość często występują przemijające bradyarytmie. Nie udało się jednak jednoznacznie ustalić, jaki jest optymalny czas oczekiwania na samoistny powrót prawidłowej bodźcotwórczości i przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. W związku z tym przyjęto arbitralnie okres 7 dni w przypadku bloku przedsionkowo-komorowego wysokiego stopnia, natomiast w przypadku zaburzeń funkcji węzła zatokowego zalecono obserwację kilutygodniową.

#### **Pacjent po transplantacji serca**

U pacjentów po transplantacji serca zwykle obserwuje się niewydolność chronotropową przeszczepionego narządu. Wynika to z utraty kontroli autonomicznego układu nerwowego. Spontaniczna poprawa występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 tygodni po operacji. Jednak w około 8% przypadków objawowa bradykardia utrzymuje się i należy implantować układ stymulujący serca w celu poprawienia jakości życia tych chorych.

#### **Kardiomiopatia przerostowa**

W przypadku kardiomiopatii przerostowej z zawężeniem drogi odpływu lewej komory z towarzyszącymi objawami, nieskutecznej farmakoterapii oraz przeciwskażan do ablacji alkoholowej przegrody lub miektomii można rozważyć implantację układu stymulującego (klasa zalecenia IIb). Układ ten powinien być odpowiednio zaprogramowany [81–87].

### **PODSUMOWANIE**

Wszczepianie klasycznych układów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu powikłań — zarówno infekcyjnych, jak i związanych z uszkodzeniem elektrod. Starsze urządzenia uniemożliwiały również wykonywanie, czasem niezbędnej, diagnostyki z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Najnowszym, wdrażanym obecnie, systemem jest miniaturowy układ bezelektrodowy *Micra*. Stymulator tego typu jest implantowany przede wszystkim pacjentom z występującymi wcześniej powikłaniami klasycznej stymulacji. Wskazania są obecnie ograniczone do przypadków wolnej częstości rytmu serca w obrębie migotania

przedsionków, ale pod uwagę są również brani pacjenci z rytmem zatokowym i rzadko występującymi bradyarytmiami. Technika ta jest stale udoskonalana i w przyszłości należy się spodziewać możliwości wszczepiania mikro-stymulatorów także do przedsionka serca, co istotnie poszerzy zakres wskazań do tego nowoczesnego leczenia. Zabieg jest małoinwazyjny, a ponadto możliwa jest diagnostyka MRI u tych pacjentów. Wydaje się, że jest to techniczna przyszłość elektroterapii. Mniejszą dynamikę można zaobserwować w ewolucji wskazań do leczenia z użyciem układów stymulujących serce.

### **PIŚMIENNICTWO**

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. rozpoznawania i leczenia omdleń. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia omdleń (2018). *Kardiologia Polska*. 2018; 76(8): 1119–1198, doi: [10.5603/KP.2018.0161](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0161), indexed in Pubmed: [30117520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30117520/).
2. Sarasin FP, Hanusa BH, Perneger T, et al. A risk score to predict arrhythmias in patients with unexplained syncope. *Acad Emerg Med*. 2003; 10(12): 1312–1317, doi: [10.1111/j.1553-2712.2003.tb00003.x](https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2003.tb00003.x), indexed in Pubmed: [14644781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644781/).
3. Quinn J, McDermott D, Stiell I, et al. Prospective validation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with serious outcomes. *Ann Emerg Med*. 2006; 47(5): 448–454, doi: [10.1016/j.annemergmed.2005.11.019](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2005.11.019), indexed in Pubmed: [16631985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631985/).
4. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, et al. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21(1): 110–116, doi: [10.1016/0735-1097\(93\)90724-f](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90724-f), indexed in Pubmed: [8417050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8417050/).
5. Brembilla-Perrot B, Suty-Selton C, Beurrier D, et al. Differences in mechanisms and outcomes of syncope in patients with coronary disease or idiopathic left ventricular dysfunction as assessed by electrophysiologic testing. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(3): 594–601, doi: [10.1016/j.jacc.2004.03.075](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.075), indexed in Pubmed: [15358027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358027/).
6. Steinberg JS, Beckman K, Greene HL, et al. Follow-up of patients with unexplained syncope and inducible ventricular tachyarrhythmias: analysis of the AVID registry and an AVID substudy. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001; 12(9): 996–1001, doi: [10.1046/j.1540-8167.2001.00996.x](https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2001.00996.x), indexed in Pubmed: [11573709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11573709/).
7. Pezawas T, Stix G, Kastner J, et al. Unexplained syncope in patients with structural heart disease and no documented ventricular arrhythmias: value of electrophysiologically guided implantable cardioverter defibrillator therapy. *Europace*. 2003; 5(3): 305–312, doi: [10.1016/s1099-5129\(03\)00044-8](https://doi.org/10.1016/s1099-5129(03)00044-8), indexed in Pubmed: [12842649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842649/).
8. Olshansky B, Poole JE, Johnson G, et al. SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(13): 1277–1282, doi: [10.1016/j.jacc.2007.11.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.065), indexed in Pubmed: [18371559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18371559/).
9. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation, Heart Rhythm Society. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(14): 1179–1199, doi: [10.1016/j.jacc.2008.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.003), indexed in Pubmed: [18804749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804749/).

10. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Relation of clinical presentation of syncope to the age of patients. *Am J Cardiol.* 2005; 96(10): 1431–1435, doi: [10.1016/j.amjcard.2005.07.047](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.047), indexed in Pubmed: [16275193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275193/).
11. Martin TP, Hanusa BH, Kapoor WN. Risk stratification of patients with syncope. *Ann Emerg Med.* 1997; 29(4): 459–466, doi: [10.1016/s0196-0644\(97\)70217-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(97)70217-8), indexed in Pubmed: [9095005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9095005/).
12. Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, et al. OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio) Study Investigators. Development and prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in the emergency department: the OESIL risk score. *Eur Heart J.* 2003; 24(9): 811–819, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00827-8](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00827-8), indexed in Pubmed: [12727148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12727148/).
13. Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart.* 2008; 94(12): 1620–1626, doi: [10.1136/hrt.2008.143123](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.143123), indexed in Pubmed: [18519550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519550/).
14. Mittal S, Hao SC, Iwai S, et al. Significance of inducible ventricular fibrillation in patients with coronary artery disease and unexplained syncope. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38(2): 371–376, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01379-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01379-1), indexed in Pubmed: [11499726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11499726/).
15. Del Rosso A, Alboni P, Brignole M, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(7): 1921–1928, doi: [10.1016/s0735-1097\(01\)01241-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01241-4), indexed in Pubmed: [11401133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11401133/).
16. Berecki-Gisolf J, Sheldon A, Wieling W, et al. Identifying cardiac syncope based on clinical history: a literature-based model tested in four independent datasets. *PLoS One.* 2013; 8(9): e75255, doi: [10.1371/journal.pone.0075255](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075255), indexed in Pubmed: [24223233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223233/).
17. Locati ET, Moya A, Oliveira M, et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace.* 2016; 18(8): 1265–1272, doi: [10.1093/europace/euv311](https://doi.org/10.1093/europace/euv311), indexed in Pubmed: [26519025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26519025/).
18. Linzer M, Pritchett EL, Pontinen M, et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1990; 66(2): 214–219, doi: [10.1016/0002-9149\(90\)90591-n](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90591-n), indexed in Pubmed: [2371954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2371954/).
19. Schuchert A, Maas R, Kretzschmar C, et al. Diagnostic yield of external electrocardiographic loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003; 26(9): 1837–1840, doi: [10.1046/j.1460-9592.2003.101-1-00277.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.101-1-00277.x), indexed in Pubmed: [12930497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12930497/).
20. Da Costa A, Defaye P, Romeyer-Bouchard C, et al. Clinical impact of the implantable loop recorder in patients with isolated syncope, bundle branch block and negative workup: a randomized multicenter prospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013; 106(3): 146–154, doi: [10.1016/j.acvd.2012.12.002](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.002), indexed in Pubmed: [23582676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23582676/).
21. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE) Investigators. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation.* 2001; 104(17): 2045–2050, doi: [10.1161/hc4201.097837](https://doi.org/10.1161/hc4201.097837), indexed in Pubmed: [11673344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11673344/).
22. Moya A, García-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J.* 2011; 32(12): 1535–1541, doi: [10.1093/eurheartj/ehr071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr071), indexed in Pubmed: [21444367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444367/).
23. Zaidi A, Clough P, Cooper P, et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1): 181–184, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)00700-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00700-2), indexed in Pubmed: [10898432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898432/).
24. Ho RT, Wicks T, Wyeth D, et al. Generalized tonic-clonic seizures detected by implantable loop recorder devices: diagnosing more than cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2006; 3(7): 857–861, doi: [10.1016/j.hrthm.2006.03.026](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2006.03.026), indexed in Pubmed: [16818222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16818222/).
25. Petkar S, Hamid T, Iddon P, et al. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy — REVISE study. *Europace.* 2012; 14(11): 1653–1660, doi: [10.1093/europace/eus185](https://doi.org/10.1093/europace/eus185), indexed in Pubmed: [22753867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753867/).
26. Maggi R, Rafanelli M, Ceccofiglio A, et al. Additional diagnostic value of implantable loop recorder in patients with initial diagnosis of real or apparent transient loss of consciousness of uncertain origin. *Europace.* 2014; 16(8): 1226–1230, doi: [10.1093/europace/euu051](https://doi.org/10.1093/europace/euu051), indexed in Pubmed: [24668513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668513/).
27. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N, et al. Use of implantable loop recorders in the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J.* 2004; 25(14): 1257–1263, doi: [10.1016/j.ehj.2004.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.03.010), indexed in Pubmed: [15246645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246645/).
28. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation.* 2001; 104(1): 46–51, doi: [10.1161/01.cir.104.1.46](https://doi.org/10.1161/01.cir.104.1.46), indexed in Pubmed: [11435336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435336/).
29. Edvardsson N, Garutti C, Rieger G, et al. PICTURE Study Investigators. Unexplained syncope: implications of age and gender on patient characteristics and evaluation, the diagnostic yield of an implantable loop recorder, and the subsequent treatment. *Clin Cardiol.* 2014; 37(10): 618–625, doi: [10.1002/clc.22300](https://doi.org/10.1002/clc.22300), indexed in Pubmed: [24890550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24890550/).
30. Edvardsson N, Wolff C, Tsintzos S, et al. Costs of unstructured investigation of unexplained syncope: insights from a micro-costing analysis of the observational PICTURE registry. *Europace.* 2015; 17(7): 1141–1148, doi: [10.1093/europace/euu412](https://doi.org/10.1093/europace/euu412), indexed in Pubmed: [25759408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25759408/).
31. Drak-Hernández Y, Toquero-Ramos J, Fernández JM, et al. Effectiveness and safety of remote monitoring of patients with an implantable loop recorder. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2013; 66(12): 943–948, doi: [10.1016/j.rec.2013.06.009](https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.06.009), indexed in Pubmed: [24774107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24774107/).
32. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, et al. Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. *Europace.* 2011; 13(3): 431–437, doi: [10.1093/europace/euq503](https://doi.org/10.1093/europace/euq503), indexed in Pubmed: [21242154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242154/).
33. Rothman SA, Laughlin JC, Seltzer J, et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18(3): 241–247, doi: [10.1111/j.1540-8167.2006.00729.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00729.x), indexed in Pubmed: [17318994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17318994/).
34. Woelfel AK, Simpson RJ, Gettes LS, et al. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 2(3): 578–581, doi: [10.1016/s0735-1097\(83\)80288-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(83)80288-5), indexed in Pubmed: [6875122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6875122/).
35. Byrne JM, Marais HJ, Cheek GA. Exercise-induced complete heart block in a patient with chronic bifascicular block. *J Electrocardiol.* 1994; 27(4): 339–342, doi: [10.1016/s0022-0736\(05\)80273-0](https://doi.org/10.1016/s0022-0736(05)80273-0), indexed in Pubmed: [7815013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815013/).
36. Aste M, Oddone D, Donato P, et al. Syncope in patients paced for atrioventricular block. *Europace.* 2016; 18(11): 1735–1739, doi: [10.1093/europace/euv425](https://doi.org/10.1093/europace/euv425), indexed in Pubmed: [26851815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851815/).
37. Sumiyoshi M, Nakata Y, Yasuda M, et al. Clinical and electrophysiologic features of exercise-induced atrioventricular block. *Am Heart J.* 1996; 132(6): 1277–1281, doi: [10.1016/s0002-8703\(96\)90476-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(96)90476-7), indexed in Pubmed: [8969584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969584/).
38. Wissocq L, Ennezat PV, Mouquet F. Exercise-induced high-degree atrioventricular block. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; 102(10): 733–735, doi: [10.1016/j.acvd.2009.06.003](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.06.003), indexed in Pubmed: [19913775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913775/).
39. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of high-risk bundle-branch block. *N Engl J Med.* 1982; 307(3): 137–143, doi: [10.1056/nejm198207153070301](https://doi.org/10.1056/nejm198207153070301), indexed in Pubmed: [7088050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7088050/).
40. Moya A, García-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J.* 2011; 32(12): 1535–1541, doi: [10.1093/eurheartj/ehr071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr071), indexed in Pubmed: [21444367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444367/).

41. Kalscheur MM, Donato P, Wenzke KE, et al. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39(10): 1126–1131, doi: [10.1111/pace.12946](https://doi.org/10.1111/pace.12946), indexed in Pubmed: 27565449.
42. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope. Reveal Investigators. *Circulation.* 1999; 99(3): 406–410, doi: [10.1161/01.cir.99.3.406](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.3.406), indexed in Pubmed: 9918528.
43. Olshansky B, Hahn EA, Hartz VL, et al. Clinical significance of syncope in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring (ESVEM) trial. The ESVEM Investigators. *Am Heart J.* 1999; 137(5): 878–886, doi: [10.1016/s0002-8703\(99\)70412-6](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70412-6), indexed in Pubmed: 10220637.
44. Moya A, García-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J.* 2011; 32(12): 1535–1541, doi: [10.1093/eurheartj/ehv071](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv071), indexed in Pubmed: 21444367.
45. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutic implications. *G Ital Cardiol.* 1984; 14(10): 768–773, indexed in Pubmed: 6519386.
46. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, et al. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol.* 1994; 74(11): 1129–1132, doi: [10.1016/0002-9149\(94\)90465-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90465-0), indexed in Pubmed: 7977072.
47. Kaul U, DEV V, NARULA J, et al. Evaluation of patients with bundle branch block and “unexplained” syncope: a study based on comprehensive electrophysiologic testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988; 11(3): 289–297, doi: [10.1111/j.1540-8159.1988.tb05006.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1988.tb05006.x), indexed in Pubmed: 2452415.
48. Kalscheur MM, Donato P, Wenzke KE, et al. Long-term outcome of patients with bifascicular block and unexplained syncope following cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39(10): 1126–1131, doi: [10.1111/pace.12946](https://doi.org/10.1111/pace.12946), indexed in Pubmed: 27565449.
49. Scheinman MM, Peters RW, Suavé MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol.* 1982; 50(6): 1316–1322, doi: [10.1016/0002-9149\(82\)90469-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(82)90469-6), indexed in Pubmed: 7148708.
50. Dhingra RC. Sinus node dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1983; 6(5 Pt 2): 1062–1069, doi: [10.1111/j.1540-8159.1983.tb04445.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1983.tb04445.x), indexed in Pubmed: 6195627.
51. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med.* 1979; 90(1): 24–29, doi: [10.7326/0003-4819-90-1-24](https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-1-24), indexed in Pubmed: 420459.
52. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. *Am J Cardiol.* 1998; 82(10): 1205–1209, doi: [10.1016/s0002-9149\(98\)00605-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00605-5), indexed in Pubmed: 9832095.
53. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015; 36(41): 2793–2867, doi: [10.1093/eurheartj/ehv316](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316), indexed in Pubmed: 26320108.
54. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). *Circulation.* 2003; 108(15): 1871–1909, doi: [10.1161/01.CIR.0000091380.04100.84](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091380.04100.84), indexed in Pubmed: 14557344.
55. Brignole M, Auricchio A, de Lange FJ, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw stymulacji serca i terapii resynchronizującej w współpracy z European Heart Rhythm Association (EHRA). Wytyczne ESC dotyczące stymulacji serca i terapii resynchronizującej w 2013 roku. *Kardiologia Pol.* 2013; 71(Suppl V): 133–192, doi: [10.5603/kp.2013.0182](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0182).
56. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, et al. Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation.* 1997; 96(1): 260–266, doi: [10.1161/01.cir.96.1.260](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.260), indexed in Pubmed: 9236443.
57. Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand.* 1979; 206(3): 153–159, doi: [10.1111/j.0954-6820.1979.tb13486.x](https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1979.tb13486.x), indexed in Pubmed: 495220.
58. Härtel G, Talvensaar T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand.* 1975; 198(5): 341–347, doi: [10.1111/j.0954-6820.1975.tb19555.x](https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1975.tb19555.x), indexed in Pubmed: 1199808.
59. Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J.* 1981; 2(6): 455–459, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061236](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061236), indexed in Pubmed: 7338247.
60. Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988; 11(11 Pt 1): 1575–1583, doi: [10.1111/j.1540-8159.1988.tb06277.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1988.tb06277.x), indexed in Pubmed: 2462243.
61. Brignole M, Arabia F, Ammirati F, et al. Syncope Unit Project 2 (SUP 2) investigators. Standardized algorithm for cardiac pacing in older patients affected by severe unpredictable reflex syncope: 3-year insights from the Syncope Unit Project 2 (SUP 2) study. *Europace.* 2016; 18(9): 1427–1433, doi: [10.1093/europace/euv343](https://doi.org/10.1093/europace/euv343), indexed in Pubmed: 26612880.
62. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace.* 2011; 13(4): 462–464, doi: [10.1093/europace/euq516](https://doi.org/10.1093/europace/euq516), indexed in Pubmed: 21447520.
63. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncopal recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol.* 1995; 76(10): 720–722, doi: [10.1016/s0002-9149\(99\)80207-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80207-0), indexed in Pubmed: 7572635.
64. Deharo JC, Guieu R, Mechulan A, et al. Syncope without prodromes in patients with normal heart and normal electrocardiogram: a distinct entity. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(12): 1075–1080, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.060), indexed in Pubmed: 23810895.
65. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(2): 167–173, doi: [10.1016/j.jacc.2010.12.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.12.045), indexed in Pubmed: 21570228.
66. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2017; 14(2): 234–239, doi: [10.1016/j.hrthm.2016.08.046](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.08.046), indexed in Pubmed: 27639455.
67. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. International Study on Syncope of Uncertain Etiology 3 (ISSUE-3) Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation.* 2012; 125(21):

- 2566–2571, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082313](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082313), indexed in Pubmed: [22565936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22565936/).
68. Puggioni E, Guiducci V, Brignole M, et al. Results and complications of the carotid sinus massage performed according to the „method of symptoms”. *Am J Cardiol.* 2002; 89(5): 599–601, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)02303-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02303-7), indexed in Pubmed: [11867049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867049/).
  69. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope : pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation.* 2000; 102(3): 294–299, doi: [10.1161/01.cir.102.3.294](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.3.294), indexed in Pubmed: [10899092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899092/).
  70. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M, et al. Syncope Diagnosis and Treatment Study Investigators. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation.* 2001; 104(1): 52–57, doi: [10.1161/hc2601.091708](https://doi.org/10.1161/hc2601.091708), indexed in Pubmed: [11435337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435337/).
  71. Barón-Esquivias G, Moya-Mitjans A, Martínez-Alday J, et al. Dual-Chamber Pacing With Closed Loop Stimulation in Recurrent Reflex Vasovagal Syncope: The SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(14): 1720–1728, doi: [10.1016/j.jacc.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.026), indexed in Pubmed: [28958328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28958328/).
  72. Flammang D, Church TR, De Roy L, et al. ATP Multicenter Study. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation.* 2012; 125(1): 31–36, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022855](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022855), indexed in Pubmed: [22086879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086879/).
  73. Brignole M, Guieu R, Tomaino M, et al. Mechanism of syncope without prodromes with normal heart and normal electrocardiogram. *Heart Rhythm.* 2017; 14(2): 234–239, doi: [10.1016/j.hrthm.2016.08.046](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.08.046), indexed in Pubmed: [27639455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639455/).
  74. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. VPS II Investigators. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289(17): 2224–2229, doi: [10.1001/jama.289.17.2224](https://doi.org/10.1001/jama.289.17.2224), indexed in Pubmed: [12734133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734133/).
  75. Raviele A, Giada F, Menozzi C, et al. Vasovagal Syncope and Pacing Trial Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J.* 2004; 25(19): 1741–1748, doi: [10.1016/j.ehj.2004.06.031](https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.031), indexed in Pubmed: [15451153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451153/).
  76. Behar S, Zissman E, Zion M, et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol.* 1993; 72(11): 831–834, doi: [10.1016/0002-9149\(93\)91075-s](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)91075-s), indexed in Pubmed: [8213521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8213521/).
  77. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1972; 29(3): 344–350, doi: [10.1016/0002-9149\(72\)90529-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90529-2), indexed in Pubmed: [5060806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5060806/).
  78. Ginks WR, Sutton R, Oh W, et al. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J.* 1977; 39(2): 186–189, doi: [10.1136/hrt.39.2.186](https://doi.org/10.1136/hrt.39.2.186), indexed in Pubmed: [836733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/836733/).
  79. Jim MH, Chan AOO, Tse HF, et al. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore.* 2010; 39(3): 185–190, indexed in Pubmed: [20372753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20372753/).
  80. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace.* 2012; 14(11): 1639–1645, doi: [10.1093/europace/eus161](https://doi.org/10.1093/europace/eus161), indexed in Pubmed: [22645234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645234/).
  81. Chang SuM, Nagueh SF, Spencer WH, et al. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42(2): 296–300, doi: [10.1016/s0735-1097\(03\)00623-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00623-5), indexed in Pubmed: [12875767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875767/).
  82. Topilski I, Sherez J, Keren G, et al. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. *Am J Cardiol.* 2006; 97(12): 1769–1775, doi: [10.1016/j.amjcard.2006.01.040](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.01.040), indexed in Pubmed: [16765132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765132/).
  83. Kappenberger LJ, Linde C, Jeanrenaud X, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J.* 1997; 18(8): 1249–1256, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015435), indexed in Pubmed: [9458416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458416/).
  84. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation.* 1999; 99(22): 2927–2933, doi: [10.1161/01.cir.99.22.2927](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.22.2927), indexed in Pubmed: [10359738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10359738/).
  85. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29(2): 435–441, doi: [10.1016/s0735-1097\(96\)00473-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(96)00473-1), indexed in Pubmed: [9015001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9015001/).
  86. Galve E, Sambola A, Saldaña G, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart.* 2010; 96(5): 352–356, doi: [10.1136/hrt.2008.158915](https://doi.org/10.1136/hrt.2008.158915), indexed in Pubmed: [19482844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19482844/).
  87. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, et al. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol.* 2005; 95(8): 991–993, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.12.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.12.045), indexed in Pubmed: [15820173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15820173/).

# Czynniki charakterystyczne dla tętniaka aorty brzusznej i jego potencjalne biomarkery

Factors and biomarkers characteristic for abdominal aortic aneurysm

Karolina Stępień, Marta Lesiak, Aleksander L. Sieroń

Zakład Biologii Molekularnej Katedry Biologii Molekularnej i Genetyki Wydziału Lekarskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## STRESZCZENIE

Tętniak aorty brzusznej (AAA) jest schorzeniem wieloczynnikowym i bezobjawowym, charakteryzującym się wysoką śmiertelnością pacjentów. Istnieje wiele indukujących go czynników, ale do tej pory nie zidentyfikowano jednego kluczowego, o podłożu molekularnym, genetycznym czy środowiskowym, który przyczynia się do powstania tętniaka. Uszkodzenie struktury macierzy zewnątrzkomórkowej, apoptoza komórek mięśni gładkich ściany naczynia i komórek śródbłonkowych poprzez czynniki degeneracyjne indukuje proces tworzenia tętniaka w ścianie naczynia. Towarzyszy temu postępujący proces zapalny. Badaniem pozwalającym na wykrycie AAA jest ultrasonografia jamy brzusznej. Nie jest to jednak rutynowe badanie przesiewowe wykonywane u wszystkich osób, dlatego do zdiagnozowania AAA dochodzi w bardzo zaawansowanym stadium choroby, co zagraża życiu pacjenta. Jedynym medycznym postępowaniem w tym przypadku pozostaje zabieg chirurgiczny, dlatego koniecznym wydaje się poznanie procesów molekularnych, biomarkerów AAA oraz genów odpowiedzialnych za mechanizm powstawania tętniaków. Umożliwiłoby to szybszą i efektywniejszą diagnostykę, a tym samym zapoczątkowałoby proces leczenia.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 257–265*

**Słowa kluczowe:** tętniak aorty brzusznej (AAA), macierz zewnątrzkomórkowa (ECM), osteopontyna (OPN), osteoprotegryna (OPG), homocysteina (Hcy), MMP-2, MMP-9, katepsyny, geny AAA

## ABSTRACT

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a multifactorial and asymptomatic disorder with high mortality. Numerous factors inducing AAA have been postulated, but so far no key factor with a molecular, genetic or environmental basis has been identified that would contribute to the formation of an aneurysm. Damage to the structure of the extracellular matrix, apoptosis of the vascular smooth muscle cells and endothelial cells through degenerative factors induces the process of aneurysm formation in the vessel wall. This process is accompanied by a progressive inflammatory process. The test that allows the detection of AAA is abdominal ultrasonography. However, this is not a routine screening test performed for all individuals, and therefore AAA is usually diagnosed at a very advanced stage of the disease that threatens the patient's life. The only medical procedure in AAA is surgical treatment. Therefore, it is necessary to identify molecular processes, AAA biomarkers and genes responsible for the mechanism of aneurysm formation. This would enable faster and more effective initiation of the treatment process.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 257–265*

**Key words:** abdominal aortic aneurysm (AAA), extracellular matrix (ECM), osteopontin (OPN), osteoprotegrin (OPG), homocysteine (Hcy), MMP-2, MMP-9, cathepsins, AAA genes

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Lesiak  
Zakład Biologii Molekularnej,  
Katedra Biologii Molekularnej i Genetyki,  
Wydział Lekarski, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice  
tel. +48 32 208 8385, faks +48 32 208 8382  
e-mail: mlesiak@sum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Tętniak aorty brzusznej (AAA, *abdominal aortic aneurysm*) jest częstym, przebiegającym bezobjawowo schorzeniem polegającym na miejscowym poszerzeniu aorty o ponad 50% jej prawidłowej średnicy. Postępujące poszerzenie tętnicy prowadzi do pęknięcia tętniaka, co w 85% przypadków skutkuje śmiercią pacjenta. Do tej pory nie udało się w pełni odpowiedzieć na pytanie, jakie czynniki leżą u podstaw powstania AAA. Dziś już niemal na pewno wiadomo, że ważną rolę odgrywają predyspozycje warunkowane genetycznie, choć nie da się również zaprzeczyć, że choroba może się rozwijać wraz ze zwyrodnieniami i osłabianiem błony znajdującej się w ścianie tętnic. W statystykach wskazują się też na większe prawdopodobieństwo pojawienia się tętniaka u osób palących tytoń, zmagających się z nadwagą lub otyłością czy po przebytych zawale serca [1, 2].

Obecnie podstawowymi metodami diagnostycznymi wykrywania AAA są badanie ultrasonograficzne (USG) i tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej. Niestety ze względu na bezobjawowy przebieg schorzenia jest ono wykrywane w bardzo zaawansowanym stadium. Rodzi to duże zagrożenie dla życia pacjenta, a jedyną metodą leczenia wciąż pozostaje zabieg chirurgiczny [1, 2]. W celu polepszenia diagnostyki konieczne wydaje się więc poznanie procesów molekularnych leżących u podstaw rozwoju AAA, wykrycie jego biomarkerów oraz wskazanie genów odpowiedzialnych za mechanizm powstawania tętniaków. W niniejszej pracy podjęto próbę przedstawienia aktualnego stanu wiedzy z zakresu epidemiologii AAA, jego patogenezy i diagnostyki.

## EPIDEMIOLOGIA TĘTNIKA AORTY BRZUSZNEJ

Wykrycie AAA następuje często dopiero wtedy, gdy dochodzi do jego pęknięcia. W ostatnich latach opublikowano wiele zaleceń służących lepszemu monitorowaniu populacji zagrożonej rozwojem AAA. W szczególności dotyczą one grupy o zwiększonym ryzyku zachorowalności, jakim jest przekroczenie 50. roku życia, i głównie mężczyzn [2].

Tętniak aorty brzusznej najczęściej występuje w podnerkowym odcinku aorty. Tętnicę nazywa się tętniakową, gdy jej średnica zwiększa się o 4 cm lub o 50% powyżej prawidłowego rozmiaru. Powiększona średnica aorty brzusznej wskazuje na większe prawdopodobieństwo pęknięcia tętniaka oraz wyznacza czas do podjęcia interwencji chirurgicznej [3]. Wadania populacyjne wskazują,

że AAA występuje u 4–7% mężczyzn powyżej 50. roku życia oraz u 1–2% kobiet w wieku powyżej 55 lat [2].

## CZYNNIKI RYZYKA ZACHOROWANIA NA TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ

Aorta jest tętnicą typu sprężystego o trójwarstwowej budowie ściany utworzonej przez warstwy zewnętrzną, środkową i wewnętrzną. Poszczególne warstwy aorty w swej budowie zawierają charakterystyczne komórki. W warstwie zewnętrznej wyróżnia się głównie fibroblasty, które wytwarzają komponenty budowy macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM, *extracellular matrix*). Komórkowymi składnikami warstwy środkowej są przede wszystkim komórki mięśni gładkich, które uczestniczą w utrzymaniu struktury naczynia poprzez kontrolę proliferacji oraz wydzielanie składników ECM, a także prawidłowego utrzymania unaczynienia i regulacji ciśnienia tętniczego. W trzeciej warstwie, wewnętrznej, występują komórki śródbłonkowe (EC, *endothelial cells*). Komórki te regulują odpowiedź immunologiczną oraz pełnią funkcje odżywczą i wzmacniającą naczynie. Zaburzenie struktury warstw ściany skutkuje powstaniem patologii, jaką jest AAA.

Podstawowymi czynnikami ryzyka rozwoju AAA są płeć męska, starszy wiek pacjentów, palenie tytoniu, miażdżyca, przebyta wcześniej operacja (np. amputacja) czy też czynniki genetyczne. Mimo licznych badań przesiewowych przeprowadzonych w grupach podwyższonego ryzyka zachorowania na AAA, nie jest jeszcze możliwe wykrycie tętniaków u wszystkich pacjentów. Dlatego nadal liczne są zdarzenia niespodziewane będące najczęstszą przyczyną zgonu, szczególnie wśród starszych pacjentów [3].

## CZYNNIKI RYZYKA POWODUJĄCE PĘKNIĘCIE TĘTNIKA AORTY BRZUSZNEJ

Większość AAA przebiega bez objawów klinicznych, co powoduje, że te niewykryte i nieleczone nieustannie powiększają się, aż do pęknięcia, co wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu wynoszącym 65–90% [4]. Poważnym czynnikiem nie tylko modulującym proces powstawania AAA, ale także wpływającym na poszerzenie oraz pęknięcie tętniaka jest palenie tytoniu. U palaczy wykryto wyższy wskaźnik rocznego przyrostu średnicy tętniaka niż u byłych palaczy i osób niepalących. Dzieje się tak, ponieważ zwiększa się stężenie proteaz, takich jak elastaza, degradującej elastynę obecną naturalnie w ścianie aorty [4, 5].



Istnieją specyficzne dla płci różnice w średnicy aorty, które warunkują proces pęknięcia tętniaka. Choć AAA występuje głównie u mężczyzn, to pęknięcia małych tętniaków zdarzają się 3 razy częściej u kobiet. Istotny jest fakt, że średnica tętniaka, który może pęknąć, jest niższa u kobiet niż u mężczyzn i wynosi odpowiednio 5 i 6 cm. Ponadto w przypadku tętniaków mierzących 5–6 cm ryzyko pęknięcia jest aż 4 razy wyższe u kobiet. Jest to spowodowane faktem, że u kobiet średnica zdrowej aorty jest mniejsza niż u mężczyzn [3, 4].

Średnica oraz kształt tętniaka są najważniejszymi czynnikami prowadzącym do jego wzrostu i pęknięcia. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że wśród mężczyzn z AAA o średnicy 3 cm roczny przyrost tętniaka wynosił 1,28 mm. Natomiast gdy średnica AAA wynosiła 5 cm, to roczny przyrost tętniaka wynosił już 3,61 mm. Z tych pomiarów wynika, że każde zwiększenie średnicy AAA o 0,5 mm prowadzi do zwiększenia wskaźnika rocznego przyrostu tętniaka o 0,59 mm [4, 5]. Kształt tętniaka wpływa również na wyższe ryzyko jego pęknięcia i wynacznienia krwi. Średnica tętniaka oraz jego asymetria są bowiem istotnym wyznacznikiem naprężeń mechanicznych w ścianie aorty. W małych tętniakach, czyli takich, których średnica jest mniejsza bądź równa 5 cm, maksymalne naprężenie występuje na tylnej ścianie aorty. Natomiast w dużych tętniakach maksymalne naprężenie występuje na przedniej ścianie aorty. Podsumowując, maksymalne ciśnienie wpływające na tętniak wzrasta w sposób nieliniarny wraz ze wzrostem średnicy lub asymetrii [4, 5].

### PATOGENEZA TĘTNIKA AORTY BRZUSZNEJ

Patogeneza AAA jest złożonym procesem patofizjologicznym, w którym jest zaangażowanych zarówno kilka procesów biologicznych, jak i czynników ryzyka. Cechy charakterystyczne AAA to występujący proces zapalny w ścianie tętnicy, apoptoza komórek mięśni gładkich naczyń, degradacja ECM oraz niewątpliwie stres oksydacyjny i nadmierna aktywność szlaków proteolitycznych [2–5].

Powiększające się tętniaki mogą pęknąć, co wiąże się z wysokim ryzykiem śmierci pacjentów. Prawdopodobnie dzieje się tak w wyniku utraty włókien elastyny i miejscowego osłabienia kolagenu oraz mięśni gładkich. Stwierdza się, że w AAA występuje do 90% mniej włókien elastyny niż w prawidłowej tętnicy. Osłabienie warstw tętnicy współgra ze zgrubieniem warstw aorty oraz ze zwłóknieniem włóknistym. Ilość śródściennego kolagenu w AAA nie różni się znacząco od jego ilości w zdrowej tę-

nicy, mogą natomiast występować różnice w jego organizacji w fibrylach i przez to jakości tych fibryli decydującej o właściwościach mechanicznych tkanki [5].

### DEGRADACJA MACIERZY ZEWNĄTRZKOMÓKOWEJ

Macierz zewnątrzkomórkowa wypełnia przestrzeń między tkankami i narządami. Jej głównymi składnikami są glikoproteiny, proteoglikany, kolagen oraz elastyna [6].

Aorta brzuszna, ze względu na pełnioną funkcję, jest narażona na działanie czynników mechanicznych o dużej sile, takich jak ciśnienie tętnicze. Dzięki dobrze zorganizowanej strukturze architektonicznej jest ona w stanie prawidłowo przenosić obciążenia mechaniczne spowodowane tętniczym przepływem krwi [7]. Głównymi ilościowo składnikami budulcowymi aorty, która jest tętnicą typu sprężystego, są kolagen i elastyna. Białka te warunkują jej właściwości mechaniczne [8].

Rozciągliwość elastyny sprawia, że jej włókna mogą dwukrotnie zwiększyć swoją długość, a następnie wrócić do pierwotnej długości, co zapewnia sprężystość aorty [7]. Dzięki temu naczynie może stawiać opór mechanicznemu obciążeniu towarzyszącemu ciśnieniu tętniczemu. Elastyna jest syntetyzowana wyłącznie w okresie rozwoju człowieka w komórkach mięśni gładkich aorty. Włókna elastyny układają się okrężnie, tworząc faliste blaszkowate warstwy. Takie ułożenie zapewnia tętnicy wyjątkową elastyczność. Ilość blaszek jest zmienna w danym odcinku naczynia. Najwięcej jest ich w łuku aorty i okolicach serca, a ich liczba maleje im bliżej tętnic biodrowych. Elastyczność tętnicy zależy od ilości blaszek w danym odcinku, zatem ich utrata sprzyja powstawaniu tętniaka. Okres półtrwania elastyny wynosi około 70 lat, co sprawia, że u osób w podeszłym wieku częściej pojawiają się tętniaki [7, 8]. Proces starzenia się oraz nadciśnienie tętnicze przyczyniają się do degradacji i fragmentacji elastyny, co szczególnie sprzyja rozwojowi tętniaka [1, 7, 8].

Kolagen jest białkiem o budowie potrójnej helisy stabilizowanej wiązaniami poprzecznymi, co sprawia, że włókna kolagenowe cechują się ogromną wytrzymałością mechaniczną i nie są podatne na rozciąganie. Kolagen, w przeciwieństwie do elastyny, jest o 20 razy mniej rozciągliwy. Zbyt mocne rozciągnięcie kolagenu powoduje nieodwracalne zmiany strukturalne oraz utratę wytrzymałości [7, 8]. Zaburzenie metabolizmu kolagenu wpływa na układ włókien elastyny, co w konsekwencji osłabia ścianę tętnicy. Wskutek tego zwiększa się zawartość prekursorowych form kolagenu I i III, a fibrynogeneza włókien kolagenowych jest zaburzona. Poznanie przyczyny

zaburzenia metabolizmu kolagenu w tkance jest utrudnione, gdyż jego ilość zależy od natężenia jego syntezy i degradacji w wyniku oddziaływania wielu czynników. Włókna elastyny i kolagenu wzajemnie się uzupełniają, tworząc sieć zabezpieczającą naczynie. Jakikolwiek zaburzenie struktury tych białek skutkuje więc powstaniem, rozwojem, a w końcu pęknięciem tętniaka [8].

Macierz zewnątrzkomórkowa jest istotnym składnikiem budulcowym poszczególnych warstw ściany aorty. Nieprawidłowa przebudowa ściany naczynia wraz z niefizjologicznymi siłami mechanicznymi wywieranymi przez ciśnienie tętnicze wpływa niekorzystnie na ekspansję ściany naczynia oraz prowadzi do powstania AAA i ostatecznie jego pęknięcia. Zwiększone mechaniczne naprężenie oraz obciążenie ścian naczynia indukuje nieprawidłową przebudowę ECM w ścianie tętnicy, co również przyczynia się do powstania AAA [9].

Główną rolę w degradacji i przebudowie ECM odgrywają metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*). Enzymy te w warunkach fizjologicznych odpowiadają za przebudowę tkanek w rozwijającym się zarodku, gojenie ran, migrację komórek, różnicowanie tkanek oraz tworzenie naczyń krwionośnych (angiogenezę) i przebudowę tkanek [6, 10]. Głównym źródłem MMP są komórki mięśni gładkich naczyń, śródbłonna, fibroblasty i komórki mięśniowe serca, a w miejscach objętych procesem zapalnym również makrofagi [10, 11]. Wspólne cechy MMP to degradacja i przebudowa macierzy, która umożliwia poruszanie się komórek, zarówno w prawidłowych procesach fizjologicznych, jak i w stanach zapalnych [6, 10, 11]. Nadmierna aktywność MMP prowadzi do utraty składników ściany naczynia, głównie elastyny i kolagenu. Wszelkie nieprawidłowe zmiany w strukturze macierzy prowadzą do zachwiania równowagi i aktywności szlaków sygnałowych. Prowadzi to do powstania zwłóknień oraz śmierci komórek. Za równowagę macierzy odpowiada korelacja między MMP i ich inhibitorami tkankowymi (TIMP, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) [11]. Są one naturalnymi, tkankowo specyficznymi, endogennymi inhibitorami MMP i występują w większości tkanek, w przestrzeniach międzykomórkowych, osoczu krwi i innych płynach ustrojowych [12–14].

Wyróżnia się cztery rodzaje TIMP oznaczone kolejnymi liczbami 1, 2, 3 i 4 [15]. Inhibitory te wiążą się z komórkami poprzez białka powierzchniowe. Inhibitory tkankowe metaloproteinaz są zdolne do hamowania aktywności proteolitycznej wszystkich poznanych MMP.

Jednak skuteczność tego hamowania różni się zależnie od rodzaju TIMP [13]. Inhibitory tkankowe metaloproteinaz wiążą się z MMP za pomocą wiązania kowalencyjnego, a mechanizm hamowania polega na uniemożliwieniu dostępu substratu do miejsca katalitycznego [15]. Równowaga między MMP a aktywnością TIMP może wpływać na prawidłowe procesy oraz na procesy związane z przebudową tkanek, angiogenezą, a także tworzeniem guzów [12]. Aktywność TIMP poprzez hamowanie MMP decyduje o równowadze między syntezą i proteolityczną degradacją składników ECM. Zmiana prawidłowego funkcjonowania MMP prowadzi do zwiększonej proteolizy ECM, a zmiana prawidłowego funkcjonowania TIMP prowadzi do ochrony oraz zmniejszenia proteolizy ECM. Interakcja kompleksów MMP/TIMP nie dotyczy tylko rozkładu ECM; jest to złożony proces z udziałem białek biologicznie czynnych, w tym cytokin, hemokin oraz innych białek powierzchniowych komórki. Regulacja biologicznie czynnych białek z udziałem kompleksów MMP/TIMP pośrednio wpływa na przebudowę macierzy [12, 13]. Rola TIMP w regulacji przebudowy ECM zależy od specyficznej metaloproteinazy hamowanej przez swoisty TIMP w tkance. Duża część rodziny TIMP bierze udział w zmniejszaniu degradacji ECM przez różnorodne MMP [13].

### PROCES ZAPALNY PRZEBIEGAJĄCY W ŚCIANIE TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ

Powszechnie wiadomo, że w każdym tętniaku zachodzi postępujący proces zapalny, co potwierdza występowanie w nim takich komórek, jak makrofagi, limfocyty, komórki dendrytyczne oraz plazmatyczne. W AAA stan zapalny towarzyszy tętniakowi od momentu jego powstania i utrzymuje się przez cały czas [16, 17]. Ważną rolę w procesie tworzenia AAA odgrywają cytokiny. W odpowiedzi immunologicznej pojawia się czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*). Wzrost stężenia TNF $\alpha$  następuje zarówno w osoczu pacjentów z AAA, jak i w tkankach występujących u nich tętniaków [16, 17].

### DIAGNOZA TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ

W wielu przypadkach AAA jest schorzeniem bezobjawowym, co znacznie utrudnia jego wykrycie. Podstawowa metoda pozwalająca wykryć AAA to badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej. Obecnie nie ma jeszcze środka farmakologicznego, za pomocą którego można wyleczyć pacjenta z tętniaka bez konieczności

przeprowadzenia operacji. Zabieg operacyjny wiąże się z wysokim ryzykiem i przyczynia się do wysokiej umieralności wśród pacjentów. Dlatego istotnym elementem, który pozwoli szybko zdiagnozować oraz leczyć AAA, może być poznanie molekularnych procesów zachodzących w tętniaku oraz wskazanie biomarkerów AAA.

Do najbardziej znanych biomarkerów przyczyniających się do powstania AAA należą: homocysteina (Hcy, *homocysteine*), osteopontyna (OPN, *osteopontin*), osteoprotegeryna (OPG, *osteopontin*), katepsyny, MMP-2 oraz -9, interleukina 2, 6 i 10 oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) i mikroRNA miR29c-3p.

### **ROLA HOMOCYSTEINY W PROCESIE TWORZENIA TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ**

Homocysteina jest aminokwasem o właściwościach antyheparynowych, który nie występuje w strukturze łańcuchów polipeptydowych. W badaniach wykazano, że bierze ona udział w patogenezie AAA, dlatego monitorowanie stężenia Hcy w osoczu krwi pacjenta służy do oceny zagrożeń powiązanych z powstawaniem i wzrostem AAA. Ponadto Hcy uznano za niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i naczyniowo-mózgowych, ponieważ jej obniżone stężenie powiązane z niskim ryzykiem wystąpienia tych chorób [18]. Homocysteinę uważa się również za czynnik ryzyka choroby miażdżycowej, która znacząco wpływa na proces tworzenia AAA. Ponadto Hcy stymuluje proces elastolizy w naczyniach tętnicznych poprzez aktywację elastyny i MMP [18–21].

Tętniak aorty brzusznej jest chorobą wieloczynnikową i wieloetapową, a mechanizmy zachodzące podczas tworzenia AAA są ze sobą bardzo mocno powiązane. Homocysteina wpływa na każdy z nich. Z badań wynika, że działanie Hcy zachodzi prawdopodobnie na wielu poziomach, na przykład proteolitycznym, trombogennym czy też na aterogennym [19]. Homocysteina wykazuje właściwości cytotoksyczne, które zaburzają funkcjonowanie śródbłonna naczyniowego. Utrzymujące się przez długi czas wysokie stężenie Hcy może prowadzić do jego uszkodzenia. Komórki śródbłonna przestają produkować tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), który ma właściwości wazokonstrykcji, obkurczające naczynia krwionośne. Co więcej, dysfunkcja w produkcji NO prowadzi również do wzmożonej aktywności procesu zapalnego i proliferacji komórek mięśni gładkich [20, 21]. Oprócz dysfunkcji mięśni gładkich na przebudowę ECM wpływa niekorzystnie wzmożone wydzielanie MMP. Jak już wcześniej wspomniano, w two-

zeniu AAA ogromną rolę odgrywa proces zapalny. Homocysteina pobudza wydzielanie chemokin i cytokin przez monocyty, co osłabia działanie limfocytów T [19].

### **ROLA OSTEOPONTYNY I OSTEOPROTEGERYNY W PROCESIE TWORZENIA TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ**

Osteopontyna i osteoprotegeryna są białkami o szerokim spektrum działania. W badaniach wykazano, że oba te białka biorą czynny udział w aktywacji komórek układu immunologicznego oraz zaostrzają zmiany miażdżycowe wynikające ze zwapnienia ścian naczyń krwionośnych i proteolizy białek ECM. Przyczyniają się one do powstawania chorób układu sercowo-naczyniowego [22].

Osteopontyna jest białkiem prozapalnym ECM. Udowodniono jej rolę w powstawaniu zaburzeń funkcji serca po urazie niedokrwinnym, a także patologicznym rekrutowaniu neutrofilów, apoptozie i amplifikacji stanu zapalnego przez degranulację komórek tucznych i produkcję immunoglobulin. Ponadto OPN, podobnie jak Hcy, jest zaangażowana w rozwój choroby miażdżycowej i proteolizę. Nasila więc degenerację w ścianie aorty [23]. Osteopontyna jest wydzielana w odpowiedzi na stres przez osteoblasty, makrofagi, a w ścianie naczyń krwionośnych przez komórki mięśni gładkich oraz śródbłonna. Regulacja jej ekspresji odgrywa kluczową rolę w migracji makrofagów i komórek mięśni gładkich, co jest ściśle powiązane z przebudową naczyń oraz rozwojem choroby miażdżycowej. Stężenie OPN w osoczu wiąże się ściśle z rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym AAA [23, 24].

Wyniki wcześniejszych badań ujawniły, że u pacjentów z AAA występują podwyższone stężenia OPN i OPG we krwi, co również odnosi się do zmiany średnicy AAA [22, 24, 25]. Powiązano również CRP z obecnością OPN. Obecność CRP świadczy o prozapalnych właściwościach OPN. Stwierdzono, że OPN ma nie tylko charakter chemotaktyczny ale również ma zdolność aktywacji komórek układu immunologicznego, takich jak: makrofagi, limfocyty T, przez co potęguje komórkową odpowiedź immunologiczną. W ten sposób powiązano podwyższone stężenie OPN z rozwojem tętniaka. Natomiast nie wykazano związku tego rozwoju z CRP [22, 27].

Osteoprotegeryna jest cytokiną zaliczaną do nadrodziny receptora czynnika martwicy nowotworu (TNFR, *tumor necrosis factor receptor*). W układzie tętnicznym OPG jest produkowana przez komórki mięśni gładkich oraz komórki śródbłonkowe. Osteoprotegeryna jest zaangażowana w układ OPG/RANKL/RANK. Funkcją OPG

jest hamowanie połączenia ligandu osteoprotegryny RANKL z receptorem komórkowym RANK. Osteoprotegrynę wiąże się także z występowaniem i nasilaniem choroby wieńcowej oraz z podwyższonym populacyjnym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

### **ROLA METALOPROTEINAZ (MMP-2, -9) W PROCESIE TWORZENIA TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ**

Metaloproteiny macierzy pozakomórkowej stanowią rodzinę edopeptydaz pełniących dominującą rolę w homeostazie ECM. Spośród 28 zidentyfikowanych metaloproteinaz, 22 z nich występują w organizmie człowieka. Należą one do różnych rodzin, w zależności od specyficznego substratu będącego składnikiem ECM [6, 10, 11]. Do najważniejszych metaloproteinaz, które współdziałają w utrzymaniu homeostazy w organizmie oraz rozwoju i przebiegu reakcji zapalnych [6] zalicza się MMP-2 oraz MMP-9 (odpowiednio żelatynaza A i B). Odgrywają one rolę w patogenezie tętniaka aorty oraz innych zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego [10, 15].

Metaloproteinaza 2 jest syntetyzowana przez komórki mięśni gładkich, makrofagi oraz fibroblasty, a jej substratami są liczne białka ECM, w tym elastyny. Zmiany w strukturze MMP-2 prowadzą do zmian patologicznych naczyń oraz tworzenia się małych tętniaków. Dlatego uważa się ją za główną metaloproteinazę występującą w małych AAA [27]. Zaobserwowano, że w procesach patologicznych aktywność MMP-2 pojawia się nie tylko w miejscach chorobowych, ale także w tych nieobjętych zmianami patologicznymi [27].

W organizmie ludzkim MMP-9 pełni wiele funkcji, między innymi odpowiada za degradację macierzy oraz błon podstawnych. Ta aktywność umożliwia migrację leukocytów do miejsca objętego stanem zapalnym. Ponadto MMP-9 odpowiada za degradację oraz rozkład chemokiny i utrzymanie homeostazy w wielu układach organizmu [6].

Jak już wcześniej wspomniano, MMP-9, podobnie jak MMP-2, należy do rodziny żelatynaz i cechuje ją aktywność proteolityczna prowadząca do degradacji ECM, która jest powodem niekorzystnych zmian w ścianie aorty i jej rozwarstwienia. Nadaktywność aortalnych komórek śródbłonkowych, komórek mięśni gładkich i naciekających komórek zapalnych jest powodem nadprodukcji znacznej ilości MMP-9 uwalnianej do krwi. To sprawia, że MMP-9 odgrywa ważną rolę w tworzeniu AAA, co potwierdzono w badaniach, w których wykazano, że

podwyższone stężenie MMP-9 występowało u pacjentów z AAA [28].

Mechanizmowi tworzenia AAA towarzyszy proces zapalny, podczas którego komórki układu odpornościowego produkują między innymi MMP-9. Początkowo uważano, że wydzielają ją tylko neutrofile. Obecnie wiadomo, że MMP-9 jest produkowana nie tylko przez jeden typ komórek, lecz przez takie komórki, jak monocyty, makrofagi, limfocyty i mastocyty. W pierwszych etapach stanu zapalnego MMP-9 produkowana jest przez makrofagi i mastocyty, natomiast w późniejszych stadiach przez neutrofile i makrofagi zapalne. Z czasem neutrofile stają się głównym miejscem syntezy żelatynazy B. Warto dodać, że MMP-9 jest syntetyzowana i magazynowana w II- i III-rzędowych ziarnistościach na etapie dojrzewania tych komórek. Cytokiny mają zdolność do aktywacji neutrofile, przez co wcześniej zsyntezowana żelatynaza B jest wydzielana bez wznowienia jej syntezy. Proces ten jest bardzo gwałtowny i trwa zaledwie kilkanaście minut [6].

Zbyt wysoka aktywność MMP-9 i wzmożona degradacja macierzy przyczyniają się do patogenezy chorób układu krwionośnego, między innymi tętniaków aorty. Zaobserwowano zwiększoną aktywność MMP-9 w ścianie pękniętych tętniaków, ale nie na etapie powstawania tej zmiany chorobowej, czyli przeciwnie niż w przypadku MMP-2 [6, 10, 11, 15, 27].

Korelację stężenia MMP-9 z maksymalną średnicą aorty uznano za kliniczny marker wzrostu AAA. Aktywność MMP-9 zmienia się w zależności od średnicy aorty. Jej ekspresja jest podwyższona w tętniakach o średnicy od 5 do 6–9 cm. Stwierdzono również powiązanie MMP-9 z CRP oraz z Hcy, co świadczy o tym, że MMP-9 może być istotnym biomarkerem diagnostycznym u pacjentów z AAA [10, 11, 18].

### **ROLA KATEPSYN W TWORZENIU TĘTNIAKA AORTY BRZUSZNEJ**

Za najważniejszą funkcję katepsyn uważa się udział w procesach układu immunologicznego. Katepsyny zalicza się do białek lizosomalnych, które są aktywowane w środowisku kwaśnym. W tej grupie u człowieka zidentyfikowano katepsyny: B, C, D, F, G, H, K, L, O, S, V, W i podtyp X. Białka te mogą być aktywowane poprzez hydrolizę ich nieaktywnych prekursorów, czyli zymogenów, w środowisku kwaśnym, takim jak na przykład występuje w lizosomach. Czynniki ryzyka, AAA takie jak palenie tytoniu czy też miażdżycy naczyń, powodują zniszczenie komórek śródbłonka, prowadząc do zwiększenia

szenia przepuszczalności błony lizosomalnej, co indukuje wydzielanie katepsyn. Ich wydzielanie może być więc regulowane przez zmianę pH, a także przez endogenne inhibitory katepsyny, jakim jest cystatyna C. Za wydzielanie katepsyn są także odpowiedzialne TNF $\alpha$  i interferon  $\gamma$ , które mogą aktywować to wydzielanie w komórkach śródbłonkowych naczyń (VEC, *vascular endothelia cells*), makrofagach oraz komórkach mięśni gładkich naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) [29, 30].

Aktywność katepsyn wykryto u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Natomiast w AAA ujawniono ich działanie podczas tworzenia się tętniaka. Badania immunohistochemiczne oraz wyniki analizy metodą *Western blot* wykazały brak katepsyny L w prawidłowych naczyniach. Zaobserwowano je jednak w tkankach AAA. Różnice te były widoczne również w ekspresji podtypów katepsyn w niezmiennych patologicznie naczyniach w porównaniu z tkankami AAA. W AAA komórki śródbłonkowe wydzielają katepsyny D, B, K oraz S, natomiast komórki mięśni gładkich produkowały wszystkie typy katepsyn. Postawiono tezę, że stężenie katepsyny S jest powiązane z wielkością tętniaka, a stężenie katepsyny D jest znacznie bardziej podwyższone u pacjentów z AAA niż u osób zdrowych [29].

Z raportów badań wynika, że katepsyny wpływają na strukturę ECM poprzez degradację fibryli kolagenowych. Poziom syntezy kolagenu istotnie wpływa na utrzymanie struktury ECM, a zaburzenie tej struktury prowadzi do uszkodzenia ścian naczynia. Badania katepsyny S ujawniły jej ścisły związek z degradacją kolagenu typu III [31]. Można więc wnioskować, że katepsyny mają bezpośredni wpływ na patogenezę AAA. Stosunki między AAA i różnymi podtypami katepsyn, a także interakcje katepsyn z innymi czynnikami ryzyka AAA oraz sposób działania katepsyn w różnych stadiach rozwojowych AAA są niezmiernie ważne. Jednak uznanie ich dobre biomarkery diagnostyczne AAA wymaga dalszych badań [29–31].

#### UWARUNKOWANIA GENETYCZNE POWSTAWANIA TĘTNIKA AORTY BRZUSZNEJ

Pierwsze badania, w których sugerowano podłoże genetyczne AAA, pojawiły się już w 1977 roku — opublikowano wtedy opis przypadku trzech braci zoperowanych z powodu pękniętych tętniaków. To rodzinne występowanie AAA dało podstawę do podejrzewania istnienia rodzinnych predyspozycji do tej choroby. Dziś nie ma wątpliwości, że AAA jest chorobą, w której rozwoju duże znaczenie mają geny. Jak już wcześniej wspomniano, za

ważne dla rozwoju AAA uważa się wiele czynników środowiskowych, a ostatnio również czynniki genetyczne. W celu zidentyfikowania genów biorących udział w tworzeniu tętniaka przeprowadza się badania asocjacyjne genów kandydackich. Wybór konkretnych genów odbywa się na podstawie analizy funkcji biologicznej, jaką pełnią, oraz analizy ich potencjalnej roli w patogenezie badanej choroby. Za najważniejsze dla AAA uważa się między innymi nieprawidłową strukturę włókien sprężystych, zarówno kolagenowych, jak i elastyny, czy też udział enzymów uczestniczących w degradacji ECM.

Do określenia podłoża genetycznego AAA wykorzystuje się między innymi badania asocjacyjne całego genomu (GWAS, *genome-wide association study*). Polegają one na porównaniu sekwencji całych genomów osób w grupach badanej i kontrolnej, a następnie narzędziami bioinformatycznymi analizuje się znaczenie wykrytych polimorfizmów genów.

W kilku przeprowadzonych badaniach szukano związku specyficznych genetycznych markerów AAA, uwzględniając przypuszczalne geny związane z AAA. Udało się wykryć tylko kilka takich genów. Metaanaliza genów lub przypuszczalnych genów powiązanych z AAA wykazała ich dodatnią korelację z wykrytymi następującymi polimorfizmami: *MMP-3* rs3025058 [33], *SRT1* rs599839 [34], *TGFBR* rs764522 i rs1036095 [35].

Z kolei badania polimorfizmów genomowych ujawniły powiązania AAA z polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*), takimi jak *DAB2IP* rs7025486 [36], chromosom 3p12.3 rs763518 [37] i *LRP1* rs1466535 [38]. Natomiast większość wykrytych polimorfizmów nie wykazywała prostej zależności z mechanizmem tworzenia AAA. Dlatego w opisie ewentualnego uwarunkowania genetycznego musi zostać określone, czy występowanie SNP nie jest losowe. Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują, że modyfikacja epigenetyczna i metylacja DNA również mogą mieć genetyczny wpływ na powstawanie AAA [39].

Wskazanie grupy genów przyczyniających się do powstania AAA znacznie poprawiłoby diagnostykę i polepszyło terapię medyczną służącą stabilizacji rozwijających się tętniaków. Badaczom udało się zidentyfikować geny, których ekspresja jest podwyższona u pacjentów z zaawansowanym AAA i u których doszło do jego pęknięcia. Do tej grupy genów zalicza się między innymi: *HILPDA*, *ANGPTL4*, *LOX*, *SRPX2*, *FCGBP*. Druga grupa genów o podwyższonej ekspresji wykrytej u pacjentów z pękniętym AAA to: *ADAMTS9*, *STC1*, *GFPT2*, *GAL3ST4*,

*CCL4L1*. Geny z obu grup są biologicznie związane z procesami angiogenezy i adipogenezy. Dodatkowo w odniesieniu do genów wymienionych w grupie pierwszej wykazano korelację między natężeniem ich ekspresji a średnicą tętniaka [40].

Białko angiopoetynopodobne 4 (*ANGPTL4*, *angiopoietin-like 4*) jest białkiem macierzy, które poprzez wiązanie integryny i sygnalizację z udziałem przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (*STAT3*, *signal transducer and activator of transcription 3*) sprzyja rozwojowi angiogenezy. Z kolei *SRPX2*, czyli proteoglikan siarczanu chondroityny, bierze udział w proces angiogenezy, ponieważ uczestniczy we wczesnej fazie przebudowy śródbłonka oraz reguluje migrację jego komórek. Ponadto oksydaza monoaminowa (*MAO*, *monoamine oxidase*) bierze czynny udział w procesie angiogenezy guza poprzez inicjację migracji komórek, a *ADAMTS9* (*ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 9*) działa jako antyangiogenna metaloproteinaza i ulega ekspresji w komórkach śródbłonka mikronaczyń. Zwiększona neowaskularyzacja, czyli tworzenie się nowych naczyń obserwowane w warstwie środkowej dużych i pękniętych tętniaków, sugeruje, że objawy proangiogenne mają znaczenie w tworzeniu AAA. Nie jest jasne, czy pęknięcie tętniaka jest spowodowane nasileniem angiogenezy, beztlenowymi warunkami, w jakich rozwija się tętniak, czy też molekularnymi procesami zachodzącymi w AAA [40].

Warunki beztlenowe towarzyszą procesowi powstawania AAA. Czynniki indukowane hipoksją  $1\alpha$  (*HIF-1 $\alpha$* , *hypoxia-inducible factor 1-alpha*) jest wysoce powiązany z ekspresją genów w pękniętych tętniakach. Angiogeneza indukowana przez niskie ciśnienie parcjalne tlenu oraz wszystkie geny kandydujące do roli w tych procesach zbiegają się w głównym regulatorze *HIF-1 $\alpha$* , który może napędzać molekularne procesy osłabiające ścianę tętniaka; *HIF-1 $\alpha$*  jest zaangażowany w odpowiedź komórkową na ciśnienie parcjalne tlenu. W normalnych warunkach tlenowej ekspresja genu *HIF-1 $\alpha$*  jest niska, a okres półtrwania białka krótki. Hipoksja stabilizuje *HIF-1 $\alpha$* , hamując w ten sposób degradację białka i powodując jego akumulację [40].

## PODSUMOWANIE

Tętniak aorty brzusznej jest wieloczynnikową, bezobjawową i potencjalnie śmiertelną chorobą. Na rozwój tego schorzenia wpływają czynniki genetyczne, środowiskowe oraz molekularne. Przyczyniają się one znacząco do inicjacji patologicznych procesów, które degradują

prawidłową strukturę tętnicy [3, 12, 16]. Schorzenie to jest bardzo trudne do zdiagnozowania ze względu na brak występowania objawów przez długi okres jego rozwoju. Podstawowym badaniem pozwalającym wykryć AAA pozostaje USG jamy brzusznej lub CT. Z powyższych powodów do diagnozy AAA dochodzi niestety w bardzo zaawansowanym stadium choroby, co tłumaczy wysoką umieralność pacjentów. Obecnie jedyną metodą leczenia AAA jest zabieg chirurgiczny, który jednak wiąże się ze znacznym narażeniem życia pacjentów [3].

Ze względu na wieloczynnikowość AAA ważne jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia choroby na podstawie biomarkerów. Do wskazania biomarkerów AAA niezbędne jest poznanie procesów molekularnych, jakie zachodzą w ścianie aorty, inicjujących proces chorobotwórczy. Wykrycie takich biomarkerów ułatwi diagnostykę pacjentów już we wczesnych etapach tej choroby, co z kolei przyczyni się do zmniejszenia śmiertelności.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

- Humphrey JD, Holzapfel GA. Mechanics, mechanobiology, and modeling of human abdominal aorta and aneurysms. *J Biomech.* 2012; 45(5): 805–814, doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.11.021, indexed in Pubmed: 22189249.
- Davis FM, Rateri DL, Daugherty A. Abdominal aortic aneurysm: novel mechanisms and therapies. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30(6): 566–573, doi: 10.1097/HCO.0000000000000216, indexed in Pubmed: 26352243.
- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, et al. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13(9): 975–987, doi: 10.1586/14779072.2015.1074861, indexed in Pubmed: 26308600.
- Khan S, Verma V, Verma S, et al. Assessing the potential risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Clin Radiol.* 2015; 70(1): 11–20, doi: 10.1016/j.crad.2014.09.016, indexed in Pubmed: 25544065.
- Schmitz-Rixen T, Keese M, Hakimi M, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm- epidemiology, predisposing factoram and biology. *Langenbecks Arch Surg.* 2016; 401(3): 275–288, doi: 10.1007/s00423-016-1401-8, indexed in Pubmed: 27001684.
- Kołaczkowska E. Metaloproteinaza 9 jako szczególny przedstawiciel metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej: rola w napływie i apoptozie neutrofilii w trakcie reakcji zapalnej. *Post BiolKomórki.* 2010; 37: 471–499.
- Witkiewicz W, Gnus J, Hauzer W, et al. Charakterystyka właściwości biomechanicznych ścian aorty brzusznej. *Acta Angiol.* 2007; 13: 122–129.
- Kowalewski R, Panek B, Pałka J, et al. Ocena wybranych czynników wpływających na metabolizm kolagenu w ścianie tętniaka aorty brzusznej. *Acta Angiol.* 2007; 13: 56–64.
- Triggle CR, Samuel SM, Ravishankar S, et al. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90(6): 713–738, doi: 10.1139/y2012-073, indexed in Pubmed: 22625870.

10. Fic P, Zakrocka I, Kurzepa J, et al. Matrix metalloproteinases and atherosclerosis. *Postepy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 16–27, doi: [10.5604/17322693.931536](https://doi.org/10.5604/17322693.931536).
11. Trojanek BJ. Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej tkankowych inhibitorów metaloproteinaz w nadciśnieniu tętniczym. Patogeneza nadciśnienia a problem otyłości. *Post Bioch.* 2015; 61: 356–358.
12. Qin Y, Cao Xu, Yang Y, et al. Cysteine protease cathepsins and matrix metalloproteinases in the development of abdominal aortic aneurysms. *Future Cardiol.* 2013; 9(1): 89–103, doi: [10.2217/fca.12.71](https://doi.org/10.2217/fca.12.71), indexed in Pubmed: [23259477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23259477/).
13. Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 247–254, doi: [10.1016/j.matbio.2015.03.005](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.005), indexed in Pubmed: [25805621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25805621/).
14. Dziankowska-Ba, Waszczykowska E, Żebrowska A. Udział metaloproteinaz i ich inhibitorów w patomechanizmie wybranych chorób skóry. *Alergia Astma Immunologia.* 2004; 9: 71–79.
15. Kuna J, Kuna A, Dziedzic M, et al. Rola metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w mechanizmach uszkodzeń narządów w przebiegu sepsy. *Diagn Lab.* 2015; 51: 131–138.
16. Maegdefessel L, Spin JM, Adam M, et al. Micromanaging abdominal aortic aneurysms. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(7): 14374–14394, doi: [10.3390/ijms140714374](https://doi.org/10.3390/ijms140714374), indexed in Pubmed: [23852016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23852016/).
17. Yin M, Zhang J, Wang Y, et al. Deficient CD4+CD25+ T regulatory cell function in patients with abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(9): 1825–1831, doi: [10.1161/ATVBAHA.109.200303](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200303), indexed in Pubmed: [20448211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20448211/).
18. Siennicka A, Jastrzębska M. Rola homocysteiny w patogenezie tętniaka aorty brzusznej. *Journal of Laboratory Diagnostics.* 2012; 48(4): 413–422.
19. Wong YYE, Golledge J, Flicker L, et al. Plasma total homocysteine is associated with abdominal aortic aneurysm and aortic diameter in older men. *J Vasc Surg.* 2013; 58(2): 364–370, doi: [10.1016/j.jvs.2013.01.046](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.01.046), indexed in Pubmed: [23643559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643559/).
20. Costantino TG, Bruno EC, Handly N, et al. Accuracy of emergency medicine ultrasound in the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *J Emerg Med.* 2005; 29(4): 455–460, doi: [10.1016/j.jemermed.2005.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.02.016), indexed in Pubmed: [16243207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243207/).
21. Xu S, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: still alive. *Can J Cardiol.* 2006; 22(11): 947–951, indexed in Pubmed: [16971980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16971980/).
22. Czyżewska-Bu, Żuk N, Bałasz S, et al. Ocena stężenia osteopontyny i osteoprotegryny u chorych z tętniakiem aorty brzusznej. *Przegl Lek.* 2013; 70: 102–105.
23. Wang SK, Green LA, Gutwein AR, et al. Osteopontin may be a driver of abdominal aortic aneurysm formation. *J Vasc Surg.* 2018; 68(6S): 22S–29S, doi: [10.1016/j.jvs.2017.10.068](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.068), indexed in Pubmed: [29402664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402664/).
24. Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med.* 2000; 192(4): 463–474, doi: [10.1084/jem.192.4.463](https://doi.org/10.1084/jem.192.4.463), indexed in Pubmed: [10952716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952716/).
25. Moran CS, McCann M, Karan M, et al. Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. *Circulation.* 2005; 111(23): 3119–3125, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.104.464727](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.104.464727), indexed in Pubmed: [15939823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939823/).
26. Golledge J, Muller J, Shephard N, et al. Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(3): 655–660, doi: [10.1161/01.ATV.0000255560.49503.4e](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000255560.49503.4e), indexed in Pubmed: [17170369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17170369/).
27. Norman PE, Davis TME, Le MT, et al. Matrix biology of abdominal aortic aneurysms in diabetes: mechanisms underlying the negative association. *Connect Tissue Res.* 2007; 48(3): 125–131, doi: [10.1080/03008200701331524](https://doi.org/10.1080/03008200701331524), indexed in Pubmed: [17522995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17522995/).
28. Li T, Jiang Bo, Li X, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 is a valuable biomarker for identification of abdominal and thoracic aortic aneurysm: a case-control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 202, doi: [10.1186/s12872-018-0931-0](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0931-0), indexed in Pubmed: [30373522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373522/).
29. Wang Yi, Tang C, Qin Y. Cathepsins: a new culprit behind abdominal aortic aneurysm. *Regen Med Res.* 2013; 1(1): 5, doi: [10.1186/2050-490X-1-5](https://doi.org/10.1186/2050-490X-1-5), indexed in Pubmed: [25984324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984324/).
30. Shi GP, Dolganov GM. Comprehensive transcriptome of proteases and protease inhibitors in vascular cells. *Stroke.* 2006; 37(2): 537–541, doi: [10.1161/01.STR.0000198816.62266.e9](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000198816.62266.e9), indexed in Pubmed: [16373647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16373647/).
31. Klaus V, Schmies F, Reeps C, et al. Cathepsin S is associated with degradation of collagen I in abdominal aortic aneurysm. *Vasa.* 2018; 47(4): 285–293, doi: [10.1024/0301-1526/a000701](https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000701), indexed in Pubmed: [29624112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624112/).
32. Lu H, Rateri DL, Bruemmer D, et al. Novel mechanisms of abdominal aortic aneurysms. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14(5): 402–412, doi: [10.1007/s11883-012-0271-y](https://doi.org/10.1007/s11883-012-0271-y), indexed in Pubmed: [22833280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22833280/).
33. Morris DR, Biros E, Cronin O, et al. The association of genetic variants of matrix metalloproteinases with abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014; 100(4): 295–302, doi: [10.1136/heartjnl-2013-304129](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304129), indexed in Pubmed: [23813847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813847/).
34. Jones GT, Bown MJ, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant associated with sortilin-1 (SORT1) on 1p13.3 is independently associated with abdominal aortic aneurysm. *Hum Mol Genet.* 2013; 22(14): 2941–2947, doi: [10.1093/hmg/ddt141](https://doi.org/10.1093/hmg/ddt141), indexed in Pubmed: [23535823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23535823/).
35. Biros E, Norman PE, Jones GT, et al. Meta-analysis of the association between single nucleotide polymorphisms in TGF- receptor genes and abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 218–223, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.105](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.105), indexed in Pubmed: [21855067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21855067/).
36. Gretarsdottir S, Baas AF, Thorleifsson G, et al. Genome-wide association study identifies a sequence variant within the DAB2IP gene conferring susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2010; 42(8): 692–697, doi: [10.1038/ng.622](https://doi.org/10.1038/ng.622), indexed in Pubmed: [20622881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622881/).
37. Elmore JR, Obmann MA, Kuivaniemi H, et al. Identification of a genetic variant associated with abdominal aortic aneurysms on chromosome 3p12.3 by genome wide association. *J Vasc Surg.* 2009; 49(6): 1525–1531, doi: [10.1016/j.jvs.2009.01.041](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.01.041), indexed in Pubmed: [19497516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497516/).
38. Galora S, Saracini C, Pratesi G, et al. Association of rs1466535 LRP1 but not rs3019885 SLC30A8 and rs6674171 TDRD10 gene polymorphisms with abdominal aortic aneurysm in Italian patients. *J Vasc Surg.* 2015; 61(3): 787–792, doi: [10.1016/j.jvs.2013.10.090](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.090), indexed in Pubmed: [24423473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24423473/).
39. Toghiani BJ, Saratzis A, Harrison SC, et al. The potential role of DNA methylation in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2015; 241(1): 121–129, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.001), indexed in Pubmed: [25974102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974102/).
40. Gäbel G, Northoff BH, Weinzierl I, et al. Molecular Fingerprint for Terminal Abdominal Aortic Aneurysm Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12), doi: [10.1161/JAHA.117.006798](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006798), indexed in Pubmed: [29191809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191809/).

# O kłopotach z rozpoznawaniem rytmu serca w zapisie EKG, część 2 — jak szukać załamków P?

## About problems with ECG heart rhythm recognition, part 2: how to identify P waves?

**Rafał Baranowski**

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Rozpoznanie rytmu serca rozpoczynamy od analizy odprowadzeń kończynowych i to, czego szukamy najpierw, to załamki P. W przypadku prawidłowego rytmu zatokowego zwykle nie ma z tym problemu. Tym, co może utrudnić identyfikację załamków P, jest blok przedsionkowo-komorowy I stopnia w zapisie z przyspieszonym rytmem zatokowym. Popatrzymy na pierwszy zapis elektrokardiograficzny (EKG).

Gdybyśmy zaczęli szukać załamków P w odprowadzeniach kończynowych i patrzyli tylko na początkowe ewolucje, to mielibyśmy problem ze stwierdzeniem, czy występują załamki P, czy też nie? Pojedyncze pobudzenie komorowe jest w tym zapisie bardzo pomocne w interpretacji rytmu serca. Jak widać, arytmia może być też pożyteczna dla pacjenta... W przerwie wyrównawczej bardzo łatwo zidentyfikujemy załamki P i ocenimy ich morfologię. Spełniają kryteria załamków zatokowych. Widoczne jest również nieznaczne wydłużenie przewodzenia przedsionkowo-komorowego. W przypadku czynności serca 120/min w takich warunkach czasowych załamki P „zlewają się” z załawkami T (ryc. 1A). Jest to dobrze widoczne w odprowadzeniu II (szczególnie

na powiększonym fragmencie — ryc. 1B). Początkowo może się wydawać, że jest to kształtny załamek T. Jednak po pobudzeniu komorowym zauważymy, że jest to właśnie załamek P. Można oczywiście dyskutować, czy to na pewno tachykardia zatokowa 120/min, częstoskurcz przedsionkowy (lub okołozatokowy) 120/min. Dalszy przebieg kliniczny rozwieje te wątpliwości. W tym przypadku była to tachykardia zatokowa z prozaicznego powodu — pacjentowi skończyły się leki...

Teraz poszukajmy załamków P w zapisie pokazanym na rycinie 2.

Poszukiwanie załamków P tradycyjnie rozpoczynamy od odprowadzeń kończynowych. Tym, co od razu zwraca uwagę, są dość spiczaste, małe załamki T, dodanie w odprowadzeniach II, III, aVF, ale ujemne w odprowadzeniu aVR. Drugi ważny element jaki musimy zauważyć, to początek zespołów QRS na przykład w odprowadzeniach II, III i aVF. Czyżby tu występowały dwa załamki R? Spójrzmy teraz na odprowadzenia V1 i V2 na powiększonym fragmencie. Czy w odprowadzeniu V1 jest zespół rsrS? Porównajmy z odprowadzeniem V2; tu zespół QRS rozpoczyna się 60 ms później (najlepiej to prezentuje druga ewolucja). Te wszystkie załamki r to załamki P częstoskurczu przedsionkowego 180/min — próbują się „chować” w początkowej części QRS.

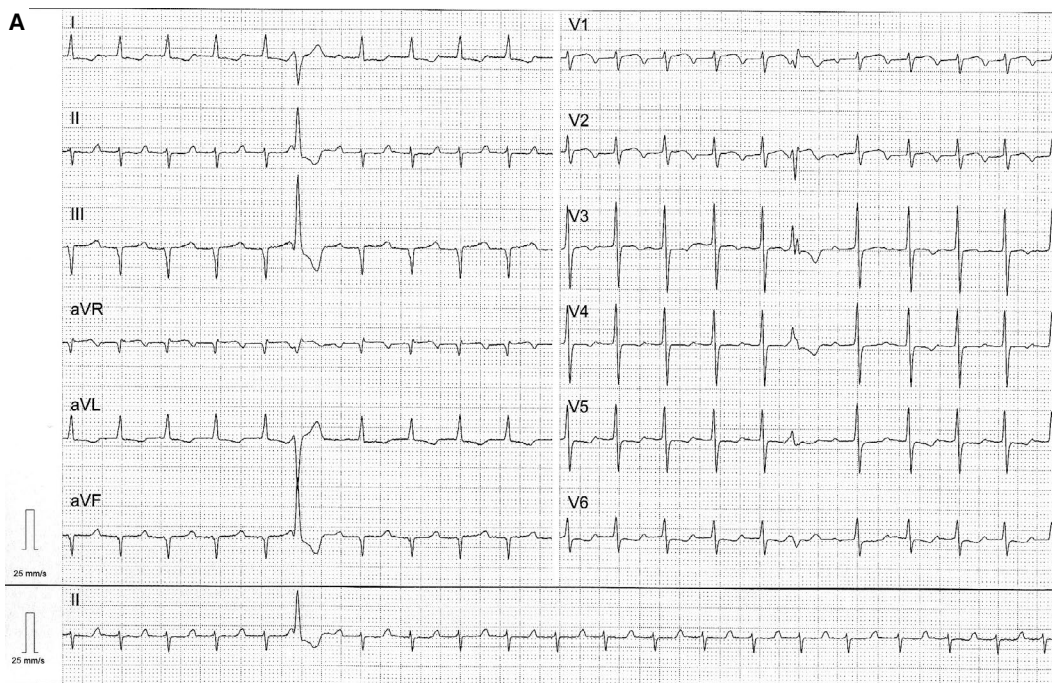
Poszukiwanie załamków P będziemy kontynuowali na zapisach ukazanych na rycinie 3.

Gdzie się znajdują, jakie są i ile jest załamków P? Popatrzymy na odprowadzenie I kończynowe; załamków P nie widać, ale można zauważyć (powiększone ewolu-

### Adres do korespondencji:

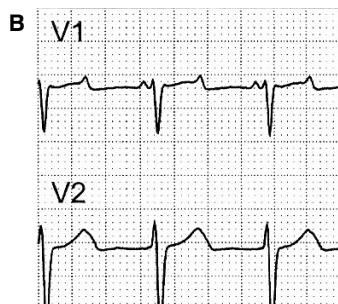
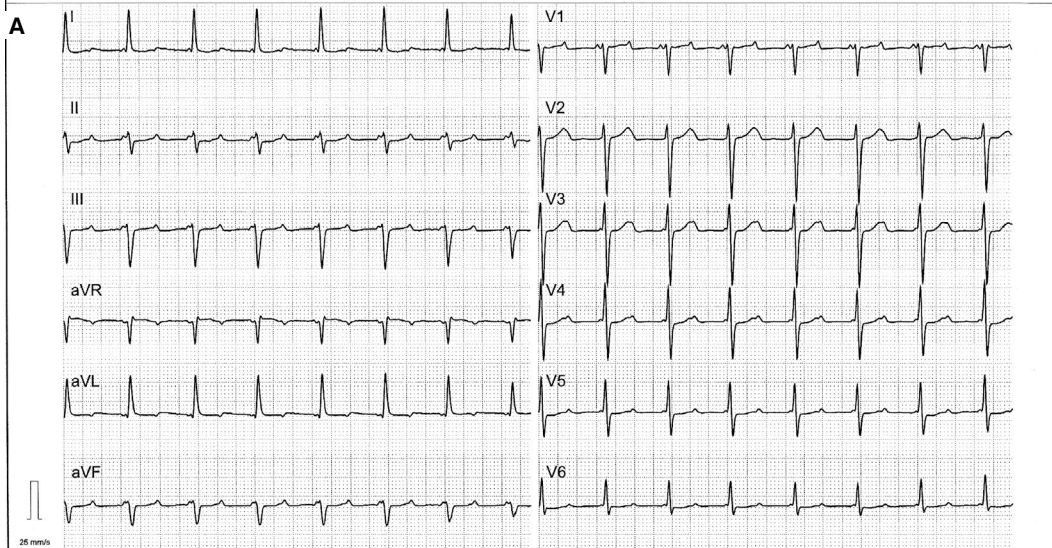
prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski  
Klinika Zaburzeń Rytmu Serca  
Instytut Kardiologii w Warszawie  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel. 22 815 40 14, faks 22 343 45 02  
e-mail: rbaranowski@ikard.pl



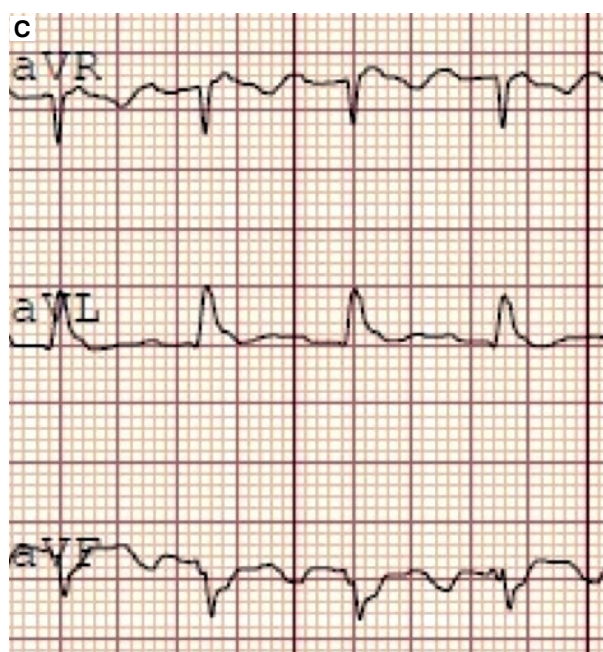
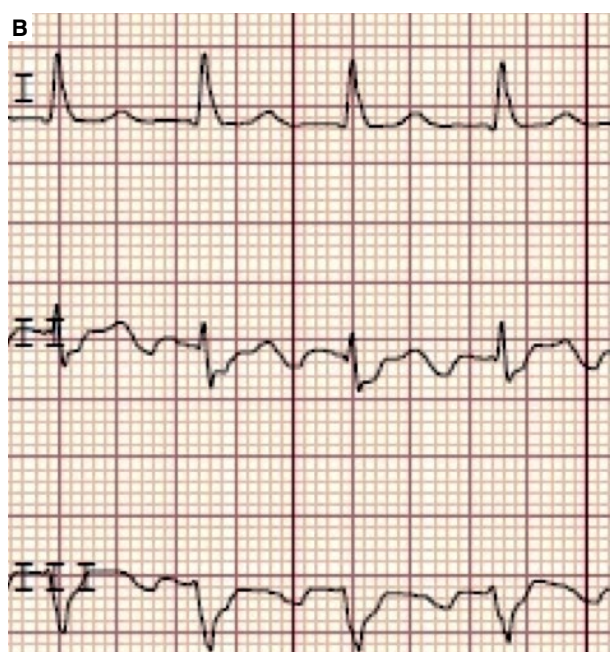
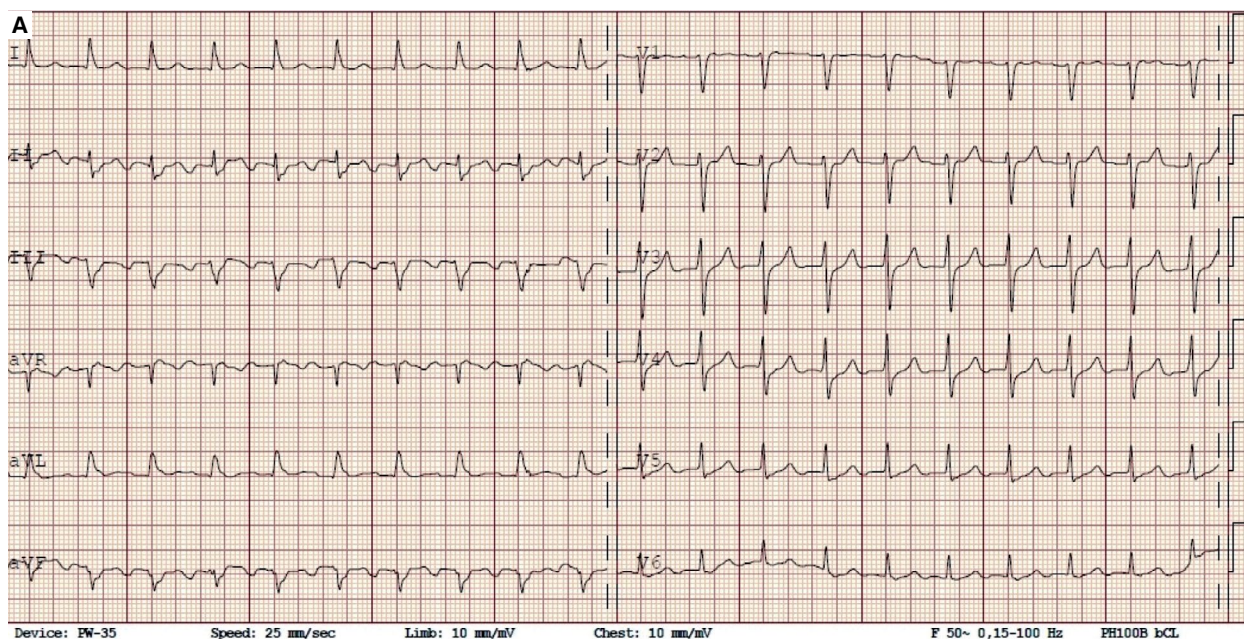


**Rycina 1A.** Tachykardia zatokowa 120/min. Odchylenie osi w lewo. Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia. Cechy martwicy ściany dolnej. Zmiany ST niespecyficzne, do porównania z poprzednim zapisem elektrokardiograficznym. Pojedyncze pobudzenie komorowe; **B.** Powiększony fragment odprowadzenia II

Nazwisko, Imię	Data badania	HR: 89 /min	P / PQ: 90 ms / 104 ms
Zlecenie	Rozrusznik		RR / QRS: 670 ms / 108 ms
ID / PESEL	Technik	P / QRS / T: -120° / -40° / -142°	QT / QTc: 358 ms / 408 ms
Wiek 64 lata	Skierowanie		



**Rycina 2A, B.** Częstoskurcz przedsionkowy 180/min, przewodzony 2:1



Rycina 3A–C. Częstoskurcz przedsionkowy 240/min

cję, że repolaryzacja w drugiej ewolucji kończy się na „grubej” kresce. Natomiast w odprowadzeniach II i III kończy się 60 ms później. Tyle tylko, że tam nie kończą się załamki T, ale załamki P. Czyli są ujemne w odprowadzeniach II i III, zatem nie są pochodzenia zatokowego. Czy załamek P jest tyle samo, co zespołów QRS? Otrzymaliśmy już jeden sygnał ostrzegawczy: w tym zapisie EKG, w którym częstość zespołów QRS wynosi 120/min, występują „niezatokowe” załamki P. Drugi sygnał ostrzegawczy to fakt, że przewodzą się prawdopodob-

nie z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia lub granicznym odstępem PQ. Teraz popatrzymy na zespoły QRS w odprowadzeniach I, II i III. Przeanalizujemy trzecią ewolucję. Załamki R „celują w grubą kreskę”. W odprowadzeniu I koniec zespołu QRS jest widoczny po 60 ms, a w odprowadzeniach II i III — po 120 ms. Skąd ta różnica? Koniec zespołów QRS w odprowadzeniach II i III jest modelowany przez załamek P, który w sposób pozorny wydłuża czas załamek S w tych odprowadzeniach. Podobne pozorne wydłużenie zespołów QRS jest wi-

doczne w innych odprowadzeniach, w których załamki P są dobrze widoczne, na przykład w odprowadzeniach aVR (pseudozałamek r), aVL (zazębienie końcowej części QRS) oraz aVF (pseudoposzerzenie załamka S).

Oczywiście nie omówiliśmy tu wszystkich wariantów „zabawy w chowanego”, jaka niekiedy bywa udziałem załamków P. Chciałem jednak zasygnalizować, na jakie

szczegóły zapisu warto zwracać uwagę, aby dostrzec jak najwięcej — jak posiłkować się w tej analizie różnymi odprowadzeniami. W kolejnym numerze zapraszam do kontynuacji tego wątku.

A może ktoś z Czytelników chciałby pokazać jakieś „podstępnie” schowane załamki P?

Zapraszam: [ekg@ikard.pl](mailto:ekg@ikard.pl)

# Hipoglikemia u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej — przegląd literatury

## Hypoglycaemia in patients undergoing metabolic surgery — a literature review

Katarzyna Szmygel<sup>1</sup>, Michał Hoffmann<sup>1</sup>, Justyna Bigda<sup>2</sup>, Łukasz Kaska<sup>2</sup>, Monika Proczko-Stepaniak<sup>2</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Chirurgia bariatryczna jest obecnie najbardziej skuteczną metodą leczenia otyłości, niezależnie od zastosowanej metody, ponieważ w porównaniu z metodami niechirurgicznymi zapewnia większą redukcję masy ciała oraz kontrolę nad chorobami współtowarzyszącymi, przede wszystkim cukrzycą typu 2. Istotnym powikłaniem zabiegów chirurgii metabolicznej, zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i u osób bez cukrzycy, jest występowanie hipoglikemii — we wczesnej fazie pooperacyjnej najczęściej związanej z tak zwanym zespołem poposiłkowym, później (kilka miesięcy lub lat po operacji) spowodowanej endogennym hiperinsulinizmem (PBSH, hipoglikemia występująca po zabiegach bariatrycznych). Częstość występowania PBSH znacznie się waha, wynosząc 0,1–50%, zależnie od przyjętych kryteriów. Patomechanizm tego zjawiska jest wieloczynnikowy i oparty między innymi na nieadekwatnym wydzielaniu inkretyn, w tym przede wszystkim glukagonopodobnego peptydu typu 1, w odpowiedzi na posiłek, zmodyfikowany metabolizm wątrobowy glukozy czy obniżenie stężenia greliny. W związku z brakiem dokładnej wiedzy na temat patofizjologii tego zjawiska brakuje jednoznacznych algorytmów

leczenia. Niemniej można wyróżnić trzy opcje terapeutyczne: modyfikację diety, farmakoterapię i leczenie chirurgiczne.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 270–277*

**Słowa kluczowe:** hipoglikemia, chirurgia metaboliczna, bariatria

### ABSTRACT

Bariatric surgery is currently the most effective method of obesity treatment, regardless of the method used. Compared to non-surgical methods, it ensures greater weight reduction and better control of comorbidities, especially type 2 diabetes. The complication of bariatric surgery, both with and without type 2 diabetes, is the presence of a significant decrease in blood glucose level — hypoglycaemia. In the early postoperative phase, it is mainly hypoglycaemia associated with the so-called ‘dumping syndrome’. Later (months or years after the surgery), it is mainly caused by endogenous hyperinsulinism (PBSH, post-bariatric surgery hypoglycaemia). The incidence of PBSH varies considerably, from 0.1–50% depending on the adopted criteria. The pathomechanism of this phenomenon is multifactorial and based, among others, on inadequate incretins secretion, in particular glucagon-like

### Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Szmygel  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk  
e-mail: k.szmygel@gumed.edu.pl

peptide 1, in response to a meal, modified hepatic glucose metabolism or reduction in ghrelin concentration. Due to incomplete understanding about the pathophysiology of this phenomenon, there are no treatment algorithms. Nevertheless, three therapeutic options can be distinguished:

diet modification, pharmacotherapy, and surgical treatment.

*Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (4), 270–277*

**Key words:** hypoglycemia, metabolic surgery, bariatric surgery

## WPROWADZENIE

Otyłość, według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) to nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, które może prowadzić do skutków niekorzystnych dla zdrowia [1]. Najważniejszym i najbardziej rozpowszechnionym kryterium otyłości jest podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) większy lub równy  $30 \text{ kg/m}^2$  [2]. Równie ważnym narzędziem definiującym otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszna/centralną, jest obwód pasa w centymetrach — z różnymi punktami odcięcia dla populacji w zależności od regionów świata. Dla Europejczyków kryteria otyłości brzusznej to obwód pasa u kobiet większy lub równy 80 cm, a u mężczyzn większy lub równy 94 cm [2].

Do czynników ryzyka otyłości można zaliczyć czynniki genetyczne, dodatni wywiad rodzinny, nieodpowiednią dietę, brak lub zbyt mały wysiłek fizyczny, siedzący tryb życia, deprivację snu, czynniki socjoekonomiczne i czynniki mikrobiologiczne [2]. Według danych WHO w 2014 roku 1,9 miliarda osób w wieku powyżej 18 lat miało nadwagę, a u ponad 600 milionów rozpoznano otyłość. Liczba osób z nadwagą i otyłością się zwiększa, szczególnie w krajach rozwijających się o wschodzącej gospodarce. Prognozuje się, że w 2030 roku około 38% światowej populacji osób dorosłych będzie miało nadwagę, a u kolejnych 20% zostanie rozpoznana otyłość.

Z otyłością współlistnieje wiele chorób, między innymi cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby układu kostno-stawowego, choroba refluksowa przełyku, zaburzenia płodności, nietrzymanie moczu, zaburzenia psychiczne (przede wszystkim depresja endogenna). Ponadto obserwuje się wzrost zachorowalności na niektóre nowotwory, w tym nowotwór piersi, endometrium czy jelita grubego. Otyłość wpływa rów-

nież negatywnie na jakość życia, a oczekiwana długość życia osób z nadwagą lub otyłością jest o 4–7 lat krótsza [2]. Koszty leczenia otyłości oraz związanych z nią chorób są ogromne [3]. Szacuje się, że na świecie koszty te wynoszą 0,7–2,8% wydatków państw na opiekę zdrowotną. Dlatego tak istotne są skuteczne metody leczenia otyłości i związanych z nią chorób [4]. Sama modyfikacja stylu życia może prowadzić do zmniejszenia masy ciała o 5–10%, jednakże po 3–6 miesiącach u większości osób występuje ponowne zwiększenie masy ciała, a osiągnięta masa u ponad 90% osób jest co najmniej równa masie ciała sprzed interwencji [5].

W porównaniu z metodami niechirurgicznymi chirurgia bariatryczna zapewnia większą redukcję masy ciała, a efekt zmniejszenia masy ciała utrzymuje się co najmniej 15–20 lat [6]. Ponadto operacyjne leczenie otyłości zapewnia kontrolę nad chorobami współtowarzyszącymi, przede wszystkim cukrzycą typu 2. Dlatego chirurgia metaboliczna, niezależnie od zastosowanej metody, jest obecnie najbardziej skuteczną metodą leczenia otyłości [7]. Do zabiegu są kwalifikowani dorośli pacjenci: 1) z BMI większym lub równym  $40 \text{ kg/m}^2$ , 2) z BMI większym lub równym  $35 \text{ kg/m}^2$  i chorobami współlistniejącymi, na przykład cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią. Ponadto Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, *American Diabetes Association*) zaleca rozważenie zabiegu u pacjentów z BMI 30–34  $\text{kg/m}^2$  i źle kontrolowaną cukrzycą typu 2 mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego [8]. Liczba pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii metabolicznej zwiększa się z roku na rok — w 2013 roku na świecie wykonano 468 609 zabiegów [7]. Do najczęściej wykonywanych procedur zalicza się wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y (RYGB, *Roux-en-Y gastric bypass*) oraz rękawową resekcję żołądka (SG, *sleeve gastrectomy*). Zabieg wyłączenia żołądkowego typu Roux-en-Y polega na wytworzeniu zbiornika o objętości 15–20 ml w okolicy podwypustowej

żołądka. Następnie zbiornik ten zespała się z wydzieloną pętlą jelita cienkiego, co pozwala na wyłączenie z pasażu pokarmu 60–100 cm przewodu pokarmowego (pozostała część żołądka, dwunastnicę, początkowy odcinek jelita czczego). Połączenie ominiętego odcinka z przewodem pokarmowym znajduje się około 100 cm od miejsca zespolenia wytworzonego zbiornika z pętlą jelita cienkiego. Z kolei zabieg SG polega na resekcji do 85% powiększonego żołądka. Rezultatem jest zmniejszenie jego objętości do 150 ml.

## CHIRURGIA BARIATRYCZNA A REMISJA CUKRZYCY TYPU 2

Chirurgia metaboliczna przynosi nie tylko poprawę kontroli glikemii u otyłych i nieotyłych chorych na cukrzycę typu 2, ale także całkowitą remisję cukrzycy typu 2 w tej grupie pacjentów. Odsetek osób poddanych operacji bariatrycznej, u których obserwowano remisję cukrzycy typu 2, waha się od 0 do ponad 90% [9]. Według metaanalizy przeprowadzonej przez Buchwald i wsp. [10] poprawa kontroli glikemii lub remisja cukrzycy wystąpiła u 86,6% pacjentów. Z kolei według danych Rao i wsp. [11] 65–93% pacjentów spełniało kryteria remisji, a u Panuzi i wsp. [12] — 27%. Natomiast według najnowszej metaanalizy Rubio-Almanza i wsp. [9] odsetek ten wynosi 43%. Różnice te wynikają przede wszystkim z przyjęcia różnych kryteriów wystąpienia remisji cukrzycy — od kryterium nieprzyjmowania leków przeciwcukrzycowych do kryteriów laboratoryjnych, takich jak podwyższone glikemie na czczo i poposiłkowe, stężenie hemoglobiny glikowanej [13–15]. Obecnie zarówno ADA, jak i Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) określiły kryteria remisji cukrzycy u pacjentów poddanych zabiegom chirurgii metabolicznej. Według ADA częściowa remisja występuje wtedy, gdy glikemia na czczo mieści się w zakresie 100–125 mg/dl i stężenie hemoglobiny glikowanej nie przekracza 6,5%, natomiast całkowita remisja, gdy glikemia na czczo wynosi poniżej 100 mg/dl, a odsetek hemoglobiny glikowanej poniżej 5,6% [16]. Dodatkowo w obu przypadkach musi być również spełnione kryterium czasowe, tj. co najmniej 12 miesięcy bez leczenia przeciwcukrzycowego. Na różnice odsetka remisji cukrzycy typu 2 po zabiegach bariatrycznych wpływa również rodzaj zabiegu, któremu poddano pacjentów. Według Buchwald i wsp. [10] największy odsetek remisji występował u pacjentów poddanych operacji wyłączenia żółciowo-trzustkowego z ominięciem dwunastnicy (95,1%), następnie — odpowiednio — RYGB

(80,3%), SG (79,7%) i założeniu regulowanej opaski żołądkowej (56,7%). Ponadto różnice wyników mogą się wiązać z długością pooperacyjnego okresu obserwacji pacjentów.

Według danych z literatury oraz obserwacji klinicznych remisja lub poprawa kontroli glikemii u otyłych i nieotyłych chorych na cukrzycę typu 2 występuje w ciągu kilku dni do kilku tygodni po operacji bariatrycznej [17–19]. Według badania przeprowadzonego przez Schauer i wsp. [20] u 30% otyłych chorych na cukrzycę typu 2 poddanych zabiegowi RYGB remisja wystąpiła średnio w ciągu 2,8 dnia po zabiegu. Co istotne, u 50% pacjentów poddanych zabiegowi chirurgii metabolicznej efekt ten utrzymuje się ponad 5 lat [21]. U pozostałych następuje nawrót choroby. Mechanizmy remisji cukrzycy u chorych poddanych operacji bariatrycznej nie są do końca poznane, niemniej wydaje się, że nie zależą od zmniejszenia masy ciała. Pod uwagę jest branych kilka hipotez, między innymi: zmiana stężenia i działania hormonów jelitowych (przede wszystkim hormonów osi inkrzynowej, greliny, cholecystokininy, peptydu YY), zmiana stężenia kwasów żółciowych działających w wątrobie poprzez stymulację receptora farnesoidowego X (FXR, *farnesoid X receptor*) oraz TGR5 (*G-protein-coupled bile acid receptor*, Gpbar1) i w ten sposób wpływających na metabolizm glukozy i lipidów [22, 23], zmiana modulacji nerwowej (oś mózg–jelita–wątroba), wzrost stężeń fibroblastycznych czynników wzrostu 19 i 21 (FGF [*fibroblast growth factor*]-19, -21) czy zmiany w mikrobiocie jelitowej. W rezultacie dochodzi do osłabienia insulinooporności oraz zmniejszenia wątrobowej produkcji glukozy. Ponadto następują poprawa funkcji komórek beta wysp trzustkowych, zwiększenie wydzielania insuliny i zwiększenie wykorzystania glukozy. Skutkiem tego, oprócz remisji lub poprawy kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2, jest również występowanie hipoglikemii u pacjentów po zabiegu bariatrycznym. Najczęściej po operacjach RYGB i SG.

## HIPOGLIKEMIA

### Definicja, podział i częstość występowania

Hipoglikemia jest definiowana jako występowanie objawów klinicznych (neurovegetatywnych lub neuroglikopenicznych) z jednocześnie niskim stężeniem glukozy we krwi (w zależności od autora i przyjętych kryteriów stężenie glukozy < 50–70 mg/dl) oraz ustąpieniem objawów po wzroście stężenia glukozy we krwi

(triada Whipple'a). Objawy neurovegetatywne pojawiają się przy glikemii poniżej 60 mg/dl i zalicza się do nich między innymi: niepokój, drażliwość, nerwowość, osłabienie, wzmożoną potliwość, poszerzenie źrenic, bledność powłok. Natomiast do objawów neuroglikopenicznych, które pojawiają się przy stężeniu glukozy we krwi poniżej 50 mg/dl, zalicza się: zaburzenia orientacji, mowy i koordynacji ruchów, splątanie, trudności kojarzenia i myślenia, drgawki, śpiączkę.

Hipoglikemia występująca we wczesnej fazie po zabiegu (do roku) jest związana z tak zwanym zespołem poposiłkowym. Jest on skutkiem zbyt szybkiego przechodzenia hiperosmolalnej treści żołądkowej do jelita cienkiego. Objawy, takie jak: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, osłabienie, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego krwi, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, typowo pojawiają się kilkanaście, kilkadziesiąt minut po posiłku, zwłaszcza bogatym w węglowodany proste (tzw. wczesny zespół poposiłkowy). W późniejszym okresie, 1–3 godzin po posiłku, występuje hipoglikemia (tzw. późny zespół poposiłkowy). Jest ona rezultatem szybkiego i nieadekwatnego wzrostu stężenia insuliny w odpowiedzi na wzrost glikemii związany z szybkim wchłanianiem węglowodanów prostych w początkowym odcinku jelita cienkiego. Skuteczną metodą leczenia w tym wypadku jest modyfikacja diety, polegająca przede wszystkim stosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym.

Hipoglikemia (PBSH) spowodowana endogennym hiperinsulinizmem ujawnia się z kolei po kilku miesiącach lub latach po operacji bariatrycznej, najczęściej po wyłączeniu żołądkowym typu *Roux-en-Y* — według danych z literatury czas ten wynosi od 1 do 5 lat. Dane dotyczące częstości występowania PBSH są sprzeczne. Według Marsk i wsp. [24] oraz Kellogg i wsp. [25] częstość występowania ciężkiej hipoglikemii z objawami neurologicznymi u pacjentów po operacjach bariatrycznych wynosiła odpowiednio mniej niż 0,2% i 0,36%. Również według amerykańskiego badania na podstawie danych z bazy BOLD częstość występowania ciężkich hipoglikemii po RYGB była niższa niż 0,1% [26]. Badania te nie były jednak w pełni reprezentatywne: do badania Marsk i wsp. [24] włączono wyłącznie pacjentów z ciężką hipoglikemią, z kolei badanie Kellogg i wsp. [25] było jednoosrodkowe, a baza BOLD zawierała przypadki hipoglikemii samodzielnie zgłaszanych przez pacjenta bez obiektywizacji w badaniach laboratoryjnych. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w innych badaniach wynosiła 11,6% [27]. Z kolei częstość występowania łagodnej

i umiarkowanej hipoglikemii jest znacznie wyższa — bezobjawowa hipoglikemia może dotyczyć 30–50% pacjentów po operacjach bariatrycznych [27, 28].

Kryteria rozpoznania PBSH również nie są ściśle określone, co ma wpływ na opisywane powyżej różnice w częstości występowania tego zjawiska. Hipoglikemia występująca po zabiegach bariatrycznych definiowana jest jako: 1) występowanie objawów klinicznych z jednocześnie niskim stężeniem glukozy we krwi (zależnie od autorów < 50–55 mg/l) oraz ustąpieniem objawów po wzroście stężenia glukozy we krwi (triada Whipple'a) [29], 2) występowanie poposiłkowej hipoglikemii z towarzyszącymi objawami neuroglikopenicznymi co najmniej rok po operacji [25], 3) wystąpienie objawów hipoglikemii po mieszanym posiłku bogatym w węglowodany i brak wystąpienia objawów po mieszanym posiłku z niską zawartością węglowodanów [25].

W związku z brakiem precyzyjnej definicji również metody diagnostyczne nie są ściśle zdefiniowane. W przeszłości głównym testem stosowanym do rozpoznania PBSH był doustny test obciążenia glukozą (z różnym stosowanym obciążeniem: 30–100 g glukozy). Obecnie nie jest już jednak rekomendowany z kilku względów. Po pierwsze zaobserwowano, że u 10% zdrowych osób wynik testu jest dodatni [30], a więc u pacjentów pobariatrycznych mogłoby to również utrudniać właściwą interpretację badania. Ponadto duży ładunek hiperosmolalny może powodować objawy zespołu poposiłkowego, które mogą być mylone z objawami PBSH [31]. Do innych aktualnie stosowanych metod zalicza się stosowanie testów z mieszanym białkowo-tłuszczowo-węglowodanowym posiłkiem — niestety tu również brakuje standaryzacji. Od niedawna w diagnostyce PBSH stosowane są również ciągłe systemy monitorowania glikemii (CGMS), dające możliwość pełnego wglądu w glikemie danego pacjenta. Jednakże metoda ta również ma swoje ograniczenia — stężenie glukozy jest mierzone w tkance podskórnej, a nie we krwi. Dokładność urządzenia w określaniu wartości glukozy we krwi w czasie hipoglikemii jest niska [32, 33] — dokładność może być uzyskana zaledwie w 60–73% próbek w zakresie glikemii 40–80 mg/dl [21, 22]. Ponadto urządzenia te mają dość wysoką cenę. Oczywiście idealną metodą diagnostyczną PBSH byłby pomiar stężeń glukozy i insuliny we krwi żyłnej w momencie wystąpienia objawów sugerujących spadek glikemii [34], jednak w zdecydowanej większości przypadków jest to po prostu niemożliwe.

W trakcie diagnostyki PBSH należy pamiętać również o innych możliwych przyczynach hipoglikemii i w związku z tym przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki różnicowej.

### Mechanizm powstawania

Od momentu opisanego przez Service i wsp. w 2005 roku [35] serii 6 przypadków hiperinsulinemicznej hipoglikemii spowodowanej przerostem komórek beta wysp trzustkowych w przebiegu nesidoblastozy powstało wiele koncepcji patofizjologicznego mechanizmu występowania hipoglikemii u pacjentów poddanych zabiegom chirurgii metabolicznej. Sugerowany wówczas przez autorów związek hipoglikemii ze zwiększoną masą komórek beta wysp trzustkowych nie został potwierdzony w innych badaniach.

Obecnie do najbardziej aktualnych teorii powstawania PBSH należy teoria dotycząca nieadekwatnego wydzielania inkretyn, w szczególności glukozozależnego peptydu insulinotropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) i glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), w odpowiedzi na posiłek. Potwierdzono to między innymi w badaniu Goldfine i wsp. [36]. Szybki pasaż składników pokarmowych przez zmieniony operacyjnie przewód pokarmowy powoduje szybki wzrost stężenia glukozy we krwi. Wykazali to Salehi i wsp. [37], wykorzystując w swoich badaniach nad wchłanianiem glukozy u pacjentów po operacjach bariatrycznych znakowaną glukozę. Ten szybki wzrost glikemii w konsekwencji stymuluje komórki L jelita cienkiego do nadmiernego wydzielania GLP-1 [36, 38, 39]. Poprzez łączenie się z receptorami na komórkach beta wysp trzustkowych GLP-1 stymuluje trzustkę do produkcji zbyt dużej ilości insuliny (przełamując? glukozozależny efekt działania inkrety), a poprzez łączenie się z komórkami alfa — hamuje uwalnianie glukagonu [36]. Prowadzi to w rezultacie do spadku stężenia glukozy we krwi. Tę istotną rolę GLP-1 w mechanizmie powstawania PBSH u pacjentów poddanych chirurgii metabolicznej potwierdzili Salehi i wsp. [37] — chorzy z objawami i bez objawów hipoglikemii zostali poddani testowi z mieszanym białkowo-tłuszczowo-węglowodanowym posiłkiem, jednocześnie zastosowano ciągły wlew soli fizjologicznej albo antagonisty receptora GLP-1 (*exendin-9*). Zablokowanie receptorów GLP-1 przez ich antagonistę (*exendin-9*) spowodowało ustąpienie objawów hipoglikemii oraz wyrównanie wartości glukozy we krwi. Jednak w innym badaniu Abrahamsson i wsp. [40] opisali

5 przypadków ustąpienia hipoglikemii po stosowaniu liraglutynu — analogu GLP-1. Zatem rola inrektyń jest niewątpliwie istotna w mechanizmie powstawania PBSH, niemniej ciągle nie jest ona jednoznacznie wyjaśniona.

Przyczynami wystąpienia u pacjentów po operacjach bariatrycznym PBSH mogą być również zmniejszone stężenie greliny [41], zmodyfikowany metabolizm wątrobowy glukozy, zaburzenia mikrobioty jelitowej czy stężenia kwasów tłuszczowych [42, 43]. Podsumowując, mechanizm PBSH jest złożony i wieloczynnikowy. Konieczne jest zatem prowadzenie dalszych badań nad poznaniem przyczyn występowania tego zjawiska.

### Leczenie

W związku z brakiem jasno określonych kryteriów rozpoznania PBSH oraz brakiem dokładnej wiedzy na temat patofizjologii tego zjawiska brakuje jednoznacznych algorytmów leczenia PBSH. Niemniej, opierając się na dotychczas przeprowadzonych badaniach (będących raczej opisami przypadków niż dużymi randomizowanymi badaniami), można wyróżnić 3 opcje terapeutyczne: 1) modyfikację diety, 2) leczenie farmakologiczne, 3) leczenie chirurgiczne.

#### Modyfikacja diety

Pierwszym krokiem w leczeniu PBSH jest modyfikacja diety, która polega przede wszystkim na ograniczeniu przyjmowanych węglowodanów prostych, na spożywaniu produktów o niskim indeksie glikemicznym, bogatych w błonnik, na spożywaniu produktów węglowodanowych razem z produktami tłuszczowo-białkowymi. Ponadto sugeruje się jedzenie 5–6 mniejszych posiłków dziennie oraz opóźnienie przyjmowania płynów o około 30 minut w stosunku do posiłków stałych. Niektórzy rekomendują również leżenie przez około 30 minut po posiłku.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach między innymi przez Kellog i wsp. [25], Meijeren i wsp. [44] czy Bentle i wsp. [45] udowodniono, że stosowanie diety z ograniczeniem, a nawet wykluczeniem węglowodanów powodowało zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii w grupie pacjentów pobariatrycznych z PBSH. Niemniej jednak utrzymanie tak restrykcyjnej diety jest trudne.

#### Farmakoterapia

Kolejną opcją terapeutyczną jest leczenie farmakologiczne. Dotychczas w leczeniu PBSH stosowano akarbozę



w dawkach 25–100 mg 3 razy dziennie. Jako inhibitor alfa-glikozydazy akarboza powoduje wolniejsze wchłanianie węglowodanów w przewodzie pokarmowym, a tym samym spowalnia poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi. Ponadto, jak udowodnili Valderas i wsp. [46], redukuje również wydzielanie insuliny i GLP-1. Jednak nie u wszystkich pacjentów lek jest skuteczny, a dodatkowo występują niepożądane objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak wzdęcia, biegunki.

W kilku przypadkach PBSH opisano również terapię antagonistą wapnia — werapamillem stosowanym między innymi w leczeniu guza insulinowego. Niemniej wyniki badań są niespójne [47, 48], a często występujące działania niepożądane (spadek ciśnienia tętniczego, obrzęki kończyn dolnych) stanowią istotne ograniczenie w powszechnym użyciu tego leku.

Terapia analogami somatostatyny (oktreotydem, pasyreotydem, lanreotydem), powszechnie stosowana w leczeniu guzów neuroendokrynych, zwalniająca pasaż pokarmu w przewodzie pokarmowym i zmniejszająca wydzielanie insuliny oraz GLP-1, była opisana w kilku artykułach w leczeniu PBSH. Myint i wsp. [49] w swoim badaniu opisali długoterminowe (4 lata) ustąpienie hipoglikemii przy terapii lanreotydem. Jednak również terapia analogami somatostatyny ma swoje ograniczenia — wysokie koszty, poddawanie pacjentów comiesięcznym głębokim iniekcjom domięśniowym, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony leku, takich jak: biegunki, wydłużenie odstępu QT, kamica pęcherzyka żółciowego.

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu PBSH jest diazoksyd, który poprzez blokowanie ATP-zależnego kanału potasowego w komórkach beta trzustki zmniejsza wydzielanie insuliny [50, 51]. Jednak ze względu na działania niepożądane (spadek ciśnienia tętniczego, bóle głowy, retencja płynów, obrzęki kończyn dolnych) jego wykorzystanie również jest ograniczone.

Abrahamsson i wsp. [40] opisali ponadto zastosowanie analogu GLP-1 (liraglutynu) w 5 przypadkach PBSH.

Trwają badania kliniczne nad kolejnymi metodami i lekami, które można by zastosować w leczeniu PBSH. Należą do nich między innymi *exendin-9* — antagonistą GLP-1, XOMA 358 — ludzkie monoklonalne przeciwciało czy zastosowanie podskórnego wlewu glukagonu.

### Leczenie chirurgiczne

Obecnie do najczęściej stosowanych opcji leczenia PBSH zalicza się: 1) wykonanie gastrostomii do pozosta-

łej części żołądka, 2) odwrócenie zabiegu. Początkowo stosowana częściowa lub całkowita pankreatektomia nie jest już zalecana.

### PODSUMOWANIE

Hipoglikemia u pacjentów poddawanych chirurgii metabolicznej jest istotnym powikłaniem operacji. W związku ze wzrostem liczby wykonywanych zabiegów liczba pacjentów z PBSH będzie większa, dlatego tak istotne są dalsze badania nad patofizjologicznymi mechanizmami powstawania tego zjawiska oraz poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894(i–xii): 1–253, indexed in Pubmed: [11234459](#).
2. Hruby A, Hu F. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2014; 33(7): 673–689, doi: [10.1007/s40273-014-0243-x](#), indexed in Pubmed: [25471927](#).
3. Cawley J, Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J Health Econ*. 2012; 31(1): 219–230.
4. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011; 12(2): 131–141, doi: [10.1111/j.1467-789x.2009.00712.x](#), indexed in Pubmed: [20122135](#).
5. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107(10): 1755–1767, doi: [10.1016/j.jada.2007.07.017](#), indexed in Pubmed: [17904936](#).
6. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013; 273(3): 219–234, doi: [10.1111/joim.12012](#), indexed in Pubmed: [23163728](#).
7. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, doi: [10.1002/14651858.cd003641.pub4](#), indexed in Pubmed: [25105982](#).
8. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017; 9(4): 320–324, doi: [10.1111/1753-0407.12524](#), indexed in Pubmed: [28070960](#).
9. Rubio-Almanza M, Hervás-Marín D, Cámara-Gómez R, et al. Does metabolic surgery lead to diabetes remission in patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>? a meta-analysis. *Obes Surg*. 2019; 29(4): 1105–1116, doi: [10.1007/s11695-018-03654-x](#), indexed in Pubmed: [30604080](#).
10. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; 122(3): 248–256.e5, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.041](#), indexed in Pubmed: [19272486](#).
11. Rao WS, Shan CX, Zhang W, et al. A meta-analysis of short-term outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus and BMI ≤35 kg/m<sup>2</sup> undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *World J Surg*. 2014; 39(1): 223–230, doi: [10.1007/s00268-014-2751-4](#), indexed in Pubmed: [25159119](#).
12. Panunzi S, Gaetano ADe, Carnicelli A, et al. Predictors of remission of diabetes mellitus in severely obese individuals

- undergoing bariatric surgery. *Ann Surg.* 2015; 261(3): 459–467, doi: [10.1097/sla.0000000000000863](https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000863), indexed in Pubmed: [25361217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25361217/).
13. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24–29 BMI patients with one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp.* 2012; 27(2): 623–631, doi: [10.1590/S0212-16112012000200041](https://doi.org/10.1590/S0212-16112012000200041), indexed in Pubmed: [22732993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22732993/).
  14. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(7): 545–552, doi: [10.1016/s2213-8587\(14\)70066-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70066-x), indexed in Pubmed: [24731535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731535/).
  15. Cui JF, Chen T, Shi L, et al. Gastric bypass surgery in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year follow-up of 58 cases in Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(3): 4393–4398, indexed in Pubmed: [26064359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26064359/).
  16. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009; 32(11): 2133–2135, doi: [10.2337/dc09-9036](https://doi.org/10.2337/dc09-9036), indexed in Pubmed: [19875608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19875608/).
  17. Pories WJ, Mehaffey JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *Surg Clin North Am.* 2011; 91(4): 821–836, doi: [10.1016/j.suc.2011.04.008](https://doi.org/10.1016/j.suc.2011.04.008), indexed in Pubmed: [21787970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21787970/).
  18. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Editors' Expert Forum. *Diabetes Care.* 2015; 38(8): 1567–1582, doi: [10.2337/dc15-1081](https://doi.org/10.2337/dc15-1081), indexed in Pubmed: [26421334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421334/).
  19. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2011; 12(5): e257–e272, doi: [10.1111/j.1467-789x.2010.00802.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2010.00802.x), indexed in Pubmed: [20880129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20880129/).
  20. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 467–484, doi: [10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b), indexed in Pubmed: [14530719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530719/).
  21. Mingrone G, Panunzi S, Gaetano ADe, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2015; 386(9997): 964–973, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)00075-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00075-6), indexed in Pubmed: [26369473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369473/).
  22. Prawitt J, Abdelkarim M, Stroeve JHM, et al. Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes.* 2011; 60(7): 1861–1871, doi: [10.2337/db11-0030](https://doi.org/10.2337/db11-0030), indexed in Pubmed: [21593203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21593203/).
  23. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009; 10(3): 167–177, doi: [10.1016/j.cmet.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001), indexed in Pubmed: [19723493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723493/).
  24. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. Nationwide cohort study of post-gastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986–2006 in Sweden. *Diabetologia.* 2010; 53(11): 2307–2311, doi: [10.1007/s00125-010-1798-5](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1798-5), indexed in Pubmed: [20495972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20495972/).
  25. Kellogg TA, Bantle J, Leslie D, et al. Postgastric bypass hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: characterization and response to a modified diet. *Surg Obes Relat Dis.* 2008; 4(4): 492–499, doi: [10.1016/j.soard.2008.05.005](https://doi.org/10.1016/j.soard.2008.05.005), indexed in Pubmed: [18656831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18656831/).
  26. Sarwar H, Chapman W, Pender J, et al. Hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: the BOLD experience. *Obes Surg.* 2014; 24(7): 1120–1124, doi: [10.1007/s11695-014-1260-8](https://doi.org/10.1007/s11695-014-1260-8), indexed in Pubmed: [24737312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737312/).
  27. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity.* 2015; 23(5): 1079–1084, doi: [10.1002/oby.21042](https://doi.org/10.1002/oby.21042), indexed in Pubmed: [25866150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866150/).
  28. Papamargaritis D, Koukoulis G, Sioka E, et al. Dumping symptoms and incidence of hypoglycaemia after provocation test at 6 and 12 months after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2012; 22(10): 1600–1606, doi: [10.1007/s11695-012-0711-3](https://doi.org/10.1007/s11695-012-0711-3), indexed in Pubmed: [22773085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773085/).
  29. Vella A, Service F. Incretin hypersecretion in post-gastric bypass hypoglycemia — primary problem or red herring? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4563–4565, doi: [10.1210/jc.2007-2260](https://doi.org/10.1210/jc.2007-2260), indexed in Pubmed: [18056781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18056781/).
  30. Lev-Ran A, Anderson RW. The diagnosis of postprandial hypoglycemia. *Diabetes.* 1981; 30(12): 996–999, doi: [10.2337/diab.30.12.996](https://doi.org/10.2337/diab.30.12.996), indexed in Pubmed: [7308588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7308588/).
  31. Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6(10): 583–590, doi: [10.1038/nrgastro.2009.148](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.148), indexed in Pubmed: [9724252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9724252/).
  32. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care.* 2000; 23(8): 1143–1148, doi: [10.2337/diacare.23.8.1143](https://doi.org/10.2337/diacare.23.8.1143), indexed in Pubmed: [10937512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10937512/).
  33. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care.* 1987; 10(5): 622–628, doi: [10.2337/diacare.10.5.622](https://doi.org/10.2337/diacare.10.5.622), indexed in Pubmed: [3677983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3677983/).
  34. Vilarrasa N, Goday A, Rubio M, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery: diagnosis and management experience from a Spanish Multicenter Registry. *Obes Facts.* 2016; 9(1): 41–51, doi: [10.1159/000442764](https://doi.org/10.1159/000442764), indexed in Pubmed: [26901345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901345/).
  35. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353(3): 249–254, doi: [10.1056/nejmoa043690](https://doi.org/10.1056/nejmoa043690), indexed in Pubmed: [16034010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034010/).
  36. Goldfine AB, Mun EC, Devine E, et al. Patients with neuroglycopenia after gastric bypass surgery have exaggerated incretin and insulin secretory responses to a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4678–4685, doi: [10.1210/jc.2007-0918](https://doi.org/10.1210/jc.2007-0918), indexed in Pubmed: [17895322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17895322/).
  37. Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio D. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology.* 2014; 146(3): 669–680.e2, doi: [10.1053/j.gastro.2013.11.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.044), indexed in Pubmed: [24315990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315990/).
  38. Rabiee A, Magruder J, Salas-Carrillo R, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: unraveling the role of gut hormonal and pancreatic endocrine dysfunction. *J Surg Res.* 2011; 167(2): 199–205, doi: [10.1016/j.jss.2010.09.047](https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.09.047), indexed in Pubmed: [21414635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414635/).
  39. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes.* 2011; 60(9): 2308–2314, doi: [10.2337/db11-0203](https://doi.org/10.2337/db11-0203), indexed in Pubmed: [21868791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868791/).
  40. Abrahamsson N, Engström B, Sundbom M, et al. GLP1 analogs as treatment of postprandial hypoglycemia following gastric bypass surgery: a potential new indication? *Eur J Endocrinol.* 2013; 169(6): 885–889, doi: [10.1530/eje-13-0504](https://doi.org/10.1530/eje-13-0504), indexed in Pubmed: [24086087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086087/).
  41. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002; 346(21): 1623–1630, doi: [10.1056/nejmoa012908](https://doi.org/10.1056/nejmoa012908), indexed in Pubmed: [12023994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023994/).
  42. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013; 5(178): 178ra41, doi: [10.1126/scitranslmed.3005687](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005687), indexed in Pubmed: [23536013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536013/).
  43. Patti ME, Houten S, Bianco A, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring).* 2009; 17(9): 1671–1677, doi: [10.1038/oby.2009.102](https://doi.org/10.1038/oby.2009.102), indexed in Pubmed: [19360006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19360006/).

44. van Meijeren J, Timmer I, Brandts H, et al. Evaluation of carbohydrate restriction as primary treatment for post-gastric bypass hypoglycemia. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13(3): 404–410, doi: 10.1016/j.soard.2016.11.004, indexed in Pubmed: 10.1016/j.soard.2016.11.004.
45. Bantle JP, Ikramuddin S, Kellogg T, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia developing late after gastric bypass. *Obes Surg.* 2007; 17(5): 592–594, doi: 10.1007/s11695-007-9102-6.
46. Valderas JP, Ahuad J, Rubio L, et al. Acarbose improves hypoglycaemia following gastric bypass surgery without increasing glucagon-like peptide 1 levels. *Obes Surg.* 2011; 22(4): 582–586, doi: 10.1007/s11695-011-0581-0, indexed in Pubmed: 22161170.
47. Moreira RO, Moreira RBM, Machado NAM, et al. Post-prandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg.* 2008; 18(12): 1618–1621, doi: 10.1007/s11695-008-9569-9, indexed in Pubmed: 18566871.
48. Semple CG, Thomson JA, Beastall GH, et al. Oral verapamil does not affect glucose tolerance in non-diabetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 15(5): 570–571, doi: 10.1111/j.1365-2125.1983.tb02094.x, indexed in Pubmed: 6860534.
49. Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, et al. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(5): 951–955, doi: 10.1530/eje-11-1065, indexed in Pubmed: 22408121.
50. Spanakis E, Gagnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg.* 2009; 19(9): 1333–1334, doi: 10.1007/s11695-009-9888-5, indexed in Pubmed: 19551453.
51. Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes M. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(1): e18–e19, doi: 10.1016/j.soard.2011.05.010, indexed in Pubmed: 21723202.

# Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2020



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

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

**[www.kardio.viamedica.pl](http://www.kardio.viamedica.pl)**



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

ORGANIZATOR



XII Konferencja

# Choroby Serca i Naczyń

Gdańsk, 3–5 grudnia 2020 roku

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



XI Zimowe Spotkanie Sekcji  
Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej  
Polskiego Towarzystwa  
Kardiologicznego



ORGANIZATOR



PATRONAT  
MEDIALNY

tvmed



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:  
[www.chorobyserca.viamedica.pl](http://www.chorobyserca.viamedica.pl)



19-0367.001.011

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



# XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Gdańsk, 15–17 października 2020 roku

Polska Filharmonia Bałtycka im. Fryderyka Chopina  
ul. Ołowianka 1



[www.zjazd.ptnt.pl](http://www.zjazd.ptnt.pl)



[17zjazdptnt@viamedica.pl](mailto:17zjazdptnt@viamedica.pl)



58 320 94 94

ORGANIZATOR



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



19-0290.001.011