



Polskie Towarzystwo  
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo  
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii  
Sercowo-Naczyniowej PTK

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2020, tom 17, nr 2, strony 77–136



**Miejsce sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji — interdyscyplinarne stanowisko ekspertów z uwzględnieniem nowo zarejestrowanej dawki 50 mg dostępnej bez recepty**

*Position of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction — an interdisciplinary expert position paper, including the newly registered 50 mg over the counter dose*

Filip M. Szymański, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Lew-Starowicz, Janusz Gumprecht, Tomasz Szopiński, Krzysztof J. Filipiak

**Nowoczesna protekcja w nadciśnieniu tętniczym i przewlekłym zespole wieńcowym**

*Modern pharmacological protection in hypertension and chronic coronary syndrome*

Stefan Grajek

**Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu narządów unaczynionych**

*Arterial hypertension after organ transplantation*

Marcin Adamczak, Damian Gojowy

**Markery włóknienia w niewydolności serca**

*Markers of myocardial fibrosis in heart failure*

Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Alicja Gospodarczyk, Kamila Kurkiewicz, Hubert Mado, Mariusz Gąsior





# 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)

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, nagrania,

skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody

wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autor-

skie 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)

### 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 za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców

indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel.: 58 320 94 53,





# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2020, tom 17, nr 2

## Spis treści

<b>Zalecenia i stanowiska</b>	<b>Miejsce sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji — interdyscyplinarne stanowisko ekspertów z uwzględnieniem nowo zarejestrowanej dawki 50 mg dostępnej bez recepty</b> Position of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction — an interdisciplinary expert position paper, including the newly registered 50 mg over the counter dose Filip M. Szymański, Krzysztof Narkiewicz, Zbigniew Lew-Starowicz, Janusz Gumprecht, Tomasz Szopiński, Krzysztof J. Filipiak	<b>77</b>
<b>Nadciśnienie tętnicze</b>	<b>Nowoczesna protekcja w nadciśnieniu tętniczym i przewlekłym zespole wieńcowym</b> Modern pharmacological protection in hypertension and chronic coronary syndrome Stefan Grajek	<b>84</b>
	<b>Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu narządów unaczynionych</b> Arterial hypertension after organ transplantation Marcin Adamczak, Damian Gojowy	<b>96</b>
<b>Niewydolność serca</b>	<b>Markery włóknienia w niewydolności serca</b> Markers of myocardial fibrosis in heart failure Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Alicja Gospodarczyk, Kamila Kurkiewicz, Hubert Mado, Mariusz Gąsior	<b>104</b>
<b>Nefrokardiologia</b>	<b>Kalcyfilaksja</b> Calciphylaxis Ada Bielejewska, Patrycja Cecha, Andrzej Jaroszyński	<b>111</b>
<b>Farmakoterapia chorób układu krążenia</b>	<b>Hipercholesterolemia rodzinna — od podejrzenia do rozpoznania i leczenia na podstawie przypadku klinicznego</b> Familial hypercholesterolemia — diagnosis to management clinical case Piotr Dobrowolski, Aleksander Prejbisz, Andrzej Januszewicz	<b>117</b>
<b>Przypadki kliniczne</b>	<b>Stymulacja modulująca kurczliwość mięśnia sercowego — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa</b> Cardiac contractility modulation — case report and literature review Jakub Szwed, Marcin Grabowski	<b>122</b>



# Miejsce sildenafilu w leczeniu zaburzeń erekcji — interdyscyplinarne stanowisko ekspertów z uwzględnieniem nowo zarejestrowanej dawki 50 mg dostępnej bez recepty

Position of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction — an interdisciplinary expert position paper, including the newly registered 50 mg over the counter dose

Filip M. Szymański<sup>1</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>2</sup>, Zbigniew Lew-Starowicz<sup>3</sup>, Janusz Gumprecht<sup>4</sup>, Tomasz Szopiński<sup>5</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Zakład Seksuologii Medycznej i Psychoterapii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Oddział Chirurgii Robotycznej i Laparoskopowej Szpitala Mazovia w Warszawie

## WPROWADZENIE

Z badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce [1] wynika, że zaburzenia erekcji (ED, *erectile dysfunction*) występują u 8% mężczyzn. Większość z nich ujawnia opory przed leczeniem z następujących przyczyn: poczucie wstydu i zażenowania, brak wiary w możliwość wyleczenia, ambicjonalna reakcja na zaburzenie, oczekiwanie na inicjatywę ze strony lekarza, mechanizmy obronne (zaprzeczanie, wyparcie, bagatelizowanie, ucieczka w pracę oraz uzależnienia). W nowej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (rewizji 11. [ICD-11, *International Classification of Diseases, 11<sup>th</sup> Revision*]) podkreśla się, że ED są definiowane jako zaburzenia, które polegają na zmniejszeniu lub braku zdolności do uzyskania i utrzymania erekcji członka o czasie trwania i stopniu sztywności wystarczających do aktywności seksualnej. Etiologia ED pozostaje złożona, a podstawą rozpoznania jest występowanie zaburzenia w trakcie 75–100% kontaktów w okresie co najmniej kilku miesięcy lub jego nawracanie albo trwała obecność.

## DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ EREKCJI

Leczenie ED wymaga interdyscyplinarnego spojrzenia na chorego. Dla właściwego postępowania kluczowe jest określenie, czy u pacjenta występują głównie zaburzenia na tle psychogennym czy też organicznym.

W wielu przypadkach konieczna jest diagnostyka kardiologiczna, zwłaszcza ze względu na coraz większą liczbę danych wskazujących, że objawy ED mogą być wczesną manifestacją zaburzeń w obrębie naczyń krwionośnych małego kalibru, w tym naczyń wieńcowych i krążenia mózgowego [2]. Dlatego objawów ED nie powinno się postrzegać tylko pod kątem upośledzenia jakości życia seksualnego, ale trzeba je również traktować jako ważny objaw możliwych powikłań sercowo-naczyniowych.

Zebranie dokładnego wywiadu internistycznego, obejmującego objawy i zaburzenia ze stronnych innych układów, jest najważniejszym etapem diagnostyki wszystkich pacjentów z ED. Kolejny krok to wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych obejmujących między innymi oznaczenie stężenia testosteronu we krwi na czczo, morfologii, glikemii oraz lipidogramu. W trakcie rozmowy z chorym, w celu oceny stopnia nasilenia ED, warto się posłużyć jednym z kwestionariuszy oceny, na przykład *International Index of Erectile Function 5* (IIEF5) [3].

W codziennej praktyce dość rzadko występuje konieczność wykonywania badań wysokospecjalistycznych, takich jak na przykład RigiScan czy badania naczyniowe. Typowymi wskazaniem do wykonania rozszerzonej diagnostyki urologicznej są:

- pierwotne ED bez ewidentnych przyczyn;
- wywiad urazowy w obrębie krocza u młodych chorych;



W ciągu ostatnich 4 tygodni:						
Jak ocenia Pan swoją pewność, że mógłby Pan mieć i utrzymać wzwód prącia?	0	Bardzo nisko 1	Nisko 2	Umiarkowanie 3	Wysoko 4	Bardzo wysoko 5
Jeśli wzwód prącia wystąpił w wyniku stymulacji seksualnej, to jak często był nasilony na tyle, że umożliwił wprowadzenie prącia do pochwy partnerki	Nie było aktywności seksualnej 0	Prawie nigdy lub nigdy 1	Kilka razy (znacznie rzadziej niż co drugi raz) 2	Czasami (mniej więcej co drugi raz) 3	Wielokrotnie (znacznie częściej niż co drugi raz) 4	Prawie zawsze lub zawsze 5
Jak często w czasie stosunku seksualnego był Pan w stanie utrzymać wzwód po wprowadzeniu prącia do pochwy partnerki?	Nie odbywałem stosunków pociowych 0	Prawie nigdy lub nigdy 1	Kilka razy (znacznie rzadziej niż co drugi raz) 2	Czasami (mniej więcej co drugi raz) 3	Wielokrotnie (znacznie częściej niż co drugi raz) 4	Prawie zawsze lub zawsze 5
Jak trudno było Panu utrzymać wzwód prącia do zakończenia stosunku pociowego?	Nie odbywałem stosunków pociowych 0	Niezwykle trudno 1	Bardzo trudno 2	Trudno 3	Nieznacznie trudno 4	Nie miałem trudności 5
Jeśli odbywał Pan stosunek seksualny, to jak często dostarczył on Panu zadowolenia?	Nie odbywałem stosunków pociowych 0	Prawie nigdy lub nigdy 1	Kilka razy (znacznie rzadziej niż co drugi raz) 2	Czasami (mniej więcej co drugi raz) 3	Wielokrotnie (znacznie częściej niż co drugi raz) 4	Prawie zawsze lub zawsze 5

Rycina 1. Kwestionariusz *International Index of Erectile Function 5 (IIEF5)* (źródło [3])

- zaburzenia anatomiczne, na przykład skrzywienie prącia, choroba Peyroniego;
  - złożone choroby psychiatryczne lub psychoseksualne;
  - złożone problemy endokrynologiczne;
  - przypadki wykonywania badań na prośbę pacjenta lub jego partnerki;
  - przyczyny medyczno-prawne, na przykład badanie pacjentów przed implantacją protezy prącia.
- Należy zatem podkreślić, że *World Association for Sexual Health* [4] w rekomendacjach leczenia ED stwierdza, że lekarze rodzinni są idealną grupą mogącą pomagać pacjentom z ED z następujących przyczyn:
- ED są często spotykanym zaburzeniem, również w populacji mężczyzn mających kontakt z lekarzami pierwszego kontaktu;
  - diagnostyka i leczenie ED nie są trudne;
  - lekarze rodzinni mają długotrwałe i osobiste relacje z pacjentami, co ułatwia udzielanie im pomocy;
  - rutynowe wizyty umożliwiają skuteczność udzielanej pomocy;
  - ED są zwiastunowym objawem wielu chorób, na przykład układu krążenia, cukrzycy, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego czy depresji, których leczenie pozostaje w kompetencjach lekarzy rodzinnych.
- W zasadzie tylko niewielki odsetek mężczyzn z ED wymaga skierowania do specjalisty seksuologa, urologa czy endokrynologa i dotyczy to następujących przypadków:
- rozpoznanie zaburzeń i chorób związanych z ED wymagających konsultacji specjalistycznej;
  - niepowodzenie w leczeniu ED, w tym brak reakcji na standardowe metody leczenia;
  - współwystępowanie u pacjenta innych zaburzeń seksualnych;
  - głębokie zaburzenia w relacjach partnerskich;
  - poważne problemy psychologiczne związane z ED.
- Dwie szczególnie liczne grupy chorych, których należy badać przesiewowo po kątem występowania ED, to pacjenci z nadciśnieniem tętniczym oraz/lub z cukrzycą i dyslipidemią. Wiele towarzystw naukowych, w tym Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) od lat zwraca uwagę na konieczność uwzględnienia zaburzeń funkcji seksualnych w diagnostyce i terapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Grupa robocza tego towarzystwa opublikowała w lutym 2020 roku aktualizację [4] swojego wcześniejszego stanowiska [5], poszerzając informacje



**Tabela 1. Istotne fakty dotyczące zaburzeń erekcji (ED, *erectile dysfunction*) w praktyce klinicznej (na podstawie [7–9])**

1. Częstość występowania zaburzeń seksualnych jest 2-krotnie większa u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w populacji ogólnej. Ryzyko to wzrasta jeszcze bardziej w przypadku współwystępowania innych czynników ryzyka, m.in. cukrzycy i palenia papierosów
2. Zaleca się uzyskanie informacji na temat obecności dysfunkcji seksualnej od wszystkich pacjentów z chorobami układu krążenia w momencie ustalenia rozpoznania oraz regularnie w czasie wizyt kontrolnych
3. Związek ED i chorób układu krążenia wynika ze wspólnych czynników ryzyka i mechanizmów patofizjologicznych, m.in. dysfunkcji śródbłonna
4. Zaburzenia erekcji są silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów i śmiertelności sercowo-naczyniowej [7], a zatem mogą być postrzegane jako wczesny wskaźnik dysfunkcji układu krążenia
5. Upośledzenie funkcji seksualnych wpływa niekorzystnie na jakość życia pacjentów z chorobami kardiologicznymi, która i tak wyjściowo jest pogorszona z powodu choroby zasadniczej. Co więcej, ze względu na obawy dotyczące niekorzystnego wpływu leków kardiologicznych na życie seksualne stanowią ważny powód nieprzestrzegania zaleceń lekarskich
6. Diagnostyka pacjentów z chorobami kardiologicznymi z ED powinna obejmować badania w kierunku obturacyjnego bezdechu śródśennego [8], który ma niekorzystny wpływ zarówno na jakość życia, jak i ryzyko sercowo-naczyniowe
7. Terapia chorych z upośledzeniem funkcji seksualnych musi obejmować modyfikację stylu życia: rzucenie palenia, ograniczenie alkoholu w przypadku jego nadużywania, zmniejszenie masy ciała w przypadku otyłości oraz zwiększenie aktywności fizycznej
8. Zaburzenia seksualne mogą być spowodowane lub spotęgowane stosowaniem leków związanym z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Istnieją istotne różnice nie tylko między klasami leków, ale także w obrębie klasy, zwłaszcza beta-adrenolityków [9]. U mężczyzn zgłaszających upośledzenie funkcji seksualnych, przy braku jednoznacznych wskazań do stosowania, należy unikać lub odstawić te leki, których przyjmowanie może się wiązać z działaniami niepożądanymi (tab. 2). Lekami o najlepiej udokumentowanym korzystnym wpływie na funkcje seksualne są sartany i nebiwolol
9. Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5, *phosphodiesterase type 5*) są tak samo skuteczne w leczeniu zaburzeń erekcji u chorych z nadciśnieniem tętniczym jak w populacji ogólnej. Inhibitory PDE5, przy uwzględnieniu wskazań i przeciwwskazań do ich stosowania, nie powodują więcej działań niepożądanych u pacjentów kardiologicznych, a ich stosowanie jest bezpieczne nawet u chorych przyjmujących wiele leków hipotensyjnych
10. Mimo wyżej wspomnianego znaczenia upośledzenia funkcji seksualnych, możliwości diagnostycznych i coraz powszechniejszego dostępu do bezpiecznego leczenia inhibitorami PDE5 (również w postaci leków wydawanych bez recepty lekarskiej [OTC, *over-the-counter drug*]), zaburzenia erekcji są nadal niedoceniane jako problem medyczny, często nierozpoznane bądź leczone w sposób niezgodny z aktualnymi standardami

zawarte w ostatnich europejskich zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [6]. Najważniejsze fakty, które podkreślono w tym dokumencie są podsumowane w tabeli 1 [7–9].

Upośledzenie funkcji seksualnych u chorych na cukrzycę może być jednym z przewlekłych powikłań cukrzycy, które rozwijają się na podłożu zmian w naczyniach tętniczych i neuropatii autonomicznej, ale mogą mieć również podłoże hormonalne. Istotną rolę odgrywają także czynniki psychogenne, o charakterze wtórnym do wystąpienia cukrzycy. Ryzyko wystąpienia zaburzeń seksualnych jest 3-krotnie wyższe w przebiegu cukrzycy niż u mężczyzn bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, pojawia się w młodszym wieku i ma cięższy przebieg. Należy równocześnie podkreślić, że ryzyko to wzrasta szczególnie u osób nieakceptujących choroby, negatywnie nastawionych do leczenia, niepokodzonych z ograniczeniami i nieprzestrzegających zaleceń. Według różnych doniesień zaburzenia seksualne dotyczą 35–75% mężczyzn chorych na cukrzycę, a główny problem dotyczy dysfunkcji erekcyjnej i przedwczesnego wytrysku,

przy czym zaburzenia erekcji, zgodnie z danymi literaturowymi, pojawiają się jako pierwsze [10–12].

Podłoże zaburzeń seksualnych w cukrzycy jest wieloczynnikowe. U podstaw patogenetycznych dysfunkcji erekcyjnej, definiowanej jako powikłanie mikronaczyniowe, w przebiegu cukrzycy leży przewlekła hiperglikemia, która — poza negatywnym wpływem na stres oksydacyjny i tworzenie końcowych produktów glikacji białek — wiąże się także z upośledzoną syntezą śródbłonkowego i neuronalnego NO, czego sumarycznym efektem jest uszkodzenie śródbłonna naczyniowego i następnie niedostateczne perfuzja i relaksacja w zakresie mięśniówki gładkiej ciał jamistych, co w połączeniu z dysfunkcją śródbłonna istotnie upośledza inicjację i utrzymanie erekcji. Należy jednak pamiętać, że — podobnie jak w przypadku pozostałych powikłań naczyniowych cukrzycy — istotną rolę w patogenezie odgrywają także współistniejące nadwaga lub otyłość, zwłaszcza w połączeniu z insulinoopornością, nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią czy też paleniem tytoniu [13].

**Tabela 2. Wpływ najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych na funkcje seksualne według European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction (źródło [4])**

Lek przeciwnadciśnieniowy	Wpływ na ED
Inhibitory ACE	-/↑
ARB	-/↑
Alfa-adrenolityki	-/↑
Beta-adrenolityki:	
• nieselektywne	↓↓
• $\beta_1$ -selektywne (oprócz nebiwololu)	↓/-
• nebiwolol	↑
Antagoniści wapnia	-
Leki działające ośrodkowo	↓↓
Diuretyki:	
• pętlowe	↓/-
• oszczędzające potas	
— MRA	↓
— nie-MRA	-
• tiazydowe i tiazydobne (oprócz indapamid)	↓
• indapamid	-/↑

ED (erectile dysfunction) — zaburzenia erekcji; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin receptor blocker) — antagonist receptoru AT1 dla angiotensyny II; MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) — antagonist receptoru mineralokortykoidowego

## LECZENIE ZABURZEŃ EREKCJI

Obecnie leczenie ED wydaje się proste, ale warto zwrócić uwagę, że właściwe postępowanie powinno uwzględniać:

- modyfikację czynników ryzyka;
- modyfikację stylu życia;
- uwzględnienie wpływu przyjmowanych leków;
- leczenie chorób towarzyszących, na przykład nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hiperlipidemii i otyłości.

W przypadku nieskuteczności kontroli powyższych czynników rekomendowaną metodą leczenia ED, bez względu na etiologię, jest stosowanie inhibitorów PDE5. Najdłużej stosowanym lekiem z tej grupy pozostaje sildenafil. Sildenafil jest selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy 5 (PDE5, *phosphodiesterase type 5*), który wprowadzono i zatwierdzono w leczeniu zaburzeń erekcji w Stanach Zjednoczonych w 1998 roku. Jego działanie w zaburzeniach wzrodu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) i nasileniem działania NO w komórkach mięśni gładkich naczyń ciał jamistych prącia. Sildenafil wspomaga rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych, powodując zwiększenie napływu krwi do prącia w wyniku podniecenia seksualnego. W leczeniu ED sildenafil

jest obecnie dostępny w dawkach 25 mg, 50 mg i 100 mg, jednak w większości źródeł zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 50 mg i jego modyfikację zależnie od uzyskanych efektów. W Polsce inhibitory PDE5 częściowo są dostępne jako preparaty dostępne bez recepty lekarskiej (OTC, *over-the-counter drug*), co pomaga umocnić ich rolę jako leków pierwszego wyboru w leczeniu wszystkich postaci ED.

Ponadto u chorych, u których ED wynikają z niedoboru testosteronu, suplementacja hormonu może poprawić skuteczność leczenia inhibitorami PDE5. Ponieważ występują pewne różnice między produktami poszczególnych firm farmaceutycznych, to zmiana preparatu może się okazać skuteczna i poprawić efekt terapeutyczny. Co więcej, w przypadku chorych z nasilonymi ED można zalecić łączne stosowanie tadalafilu codziennie oraz sildenafilu przed aktywnością seksualną. Postępowanie to nie zwiększa ryzyka objawów niepożądanych, natomiast często przyjmowana w tym przypadku dawka sildenafilu może być mniejsza [14, 15].

## UWAGI KARDIOLOGICZNE

Z kardiologicznego punktu widzenia dostępność leków z grupy inhibitorów PDE5 jako preparatów OTC nie budzi obecnie obaw [16]. Dostępność sildenafilu jako preparatu OTC, pierwszego historycznie leku z grupy inhibitorów PDE5 wprowadzonego na rynki farmaceutyczne, została powszechnie zaakceptowana. Natomiast z punktu widzenia zarówno seksuologicznego czy urologicznego (leczenie zaburzeń erekcji), jak i kardiologicznego lepiej jest, gdy pacjent stosuje w ED leki znane, przebadane i dopuszczone pierwotnie na rynki farmaceutyczne pod postacią leków recepturowych, niż miałby stosować preparaty i suplementy diety dostępne jako OTC, ale o nieznanym wpływie na wiele funkcji organizmu, nieznanym potencjale interakcji i wątpliwej skuteczności [17–20].

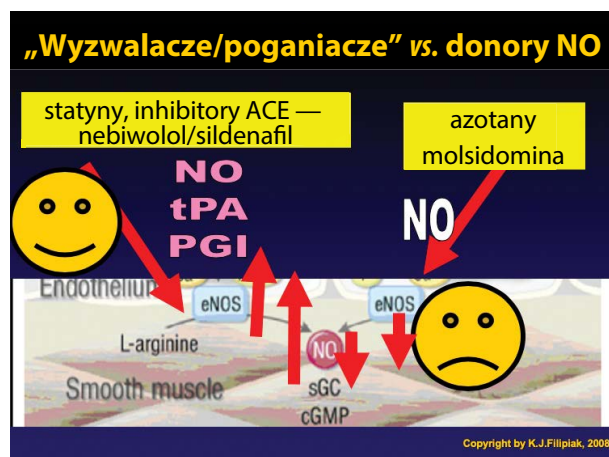
Stosowanie sildenafilu w żadnym z dostępnych na świecie rejestrów i analiz nie zwiększało ryzyka zawału serca czy zgonów sercowo-naczyniowych w stosunku do populacji ogólnej. Pierwotne doniesienia dotyczące ryzyka kardiologicznego raportowano krótko po jego wprowadzeniu na rynek i dotyczyły łączenia go z grupą azotanów (niejednokrotnie w żargonie medycznym niepoprawnie nazywanych „nitratami”; kalka językowa z ang. *nitrates*). Obecnie nie ma to już znaczenia ze względu na trzy podstawowe fakty:

- powszechną świadomość zakazu łączenia azotanów i leków azotanopodobnych (molsidomina) z inhibitorami PDE5;

- coraz radsze stosowanie azotanów w praktyce klinicznej — zarówno w Polsce, jak i na świecie;
- włączenie inhibitorów PDE5 do grupy leków zalecanych w schorzeniach kardiologicznych w związku z uzyskaniem przez nie statusu leków stosowanych przewlekle w nadciśnieniu płucnym (sildenafil, tadalafil).

### Dlaczego status terapeutyczny inhibitorów PDE5 zmienił się pozytywnie w kilka lat, a status azotanów systematycznie się obniża?

Najprościej można to wytłumaczyć, posilując się ryciną 2 (projekt autorski, K.J. Filipiak), która uświadamia, dlaczego niektóre leki na stałe weszły do armamentarium leków kardiologicznych poprawiających czynność śródbłonna i rokowanie (statyny, inhibitory ACE, nebiwolol, inhibitory PDE5), a azotany nie są uznane jako leki poprawiające rokowanie, a wręcz jako leki pogarszające czynność śródbłonna. Obecnie, paradoksalnie, można oczekiwać większych korzyści sercowo-naczyniowych ze stosowania inhibitorów PDE5 niż azotanów; te ostatnie,



**Rycina 2.** Uproszczone rozważania wykazujące, jak silnie w ostatnich dwóch dekadach zwiększyła się w kardiologii rola leków „wyzwalających” tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), tkankowy aktywator plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) czy korzystne prostacykliny (PGI, *prostaglandin I*), a więc leków zwiększających ekspresję syntazy tlenu azotu (eNOS, *endothelial nitric-oxide synthase*) w śródbłonce. Takie właśnie działanie wykazują statyny, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE [angiotensin-converting enzyme]) oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5, *phosphodiesterase type 5*), w tym pierwszy wprowadzony na rynek — sildenafil; w odróżnieniu od nich, leki będące donorami NO (uwalniające gotową cząsteczkę NO), paradoksalnie, zmniejszają ekspresję eNOS i pogarszają czynność śródbłonna (symbolicznie ukazano w postaci nieusmiechniętej buźki); rycina autorska, Krzysztof J. Filipiak, 2008

podawane przez wiele lat przewlekle, mogą się wiązać ze wzrostem ryzyka zawału serca i jako takie są coraz rzadziej stosowane w nowoczesnej farmakoterapii kardiologicznej.

### UWAGI FARMAKOLOGICZNE

Rozpatrując decyzję polskiej Komisji ds. Produktów Leczniczych o dopuszczeniu sildenafilu w dawce 50 mg jako preparatu OTC, warto zwrócić uwagę na to, że wynikało ono *de facto* z czterech przesłanek:

- 1) wcześniejszej rejestracji sildenafilu w dawce 25 mg dostępnej jako OTC;
- 2) pozytywnej opinii ekspertów odnośnie do zarówno tej rejestracji, jak i dotychczasowego stosowania sildenafilu 25 mg OTC na rynku;
- 3) określeniu dawki i ilości sprzedawanego produktu w opakowaniu;
- 4) dołączeniu do opakowania narzędzia diagnostycznego, które pozwala na podejmowanie samodzielnych, bezpiecznych decyzji pacjenta o możliwości przyjmowania produktu medycznego bez konsultacji z lekarzem.

Spośród wszystkich potencjalnych czynników zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych po przyjęciu sildenafilu 50 mg OTC wskazano wszystkie, a szczególnie związane z takimi sytuacjami, jakie występowały lub kiedykolwiek w przeszłości występowały u osoby korzystającej z tego leku, a więc:

- bóle w klatce piersiowej (dławica piersiowa), niewydolność serca, nieregularne bicie serca lub stan po zawale serca;
- wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze bądź nadciśnienie tętnicze, które nie jest odpowiednio wyrównane;
- udar mózgu;
- problemy dotyczące wątroby lub nerek bądź konieczność wykonywania dializ;
- barwnikowe zwyrodnienie siatkówki — rzadka, genetyczna (występująca rodzinnie) choroba oczu;
- znaczna utrata wzroku;
- wrzody żołądka lub problem związany z krwawieniem z przewodu pokarmowego;
- deformacja prącia lub choroba Peyroniego;
- erekcja utrzymująca się dłużej niż przez 4 h;
- zaburzenia układu krwiotwórczego, takie jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka.

Warto jednak podkreślić, że nie wszystkie te zaburzenia muszą się znaleźć w ankiecie przyulotkowej (narzędziu diagnostycznym dla pacjenta); radsze mogą być zasygnalizowane jedynie w ulotce.

W typowym i najlepszym — zdaniem ekspertów — narzędziu diagnostycznym towarzyszącym lewemu *MaxOn Forte*<sup>®</sup> 50 mg (Adamed, Polska) pacjenta pyta się o stosowanie/występowanie/zaobserwowanie:

- leków z grupy azotanów i leków azotanopodobnych (5 substancji, w nawiasach w narzędziu diagnostycznym wymieniono nazwy handlowe);
- bólu w klatce piersiowej w ostatnich 2 miesiącach;
- wyraźnie gorszego samopoczucia w ostatnim miesiącu;
- duszności, kołatania serca lub wyraźnego zmęczenia w przebiegu zwykłej, codziennej aktywności fizycznej (np. mycie się, ubieranie);
- częstego odczuwania przyspieszonego lub nierównego bicia serca;
- częstych zawrotów głowy, wrażenia omdlenia;
- zwykle niskiego ciśnienia tętniczego (< 90/50 mm Hg);
- zwykle wysokiego ciśnienia tętniczego (> 150/90 mm Hg);
- przebycia zawału serca lub udaru mózgu w ostatnich 6 miesiącach;
- utraty przytomności przy gwałtownej zmianie pozycji ciała;
- skrzywienia prącia, które utrudnia penetrację, lub rozpoznanej choroby Peyroniego (stwardnienie włókniste prącia);
- innych metod leczenia zaburzeń erekcji i innych leków;
- leczenia się z powodu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*);
- utraty wzroku w jednym oku w wyniku innej przyczyny niż uraz, zaćma lub jaskra;
- rozpoznania dziedzicznego upośledzenia funkcji siatkówki oka (zwyrodnienie barwnikowe);
- rozpoznania rzadko występującej nieprawidłowości kształtu krwinek czerwonych;
- rozpoznania marskości wątroby;
- aktualnej choroby wrzodowej;
- ciężkich zaburzeń krzepnięcia krwi;
- białaczki;
- szpiczaka mnogiego.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, ED stanowią poważny problem dotykający blisko 10% mężczyzn. Częstość występowania zaburzeń seksualnych jest 2-krotnie większa u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w populacji ogólnej. Ry-

zyko to wzrasta jeszcze bardziej w przypadku współwystępowania innych czynników ryzyka, między innymi cukrzycy i palenia tytoniu. Objawy ED mogą być wczesną manifestacją zaburzeń w obrębie naczyń krwionośnych małego kalibru, w tym naczyń wieńcowych i krążenia mózgowego, dlatego mogą stanowić wczesny objaw możliwych powikłań sercowo-naczyniowych. Upośledzenie funkcji seksualnych może być spowodowane lub spotęgowane stosowaniem leków związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Istnieją istotne różnice nie tylko między klasami leków, ale także w obrębie klasy, zwłaszcza beta-adrenolityków. Wyjątkiem jest nebiwolol, który poprawia funkcje seksualne u mężczyzn. Obecnie duża dostępność inhibitorów PDE5, w tym sildenafilu w rekomendowanej dawce początkowej 50 mg w formie OTC, ułatwia leczenie ED, zwłaszcza wśród lekarzy praktyków i/lub farmaceutów. Dawka 50 mg sildenafilu o blisko 40% zwiększa efektywność leczenia w stosunku do dawki 25 mg, nie wpływając na tolerancję terapii. Stosowanie sildenafilu w żadnym z dostępnych na świecie rejestrów i analiz nie zwiększało ryzyka zawału serca czy zgonów sercowo-naczyniowych w stosunku do populacji ogólnej. Obecnie do stosowanych w chorobach kardiologicznych leków poprawiających czynność śródbłonna i rokowanie należą statyny, inhibitory ACE, nebiwolol oraz inhibitory PDE5, które zwiększają ekspresję syntazy tlenu azotu (eNOS) w śródbłonie i zwiększają syntezę NO.

## PIŚMIENNICTWO

1. Raport „Seksualność Polaków 2017”. <https://mediarun.com/pl/marketing/seksualnosc-polakow-2017-nadal-jestesmy-grzechni-powsciagliwi-pelne-wyniki.html> (June 30, 2020).
2. Fang SC, Rosen RC, Vita JA, et al. Changes in erectile dysfunction over time in relation to Framingham cardiovascular risk in the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *J Sex Med.* 2015; 12(1): 100–108, doi: 10.1111/jsm.12715, indexed in Pubmed: 25293632.
3. Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, et al. Diagnosing sexual dysfunction in men and women: sexual history taking and the role of symptom scales and questionnaires. *J Sex Med.* 2016; 13(8): 1166–1182, doi: 10.1016/j.jsxm.2016.05.017, indexed in Pubmed: 27436074.
4. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2020; 38(7): 1220–1234, doi: 10.1097/HJH.0000000000002382, indexed in Pubmed: 32073535.
5. Viigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens.* 2011; 29(2): 403–407, doi: 10.1097/HJH.0b013e328342c659, indexed in Pubmed: 21178782.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, indexed in Pubmed: 30165516.
7. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll*

- Cardiol. 2011; 58(13): 1378–1385, doi: [10.1016/j.jacc.2011.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.024), indexed in Pubmed: [21920268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920268/).
8. Szymański FM, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and erectile dysfunction: are they only coexisting conditions or a new clinical syndrome? The concept of the OSA-FED syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123(12): 701–707, doi: [10.20452/pamw.2017](https://doi.org/10.20452/pamw.2017), indexed in Pubmed: [24104459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24104459/).
  9. La Torre A, Giupponi G, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2015; 48(1): 1–6, doi: [10.1055/s-0034-1395515](https://doi.org/10.1055/s-0034-1395515), indexed in Pubmed: [25405774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405774/).
  10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas 9th edn. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> (June 30, 2020).
  11. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/bju.14813](https://doi.org/10.1111/bju.14813), indexed in Pubmed: [31267639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267639/).
  12. Gandhi J, Dagur G, Warren K, et al. The role of diabetes mellitus in sexual and reproductive health: an overview of pathogenesis, evaluation, and management. *Curr Diabetes Rev.* 2017; 13(6): 573–581, doi: [10.2174/1573399813666161122124017](https://doi.org/10.2174/1573399813666161122124017), indexed in Pubmed: [27875946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27875946/).
  13. Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med.* 2017; 34(9): 1185–1192, doi: [10.1111/dme.13403](https://doi.org/10.1111/dme.13403), indexed in Pubmed: [28722225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722225/).
  14. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth international Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med.* 2016; 13(4): 465–488, doi: [10.1016/j.jsxm.2016.01.016](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.01.016), indexed in Pubmed: [27045254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27045254/).
  15. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6): 2536–2559, doi: [10.1210/jc.2009-2354](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2354), indexed in Pubmed: [20525905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525905/).
  16. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(20): 1397–1404, doi: [10.1056/NEJM199805143382001](https://doi.org/10.1056/NEJM199805143382001), indexed in Pubmed: [9580646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9580646/).
  17. Ahmed M, Kumari S, Manali P, et al. Safety and quality concerns regarding over-the-counter sexual enhancement products sold in the USA market pose a major health risk. *J Addict Res Ther.* 2016; 7(5), doi: [10.4172/2155-6105.1000299](https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000299), indexed in Pubmed: [29214098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214098/).
  18. Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Kotkowski M, et al. Prevalence of erectile dysfunction in atrial fibrillation patients: a cross-sectional, epidemiological study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016; 39(1): 28–35, doi: [10.1111/pace.12753](https://doi.org/10.1111/pace.12753), indexed in Pubmed: [26412411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412411/).
  19. Puchalski B, Szymański F, Kowalik R, et al. [Sexual dysfunction in men in the first 9 months after myocardial infarction] [Article in Polish]. *Psychiatr Pol.* 2013; 47(5): 811–826, indexed in Pubmed: [25011229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011229/).
  20. Lew-Starowicz Z, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. *Kardioseksuologia*. Wydanie 4. Wyd. Medical Education, Warszawa 2011.



# Nowoczesna protekcja w nadciśnieniu tętniczym i przewlekłym zespole wieńcowym

## Modern pharmacological protection in hypertension and chronic coronary syndrome

**Stefan Grajek**

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### STRESZCZENIE

Obraz kliniczny nadciśnienia tętniczego jest wynikiem współdziałania dwóch mechanizmów: presyjnego (następstwa wzrostu ciśnienia przezściennego) oraz miażdżycy (przyspieszony rozwój blaszek miażdżycowych). Pierwszy z mechanizmów prowadzi do udaru krwotocznego mózgu, przerostu mięśnia sercowego z rozwojem niewydolności serca czy tętniaka/rozwarstwienia aorty, drugi — do udaru niedokrwienego mózgu, ostrego (ACS) i przewlekłego zespołu wieńcowego (CCS), obwodowych zmian miażdżycowych. W nowych badaniach genetycznych potwierdzono udział obu mechanizmów w rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych. Osoby z wariantem genetycznym umożliwiającym niższe wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) i niższe wartości ciśnienia tętniczego są istotnie rzadziej narażone na powikłania sercowo-naczyniowe. W licznych randomizowanych badaniach dowiedziono, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym łączne stosowanie leków hipotensyjnych i hipolipemizujących (*polypill*) przynosi większe korzyści kliniczne niż monoterapia hipotensyjna. Obserwacje epidemiologiczne potwierdzają słuszność obecnie obowiązującego paradygmatu terapeutycznego.

Prewencyjnym celem optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT) CCS jest zapobieganie wystąpieniu pierwszego i kolejnych epizodów ACS. Istota choro-

by miażdżycowej tętnic wieńcowych to rozwój blaszki miażdżycowej (kumulacja lipidów) z jej gromadzeniem się na zerodowanej powierzchni płytkowych zakrzepów (*atherothrombosis*). Farmakoterapia winna być oparta przede wszystkim na „twardym jądrze leczenia przeciwmiażdżycowego” (zawierającego statyny oraz inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE-I]). Obie grupy leków w odmienny sposób korzystnie wpływają na blaszkę miażdżycową. Statyny zmniejszają jej objętość i tłumią proces zapalny, jednakże warunkiem koniecznym jest obniżenie stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl (70 mg/dl). Inhibitory konwertazy angiotensyny, hamując aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (działanie antyzapalne), prowadzą do jej włóknienia i stabilizacji blaszki. Nowe połączenia leków obniżających stężenie LDL-C z ACE-I, na przykład atorwastatyna z peryndoprylem, umożliwiają skuteczne leczenie za pomocą jednej tabletki. Drugim niezbędnym elementem optymalnego leczenia farmakologicznego jest „twarde jądro leczenia przeciwkrzepliwego” zawierające kwas acetylosalicylowy i jeden z leków z grupy inhibitorów P2Y<sub>12</sub> lub rivaroksaban. Pozostałe leki, takie jak beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, nitraty o przedłużonym działaniu, iwabradyna, leki cytoprotekcyjne, stosuje się w zależności od indywidualnych wskazań.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 84–95*

### 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.grajek@skpp.edu.pl

**Słowa kluczowe:** preparat złożony, nadciśnienie tętnicze, przewlekły zespół wieńcowy, podstawy patogenetyczne

#### ABSTRACT

Clinical pattern of hypertension is the result of the interaction of two mechanisms: pressure (the consequences of increasing transmural pressure) and atherosclerosis (accelerated development of atherosclerotic plaques). The first mechanism leads to hemorrhagic brain stroke, myocardial hypertrophy with development of heart failure or aortic dissection aneurysm, the second to ischaemic brain stroke, acute (ACS) and chronic coronary syndrome (CCS), peripheral atherosclerotic lesions. New genetic studies confirm the involvement of both mechanisms in the development of cardiovascular events. Individuals with genetic variant enabling lower LDL cholesterol (LDL-C) and lower blood pressure values are significantly less likely to develop cardiovascular complications. Numerous randomized trials prove that in patients with hypertension the combined use of hypotensive and hypolipidemic drugs (polypill) brings greater clinical benefits than hypotensive monotherapy. Epidemiological observations confirm the validity of the current therapeutic paradigm.

The preventive goal of optimal pharmacological treatment (OMT) of CCS is to prevent the first and subse-

quent episodes of ACS. The essence of atherosclerotic coronary artery disease is the development of atherosclerotic plaque (lipid accumulation) with accumulation of platelets on its eroded surface (atherothrombosis). Pharmacotherapy should be based primarily on the “principle of anti-atherosclerotic treatment” (containing statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors [ACE-I]). Both groups of drugs in a different way positively influence the atherosclerotic plaque. Statins reduce its volume and suppress the inflammatory process, however, it is necessary to lower LDL-C below 55 mg/dl (70 mg/dl). Inhibitors of the converting enzyme inhibiting the renin–angiotensin–aldosterone system activity (anti-inflammatory effect) lead to its fibrosis and stabilization of the plaque. New combinations of drugs lowering LDL-C with ACE-I such as atorvastatin and perindopril enable effective treatment with one tablet. The second indispensable element of optimal pharmacological treatment is the “principle of anticoagulant treatment” containing acetylsalicylic acid and one of the drugs from the group of P2Y<sub>12</sub> inhibitors or rivaroxaban. Other drugs such as beta-blockers, calcium antagonists, prolonged action nitrates, ivabradine, cytoprotective drugs are used depending on the individual indications.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 84–95*

**Key words:** polypill, hypertension, chronic coronary syndrome, pathogenetic basis

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Najczęstszym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca jest nadciśnienie tętnicze. I odwrotnie, choroba niedokrwienności serca (przewlekły zespół wieńcowy [CCS, *chronic coronary syndrome*]; ostry zespół wieńcowy ACS, *acute coronary syndrome*) jest dominującym powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Wspólnym mechanizmem łączącym oba stany chorobowe jest proces miażdżycowy. O ile miażdżyca (wiele czynników ryzyka) może rozwinąć się bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego, o tyle utrwalona postać choroby nad-

ciśnieniowej prowadzi do „przyspieszonej”, a niekiedy „złośliwej” miażdżycy naczyń. Spostrzeżenia te opisano klinicznie i potwierdzono w wielu badaniach eksperymentalnych już w latach 60. ubiegłego stulecia [1–3]. W klasycznym eksperymencie u zwierząt karmionych dietą ubogą lub wysokotłuszczową nadciśnienie tętnicze wywoływano podwiązaniem aorty (koarktacją mechaniczną). W ocenie morfologicznej jednoznacznie wykazano największą destrukcję ściany naczyń zaopatrujących narządy w strefie wysokociśnieniowej i u zwierząt karmionych dietą ze zwiększoną zawar-

tością tłuszczu. U zwierząt na diecie z normalną zawartością tłuszczu w obszarach poniżej koarktacji morfologia ściany tętnicy nie różniła się od normy. Wyniki badań z zakresu epidemiologii klinicznej oraz wieloletnie obserwacje chorych z nadciśnieniem tętniczym potwierdziły wpływ obu mechanizmów — presyjnego (ciśnienie tętnicze) i miażdżycowego (lipidy) — na obraz kliniczny. W tabeli 1 zestawiono powikłania narządowe obserwowane w chorobie nadciśnieniowej. Jedne w większym stopniu zależą od podwyższonego ciśnienia tętniczego (wzrost oporu, wzrost



Tabela 1. Powikłania nadciśnienia tętniczego (na podstawie [4])

	Miażdżycowe	Ciśnieniowe
Mózg	Objawy niedokrwienne: TIA, PRIND, CS	Encefalopatia nadciśnieniowa Udar krwotoczny
Dno oka	II° K-W	Wybroczyny krwotoczne „ogniska waty” III° K-W Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego IVa° K-W
Serce	CCS, ACS, nagły zgon	Przerost lewej komory, rozstrzeń serca, zastoinowa niewydolność serca Nagły zgon
Nerki	Łagodna nefropatia Miażdżycowe zwężenie tętnicy nerkowej	Złośliwa nefropatia
Nerwy obwodowe	PAD, zespół Lerischa	Tętniak/rozwarstwienie aorty
Leczenie	Hipolipemizujące	Hipotensyjne

TIA (*transient ischaemic attack*) — przemijający napad niedokrwienny; PRIND (*prolonged reversible ischaemic attack*) — przetrwały odwracalny napad niedokrwienny; CS (*complete stroke*) — udar dokonany; K-W — klasyfikacja okresów zmian naczyniowych Keitha-Wagenera-Barkera; CCS (*chronic coronary syndrome*) — przewlekły zespół wieńcowy; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba naczyń obwodowych

ciśnienia przezściennego), inne od podwyższonego stężenia lipidów i ich przyspieszonej kumulacji w ścianie naczynia (*atheroma*) z przewężeniem jego światła. Oczywiście podział ten jest umowny i nieostry. W patomechanizmie niektórych powikłań oba czynniki są ściśle powiązane i trudno wskazać dominujący, jednak celem tego zestawienia jest uzmysłowienie lekarzom różnorodnych konsekwencji nieleczonego nadciśnienia tętniczego [4]. U każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym mogą występować zarówno powikłania „ciśnieniowe” („presyjne”), jak i „miażdżycowe”. Skuteczne leczenie chorych wymaga zatem jednoczesnego stosowania leków hipotensyjnych i hipolipemizujących. Zasadność skonstruowanego przed 50 laty podziału powikłań narządowych prezentujących odmienny patomechanizm w pełni potwierdzono w badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [5, 6]. Benefit kliniczny był znaczący i zaskakująco większy u chorych leczonych lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze w połączeniu ze

statynami w porównaniu z terapią hipotensyjną bez leków hipolipemizujących. Zwiększenie skuteczności terapii hipolipemizującej w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych skutkujące permanentnym obniżaniem „docelowych” wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) w surowicy dowodzi konieczności intensywnego leczenia hipolipemizującego z jednoczesnym leczeniem hipotensyjnym. I, jak się zdaje, strategia ta obecnie jest obowiązującym paradygmatem terapeutycznym. Cytowane powyżej wyniki badań eksperymentalnych u zwierząt oraz obserwacje kliniczne przebiegu choroby nadciśnieniowej u ludzi znalazły niespodziewanie potwierdzenie w najnowszych badaniach genetycznych. Ference i wsp. [7] przeanalizowali genotyp u ponad 430 tys. osób. Wykluczono osoby, u których można było podejrzewać oczywisty związek między wariantami genetycznymi a stężeniem LDL-C i ciśnieniem tętniczym. U pozostałych oszacowano liczbę alleli, eksonów powiązanych z regulacją ciśnienia

tętniczego i stężeniem LDL (*genetic LDL and BP scores*). Wartość mediany wskaźnika pozwoliła odróżnić populacje z polimorfizmem genetycznym „sprzyjającym” niższym stężeniem LDL w surowicy, niższym wartościom ciśnienia skurczowego lub obu parametrom łącznie od pozostałych osób pozbawionych korzystnego zestawu alleli. Średnie wartości stężenia LDL-C i skurczowego ciśnienia tętniczego pozostawały w granicach normy, zaś różnice między obu subpopulacjami były niewielkie (dla LDL 10–13 mg/dl, a dla ciśnienia skurczowego 2–5 mm Hg). A jednak wynik obserwacji był zaskakujący. W populacji ze „sprzyjającym polimorfizmem genetycznym” w porównaniu z populacją bez „genetycznej protekcji” (wyższe wartości LDL-C i skurczowego ciśnienia tętniczego) obserwowano istotną redukcję ryzyka zdarzeń wieńcowych. Gdy oba analizowane parametry (ciśnienie skurczowe i LDL-C) były niższe, to względna redukcja ryzyka zdarzeń wieńcowych (*major coronary events*) wynosiła 40% [7]. W badaniu dowiedziono udziału w patogenezie chorób układu krążenia dwóch determinowanych genetycznie czynników: ciśnieniowego i lipidowego. Dowiedzieliśmy się również, że korzystnemu genotypowi towarzyszy niższe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Z kolei czego nas uczą wielkie metaanalizy? Wiemy, że niezależnie od wyjściowej wartości ryzyka sercowo-naczyniowego (*score risk*) obniżenie ciśnienia skurczowego o 10 mm Hg powoduje względną redukcję ryzyka (RRR, *relative risk ratio*) zdarzeń sercowo-naczyniowych o około 20% [8, 9]. Z kolei spadek stężenia LDL-C o 1 mmol obniża ryzyko sercowo-naczyniowe o 20–21% [10]. Przy ustalonych powyższych zależnościach korzyści kliniczne, oszacowane jako liczba

zdarzeń sercowo-naczyniowych, których udało się uniknąć na 1000 obserwowanych, zależą od wyjściowych wartości ryzyka sercowo-naczyniowego (*risk-score*) w danej grupie chorych. I tak na przykład obniżenie ciśnienia skurczowego zaledwie o 4 mm Hg u chorych cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym zapobiega tylko 5/1000 zdarzeniom sercowo-naczyniowym, zaś przy najwyższym ryzyku — 19/1000. Podobnie, obniżając LDL-C zaledwie o 1 mmol/l, przy niskim ryzyku sercowo-naczyniowym, zapobiegamy 6/1000 zdarzeniom sercowo-naczyniowym, a przy najwyższym ryzyku — 61/1000. Wiemy zatem, że skuteczność terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej jest większa u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Tym niemniej nawet chorzy z grupy niskiego ryzyka odnoszą korzyści z jednoczesnego leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego, bowiem kliniczny benefit jest sumą zysków z obu strategii terapeutycznych. W powyższym przykładzie oszacowana korzyść w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym wynosi 11/1000. Wskaźnik wyliczony na podstawie równań regresji może się różnić od rzeczywistych obserwacji z codziennej praktyki, jednakże przyjęcie modeli statystycznych jest niezbędne do opisanego zjawisk na poziomie globalnym, a nie jednostkowym. Pozwala opisać skalę badanego zjawiska i wpływające nań czynniki oraz ocenić skuteczność leczenia. Pamiętajmy również, że zarówno metaanalizy, jak i metaregresje są konstruowane na danych uzyskanych od kilkudziesięciu do kilkuset tysięcy badanych, co gwarantuje ich wiarygodność. Obserwacje epidemiologiczne sugerują zatem również stosowanie równoczesnego leczenia

hipotensyjnego i hipolipemizującego w celu osiągnięcia maksymalnych korzyści klinicznych. Wyniki dużych randomizowanych badań u chorych z nadciśnieniem tętniczym całkowicie potwierdziły zasadność takiego postępowania zarówno w populacjach niskiego [11, 12], umiarkowanego [5, 6] i wysokiego ryzyka [13, 14], jak i w nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie [15].

Leki hipotensyjno-hipolipemizujące, takie jak na przykład preparat złożony zawierający w jednej tabletkę dwa leki hipotensyjne — peryndopryl, inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) i amlodypinę (antagonistę wapnia) oraz lek hipolipemizujący — atorwastatinę, realizują postulat jednoczesnego stosowania terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej. Zróżnicowane dawki poszczególnych składników umożliwiają indywidualny dobór leku dla danego chorego. Jako preparat złożony pozwala zredukować liczbę zażywanych tabletek, co poprawia współpracę chorego z lekarzem (*adherence*). W 2017 roku w obszernym opracowaniu na łamach tego czasopisma przedstawiłem zalety leku złożonego atorwastatyna/peryndopryl/amlodypina [16]. Szczegółowo opisałem interakcję między poszczególnymi jego składnikami, podkreślając nie tylko efekt hipotensyjny, ale i plejotropowy peryndoprylu, który szczególnie w współdziałaniu z atorwastatiną korzystnie wpływa na ścianę naczynia. W cytowanym już badaniu ASCOT dodanie atorwastatyny do amlodypiny i peryndoprylu spowodowało w porównaniu z placebo 53-procentową ( $p < 0,001$ ) względną redukcję ryzyka zawału serca [17]. Dodanie atorwastatyny do atenololu z tiazidem zmniejszyło ryzyko zawału serca o 16% ( $p = 0,3$ ;

nieistotne statystycznie). O działaniu plejotropowym (naczynioprotekcyjnym) peryndoprylu piszę w dalszej części artykułu, poruszając zagadnienie optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT, *optimal medical treatment*) u chorych z CCS.

Jak wiadomo, amlodypina korzystnie wpływa na blaszkę miażdżycową [18, 19] i u chorych z nadciśnieniem tętniczym lepiej zapobiega powikłaniom sercowo-naczyniowym niż inhibitory receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin-receptor blockers*) [20]. Z kolei ACE-I w połączeniu z amlodypiną oferują istotnie lepszą protekcję sercowo-naczyniową niż w połączeniu z lekami moczopędnymi [21]. Amlodypina więc, poza efektem hipotensyjnym, wykazuje również właściwości naczynioprotekcyjne. Rola statyn jest tak oczywista, że nie wymaga komentarza, natomiast dyskusyjne jest stężenie LDL-C u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (140–149/90–99 mm Hg) bez dodatkowych czynników ryzyka i powikłań narządowych. W nowych polskich wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego dla tej grupy chorych znajdziemy następujący akapit: „U pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (bez dodatkowych czynników ryzyka, ryzyko Pol-SCORE < 1%), co do zasady należy rozważyć leczenie statyną, gdy stężenia frakcji LDL < 115 mg/dl” [22]. W moim odczuciu brzmi to trochę niezręcznie, ale, jak rozumiem — po przejrzeniu Deklaracji Sopotkiej [23] — autorzy uważają, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym od najwcześniejszego okresu choroby stężenie LDL-C nie powinno być wyższe od 115 mg/dl. Jest to bez wątpienia krok w dobrym kierunku, ale nadal zbyt liberalny. Jak argumentowałem już przed 3 laty [16], u chorego z nad-

ciśnieniem tętniczym stężenie LDL-C nie powinno przekraczać 100 mg/dl. Samoistne nadciśnienie tętnicze jest chorobą nieuleczalną i najczęstszą przyczyną powikłań sercowo-naczyniowych. Nawet dobra kontrola ciśnienia nie eliminuje ryzyka rezydualnego [24, 25]. Co więcej, w zaakceptowanej i przyjętej przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) skali Pol-SCORE wartość ciśnienia skurczowego, obok wieku i płci (czynniki niemodyfikowalne), stężenia cholesterolu całkowitego i palenia papierosów (czynniki modyfikowalne), stanowi parametr (modyfikowalny) niezbędny do oszacowania wartości wskaźnika ryzyka. Inspekcja wzrokowa tabel z wartościami globalnego ryzyka (10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego) wskazuje, że u osób powyżej 50. roku życia jedynie u niepalących kobiet sporadycznie spotykamy wartości poniżej 1% i to w zakresie ciśnienia skurczowego 120–160 mm Hg. Uwzględniając fakt, że obecnie w rekomendacjach dotyczących leczenia hiperlipidemii powszechnie obniża się docelowe wartości LDL-C [23, 26], podtrzymuję propozycję, aby u każdego chorego z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym stężenie LDL-C nie przekraczało 100 mg/dl. U osób powyżej 50. roku życia wydaje się to oczywiste, ale jestem przekonany, że można przytoczyć wiele dodatkowych argumentów, aby granica 100 mg/dl dla LDL-C obowiązywała od 40. roku życia. Sądzę, że utrwalone nadciśnienie tętnicze z zasady winno być traktowane jako umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe, podobnie jak aktualnie traktujemy chorych na cukrzycę.

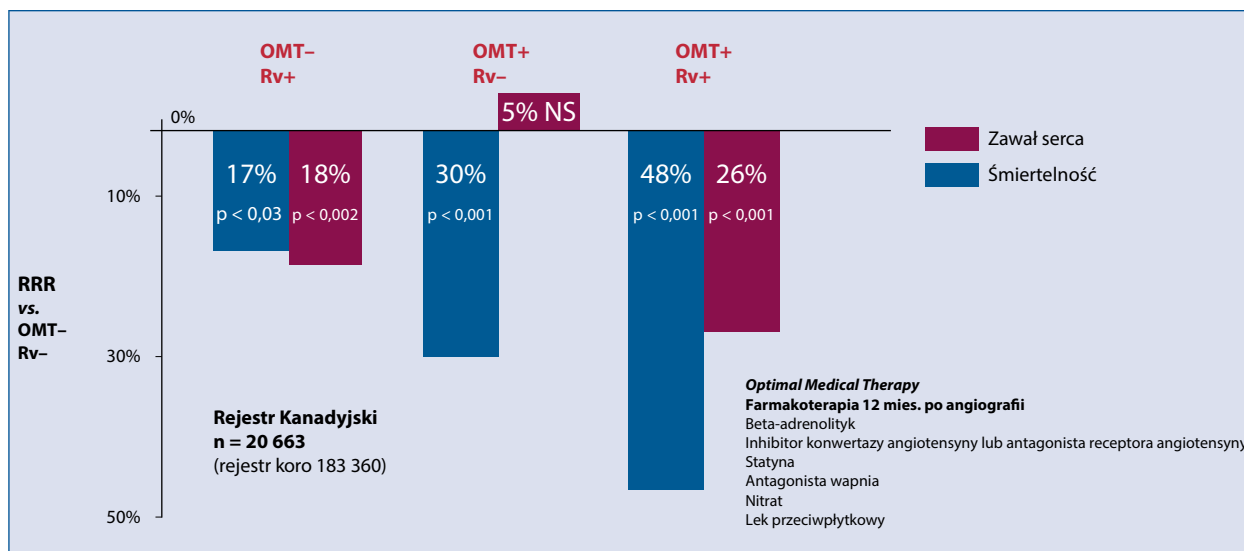
### PRZEWLEKŁY ZESPÓŁ WIEŃCOWY

W nowych, długo oczekiwanych wytycznych dotyczących stabilnej

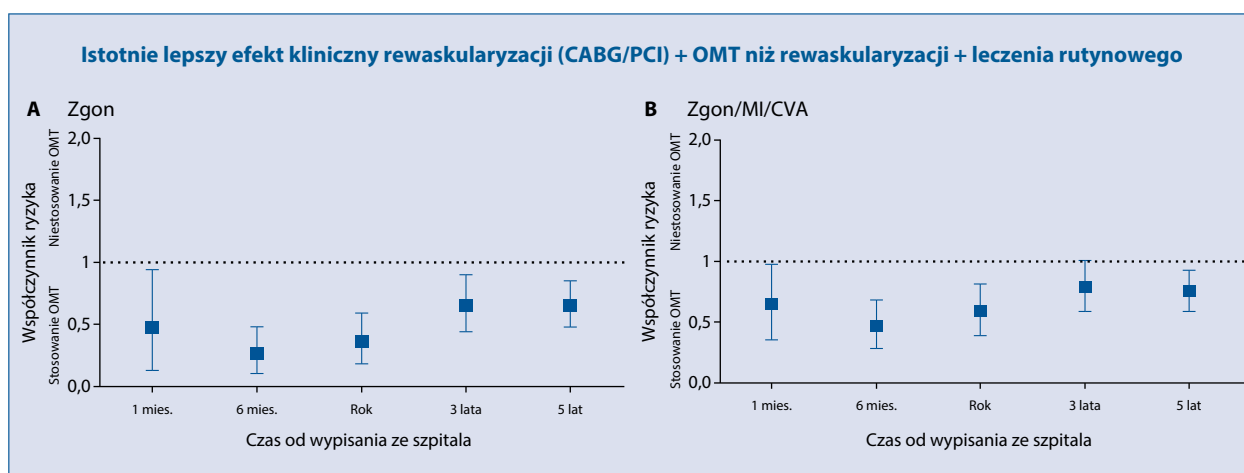
choroby wieńcowej, poza zmianą jej nazwy na przewlekły zespół wieńcowy (CCS), podkreślono, że ACS jest nagłym i niebezpiecznym epizodem klinicznym w przebiegu przewlekłej miażdżycowej choroby tętnic wieńcowych [27]. W nakreślonych scenariuszach CCS chorych z grupy niskiego ryzyka charakteryzuje optymalna kontrola czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, prozdrowotny styl życia, adekwatne leczenie farmakologiczne (leki przeciwplatekcyjne, statyny, ACE-I) i właściwa kwalifikacja do rewaskularyzacji. U chorych z grupy wysokiego ryzyka niedostatecznie kontrolowany styl życia, niedostateczna farmakoterapia, utrzymujące się niedokrwienie mięśnia sercowego skutkuje rozwinieniem się ACS. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem ACS może być pierwszą lub kolejną manifestacją kliniczną.

Optymalne leczenie farmakologiczne na „ścieżce życia” chorych z CCS ma znaczenie zasadnicze. Definicja OMT co do składu leków nie jest ustalona i zwyczajowo zawiera kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*), statynę, ACE-I, lek blokujący receptory beta i inne. Celem OMT jest zabezpieczenie chorego przed wystąpieniem zarówno pierwszego, jak i kolejnych epizodów ACS. Optymalne leczenie farmakologiczne powinno gwarantować minimalne objawy niepożądane i dobrą tolerancję, zwiększając chęć współpracy (*adherence*) chorego. W nowych wytycznych [27] podkreśla się znaczenie pierwszych 12 miesięcy po przebyciu ACS. Z rejestru REACH wiemy, że w okresie tym utrzymuje się istotnie podwyższone ryzyko kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [28]. Nie dziwi zatem, że w nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicz-

nego (ESC, *European Society of Cardiology*) w okresie tym rekomenduje się cztery wizyty kontrolne chorych (co 3 miesiące) z ewentualną korektą farmakoterapii. Rewaskularyzacja doraźnie zmniejsza dolegliwości bólowe, nierzadko ratując życie, jednak nie usuwa, a nawet nie spowalnia procesu miażdżycowego. Natomiast połączenie rewaskularyzacji z OMT gwarantuje istotnie lepszy efekt kliniczny. Wyniki wielu rejestrów i randomizowanych badań potwierdziły słuszność takiej strategii terapeutycznej [29–31]. Rycina 1 prezentuje wyniki rejestru kanadyjskiego, w którym u chorych z CCS oceniano wpływ rewaskularyzacji (przezskórna interwencja wieńcowa/pomostowanie aortalno-wieńcowe [PCI/CABG, *percutaneous coronary angioplasty/coronary artery bypass grafting*]) i OMT na zdarzenia sercowo-naczyniowe w okresie 12 miesięcy [31]. Największą redukcję ryzyka śmiertelności i zawału serca obserwowano pośród chorych, którzy po rewaskularyzacji (PCI/CABG) konsekwentnie stosowali OMT. Podobnie zaskakują wyniki przedłużonej obserwacji (do 5 lat) pacjentów z CCS objętych randomizacją do leczenia CABG lub PCI (*Taxus stent*). W tym kultowym (dla kardiologów interwencyjnych) badaniu SYNTAX (*SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*) [30] zarówno ryzyko zgonu, jak i złożonego punktu końcowego (zgon, zawał serca, niedokrwienny epizod mózgowy) było istotnie mniejsze wśród chorych kontynuujących OMT w przeciwieństwie do poddanych niekontrolowanej farmakoterapii (ryc. 2). Wynik ten nie zależał od rodzaju wykonanej rewaskularyzacji (CABG lub PCI). Co więcej, OMT w większym stopniu zmniejszała ryzyko śmiertelności niż rewaskularyzacja



**Rycina 1.** Optymalne leczenie farmakologiczne (OMT, *optimal pharmacological treatment*) w porównaniu z rutynowym. Wpływ na rokowanie po rewaskularyzacji (Rv, *revascularisation*), tj. przezskórnej interwencji wieńcowej/pomostowaniu aortalno-wieńcowym (na podstawie [31]); OMT-/OMT+ — brak lub zastosowanie OMT; Rv-/Rv+ — niewykonana lub wykonana; NS — nieistotne statystycznie; RRR (*relative risk ratio*) — względna redukcja ryzyka



**Rycina 2 A, B.** Badania SYNTAX. Ocena skuteczności leczenia za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary angioplasty*) w porównaniu z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) i wpływu optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT, *optimal pharmacological treatment*) (na podstawie [30]); MI (*myocardial infarction*) — zawał serca; CVA (*cerebrovascular accident*) — mózgowy epizod niedokrwienny

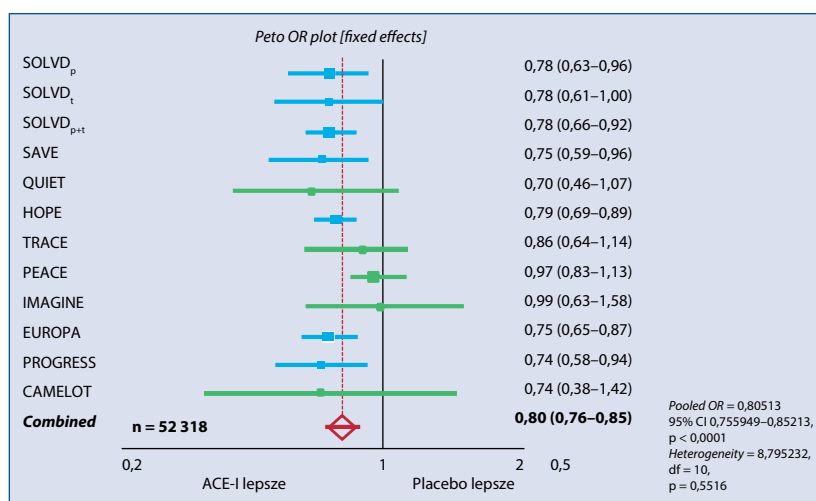
(RRR 36% vs. 26%) [30]. Wyniki nowojorskiego rejestru u chorych z CCS po rewaskularyzacji (CARE Registry) jednoznacznie podkreślają niezależny i istotny wpływ OMT na redukcję śmiertelności [29]. Badania te w czytelny sposób dowodzą, że u chorych z CCS konsekwentnie stosowana OMT stanowi zasadniczy — jakkol-

wiek nadal niedoceniany — element strategii terapeutycznej. Optymalne leczenie farmakologiczne zmniejsza ryzyko ACS, stanowi niezbędne wsparcie dla podtrzymania wyników skutecznej rewaskularyzacji. Nie ma jednoznacznej definicji OMT uwzględniającej liczbę leków i tabletek. Jak zaznaczyłem powyżej, zwy-

czajowo zawiera lek przeciwplytkowy, statynę, lek blokujący receptory beta, ACE-I. Jednakże w wielu wypadkach zmuszeni jesteśmy do zwiększenia zarówno liczby leków, jak i tabletek, co w znacznym stopniu osłabia chęć współpracy chorego i zniechęca do przestrzegania zaleceń terapeutycznych, osłabiając skuteczność

OMT. Dlatego, rozumiejąc potrzebę indywidualizacji leczenia, pamiętamy, że adekwatna terapia winna zawierać leki niezbędne, o sprawdzonym i skutecznym działaniu, zawarte w minimalnej liczbie tabletek. Obecnie kardiolodzy, podobnie jak od lat hipertensjologowie, coraz częściej stosują preparaty złożone (*polypill*) [32], zaś rekomendacje ich stosowania po raz pierwszy pojawiły się w ostatnich wytycznych ESC dotyczących leczenia chorych po zawale serca [33].

*Atherothrombosis*, miażdżycowo-zakrzepowa choroba tętnic, jak nazwa wskazuje, jest konsekwencją dwóch patomechanizmów — nacieku lipidów w ścianie naczynia i gromadzenia się na erodujących blaszkach skrzeplin przyściennych. Adekwatna OMT powinna być nakierowana na zwalczanie obu mechanizmów. Przyjrzyjmy się pierwszemu z nich. Wbrew dotychczasowym poglądom najsilniejszym czynnikiem istotnie determinującym obraz kliniczny CCS nie jest rozległość niedokrwienia mięśnia sercowego, a *atherosclerotic burden* (ładunek miażdżycowy), innymi słowy stopień „dewastacji” tętnic wieńcowych. Liczba krytycznych przewężeń znacznie silniej koreluje z przeżywalnością chorych niż rozległość obszaru niedokrwienia; poniżej 1%, 1–5%, 5–10%, ponad 10% [34] masy lewej komory. Co więcej, rozwój niewydolności skurczowej lewej komory również ściśle zależy od liczby krytycznie zwężonych naczyń [35]. Wydaje się zatem, że pierwszym celem OMT jest redukcja ładunku miażdżycowego, co oznacza regresję *atheroma* („twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego”). Na temat roli statyn w tym procesie napisano tysiące prac, więc nie ma potrzeby ponownego dowodzenia słuszności powyższego celu terapeutycznego. Mu-



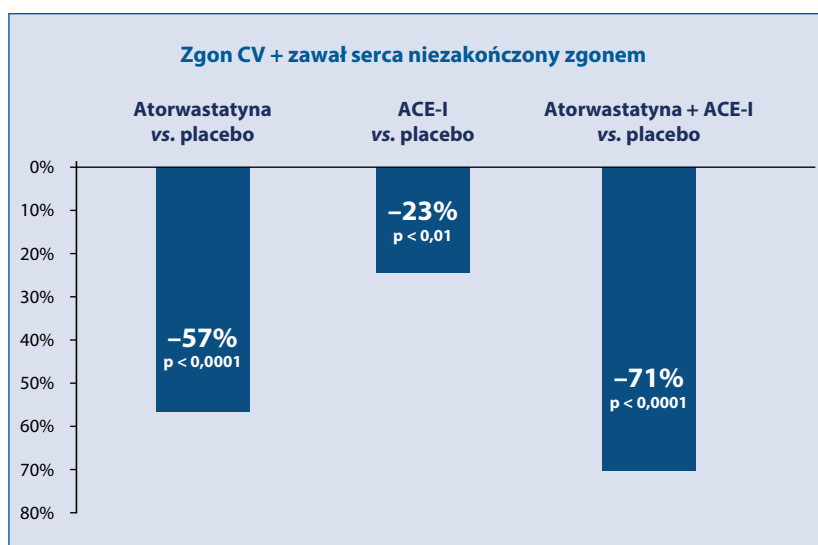
**Rycina 3.** Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) a ryzyko zawału serca zakończonych i niezakończonych zgonem; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

simy jednak pamiętać, że uzyskanie regresji objętości kaszaka (*atheroma*) miażdżycowego wymaga obniżenia LDL-C do wartości poniżej 70 mg/dl. W aktualnych wytycznych jeszcze bardziej obniżono tę granicę — do 55 mg/dl [26]. Drugą kategorią leków wykazujących działanie przeciwmiażdżycowe są ACE-I. Miażdżycą jest nieswoistym procesem zapalnym ściany naczyniowej, w którym istotną rolę odgrywa lokalnie wzmożona aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [36, 37]. Inhibitory konwertazy hamują aktywność RAA i tłumią proces zapalny. Dzięki efektowi bradykininowemu normalizują funkcję komórek śródbłonka, zmniejszają ich apoptozę, a ponadto modulują wiele procesów molekularnych nasilających proliferację komórek śródbłonkowych, miofibroblastów i mięśni gładkich [38–43]. Działanie statyn i ACE-I różni się. O ile statyny powodują zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej, o tyle ACE-I prowadzą do jej „stabilizacji” [44–46]. Ta dodatkowa pozahipotensyjna własność inhibitorów konwertazy (działanie plejotropowe) bardzo wyraź-

nie odróżnia je od innych leków hipotensyjnych, na przykład sartanów [47] czy antagonistów wapnia [48]. Jak przedstawiono na rycinie 3, u chorych z CCS i/lub niewydolnością lewej komory (mechanizm niedokrwieniny) ACE-I w porównaniu z placebo redukują ryzyko zawału serca o około 20%. Silne dodatkowe własności naczynioprotekcyjne peryndoprylu powodują, że obserwowana podczas stosowania leku redukcja powikłań sercowo-naczyniowych nie koreluje z głębokością efektu hipotensyjnego [49]. Natomiast synergistyczne działanie przeciwmiażdżycowe statyn i ACE-I, ze względu na odmienny mechanizm, pozwala zwiększyć benefit kliniczny, gdy oba leki stosuje się łącznie [50–52] (ryc. 4).

Powyższe założenia terapeutyczne OMT spełnia nowy preparat złożony zawierający atorwastatinę i peryndopryl w jednej kapsułce. Oba leki wykazują działanie przeciwmiażdżycowe i stanowią „twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego” OMT. Podstawowy postulat OMT, zgodnie z którym terapia winna zawierać leki niezbędne, o sprawdzonym



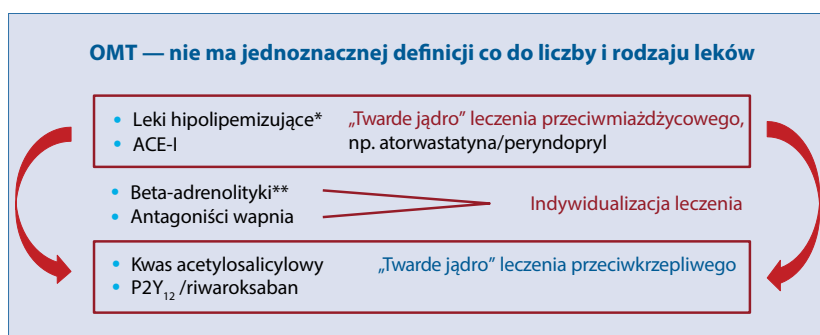


**Rycina 4.** Badanie GREACE. Addytywny wpływ działania atorwastatyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych (CV, *cardiovascular*) (na podstawie [50])

i skutecznym działaniu, zawarte w minimalnej liczbie tabletek, jest w przypadku preparatu atorwastatyna/peryndopryl spełniony, zaś zróżnicowane dawki leków w preparacie umożliwiają indywidualny dobór dla każdego pacjenta. Korzyści wynikające z łączenia leków w jednym preparacie wydają się oczywiste i bezdyskusyjne, pojawia się jednak pewna wątpliwość. Badania dokumentujące redukcję ryzyka zawału serca podczas leczenia inhibitorami konwertazy (ryc. 3) prowadzono w latach 90. ubiegłego stulecia: SOLVDt (SOLVD [Studies of Left Ventricular Dysfunction]-Treatment) — 1991 rok [53], SOLVDp (SOLVD-Prevention) — 1992 rok [54], SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) — 1992 rok [55], ostatnie zaś to HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) — 2000 rok [56], EUROPA (EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) — 2003 rok [57] i PEACE (Prevention of Events with an ACE Inhibitor) — 2004 rok [58]. W trzech „najmłodszych” badaniach

rewaskularyzację przeżyło 43%, 58% i 72% chorych — odpowiednio, zaś statynami leczono 28%, 69% i 70% badanej populacji. Jak wiadomo, rewaskularyzacja i statyny, nie wspominając o powszechnie już wówczas stosowanym ASA, istotnie redukują powikłania sercowo-naczyniowe. Czy zatem rewaskularyzacja, terapia przeciwpłytkowa, statyny stosowane obecnie niemal u wszystkich chorych z CCS nie neutralizują efektu związanego z działaniem ACE-I, tym samym podważając konieczność ich prewencyjnego stosowania w ramach OMT? Problem ten był przedmiotem odrębnych analiz. Jak można się było spodziewać, intensywna statynoterapia nieco osłabia naczynioprotekcyjny efekt ACE-I, który jednak pozostaje istotny, natomiast sartany nadal nie redukują ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego i zawału serca. Kwas acetylosalicylowy wzmacnia redukcję zdarzeń wieńcowych obserwowaną po leczeniu ACE-I [59]. Podobnie można zapytać: czy pełna rewaskularyzacja (CABG/PCI) zmniejsza korzyści

leczenia inhibitorami konwertazy? Odpowiedź nie jest oczywista. Inhibitory konwertazy angiotensyny, które wykazują skuteczne działanie naczynioprotekcyjne i istotnie pogłębiają redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowią wartościową składową OMT. Pamiętajmy, że rewaskularyzacja nie wpływa na proces miażdżycowy. W badaniu EUROPA peryndopryl istotnie redukował (*vs.* placebo) złożony punkt końcowy u chorych po rewaskularyzacji, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn [60]. Co więcej, lek skutecznie redukował ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych zarówno u leczonych, jak i nieleczonych statynami czy lekami blokującymi receptor beta. W badaniu EUROPA ponad 92% chorych zażywało ASA [57]. Zróżnicowane działanie naczynioprotekcyjne inhibitorów konwertazy jest wyraźnie uchwytnie, gdy przyjrzymy się wynikom innych badań. W badaniu QUIET (*Quinapril Ischemic Event Trial*) (100% chorych po PCI) stosowano chinapryl, nie uzyskując istotnej redukcji powikłań sercowo-naczyniowych [61]. W badaniu IMAGINE (100% chorych po CABG) również stosowano chinapryl bez istotnych klinicznych korzyści [62]. Przypominam, że w badaniu EUROPA [57] i badaniu PEACE [58] odsetek chorych po rewaskularyzacji był zbliżony do 58,5% w porównaniu z 72%. Peryndopryl istotnie zredukował ryzyko sercowo-naczyniowe, natomiast trandolapryl nie wpływał na zdarzenia sercowo-naczyniowe. W metaanalizie prezentowanej na rycinie 3 wyraźnie widać zróżnicowany efekt poszczególnych ACE-I na obniżenie ryzyka zawału serca, natomiast łączny wynik jest korzystny dla całej grupy inhibitorów konwertazy. Współczesne rejestry chorych po zawale serca leczonych pierwotną angioplastyką z implantacją sten-



**Rycina 5.** Leczenie prewencyjne. Propozycja optymalnego leczenia farmakologicznego (OMT, *optimal pharmacological treatment*) u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym; \*statyny, ezetymib, inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); \*\*dysfunkcja lewej komory, niewydolność skurczowa, kontrola rytmu serca, wysoka skuteczność u chorych po pomostowaniu aortalno-wieńcowym; ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny

tów nowej generacji z intensywnym stosowaniem statyn i leków przeciw-płytkowych w obserwacji odległej potwierdzają wyższą skuteczność ACE-I nad sartanami [63, 64]. Co więcej, u chorych po zawale serca leczonych pierwotną angioplastyką, podwójną terapią przeciw-płytkową i statynami w bezpośrednim porównaniu (*propensity score*) ACE-I + statyny z ARB + statyny pierwszy zestaw istotnie redukowało ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelność całkowitą i sercową [65]. Wszystkie te badania utwierdzają nas w przekonaniu, że nowe strategie terapeutyczne nie umniejszają skuteczności ACE-I w leczeniu choroby niedokrwiennej. Leki te dzięki oryginalnemu mechanizmowi działania oferują „wartość dodaną” do globalnego benefitu, jakim jest redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego pod wpływem OMT. Połączenie atorwastatyny z peryndoprylem w preparacie złożonym jest uzasadnione i stanowi „twarde jądro leczenia przeciwmiażdżycowego” OMT.

Złożony mechanizm miażdżycy tętnic wieńcowych sprawia, że OMT wymaga również leków stanowiących „twarde jądro leczenia przeciwkrzep-

liwego”. Nie są one przedmiotem niniejszego opracowania, jednakże — stanowiąc niezbędny składnik OMT — wymagają kilku słów komentarza. Na rycinie 5 przedstawiłem proponowany schemat OMT w leczeniu prewencyjnym (nie omawiamy farmakoterapii stosowanej przy nasilających się bólach dławicowych):

- z punktu widzenia optymalizacji OMT zasadność stosowania preparatu złożonego atorwastatyna/peryndopryl jest w pełni uzasadniona. W jednej tabletkie zawarte są dwa składniki o istotnym działaniu przeciwmiażdżycowym. Należy podkreślić, że ze względu na brak naczynioprotekcyjnych właściwości sartanów są one stosowane (jeżeli zachodzi taka konieczność) tylko w przypadku nietolerancji ACE-I [27];
- wyniki najnowszego rejestru CLARIFY (*ProspeCtive observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease*) u chorych z CCS dowodzą, że antagoniści wapnia nie wpływają istotnie na przeżywalność [66]. Ich stosowanie nie przynosi klinicznych korzyści. W moim

odczuciu nie ma uzasadnienia dla ich rekomendacji. W pojedynczych przypadkach w spastycznej postaci choroby wieńcowej antagoniści wapnia nadal będą mieli zastosowanie;

- od wielu lat toczy się dyskusja nad celowością stosowania leków blokujących receptor beta u chorych z CCS. W rejestrze CLARIFY istotnie redukowało ryzyko zgonu pod warunkiem włączenia ich do leczenia w pierwszym roku po zawale. W latach późniejszych nie wpływały istotnie na przeżywalność [66]. Oczywiście będą stosowane u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (< 40%), wielonaczyniową chorobą wieńcową, szczególnie po CABG i u chorych ze skłonnością do przyspieszonej czynności serca;
- rutynowym winno być leczenie przeciwkrzepliwie nieograniczające się jedynie do stosowania ASA („twarde jądro leczenia przeciwkrzepliwego”). Ten złożony problem dotyczy wyboru odpowiedniego leku, czasu jego stosowania, właściwej kwalifikacji chorych do leczenia i oceny ryzyka powikłań krwotocznych. Od publikacji wyników badania COMPASS (*Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease*) [67] zagadnienie to stało się przedmiotem intensywnych badań klinicznych. Zaskakująca skuteczność riwaroksabanu dowiodła zasadności przewlekłego stosowania leczenia przeciwkrzepliwego. Obok ASA i kłopidogrelu [68] kandydatami do przewlekłej farmakoterapii są: tikagrelor w dawce 2 razy 90 mg z ASA [69], 2 razy 60 mg z ASA [70, 71], 2 razy 90 mg bez ASA [72, 73], riwaroksaban



2 razy 2,5 mg z ASA [67], a może i bez ASA? Niezależnie od wypracowanych i powszechnie zaakceptowanych w przyszłości zaleceń „twarde jądro leczenia przeciwrzepliwego”, obok „twardego jądra leczenia przeciwmiażdżycowego”, stanowi fundament OMT. W ostatnich wytycznych ESC dotyczących leczenia chorych z CCS rekomenduje się przewlekle stosowanie riwaroksabanu i/lub tikagreloru u chorych z grup wysokiego ryzyka (IIA) i umiarkowanego ryzyka (IIB) [27].

### Piśmiennictwo

- Hollander W, Krams DM, Farmelant M, et al. Arterial wall metabolism in experimental hypertension of coarctation of the aorta of short duration. *J Clin Invest.* 1968; 47(5): 1221–1229, doi: [10.1172/JCI105811](https://doi.org/10.1172/JCI105811), indexed in Pubmed: [5645864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5645864/).
- Hollander W, Madoff I, Paddock J, et al. Aggravation of atherosclerosis by hypertension in a subhuman primate model with coarctation of the aorta. *Circ Res.* 1976; 38(6 Suppl 2): 63–72, doi: [10.1161/01.res.38.6.63](https://doi.org/10.1161/01.res.38.6.63), indexed in Pubmed: [817849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/817849/).
- Hollander W. Hypertension, antihypertensive drugs and atherosclerosis. *Circulation.* 1973; 48(5): 112–127.
- Gifford Jr. RW. Management and prognosis in complicated hypertension. In: Moser M. ed. *Hypertension: a practical approach.* Little, Brown and Company, Boston 1975.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361(9364): 1149–1158, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12948-0), indexed in Pubmed: [12686036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686036/).
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jama.2019.14120](https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120), indexed in Pubmed: [31475726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475726/).
- Arima H, Woodward M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; 384(9943): 591–598, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61212-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61212-5), indexed in Pubmed: [25131978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25131978/).
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: [26724178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724178/).
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012; 380(9841): 581–590, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5), indexed in Pubmed: [22607822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22607822/).
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(21): 2009–2020, doi: [10.1056/NEJMoa1600175](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600175), indexed in Pubmed: [27041480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27041480/).
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016; 374(21): 2021–2031, doi: [10.1056/NEJMoa1600176](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600176), indexed in Pubmed: [27040132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040132/).
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(14): 1425–1435, doi: [10.1056/NEJMoa050461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461), indexed in Pubmed: [15755765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755765/).
- Kostis JB, Breazna A, Deedwania PC, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. The benefits of intensive lipid lowering in patients with stable coronary heart disease with normal or high systolic blood pressure: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(5): 367–376, doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.07851.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07851.x), indexed in Pubmed: [18453796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453796/).
- Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Lipid lowering in patients with treatment-resistant hypertension: an analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial. *Eur Heart J.* 2014; 35(27): 1801–1808, doi: [10.1093/eurheartj/eh315](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh315), indexed in Pubmed: [23990605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990605/).
- Grajek S. Kompleksowe leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym — nie tylko redukcja ciśnienia tętniczego. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017; 14(6): 1–16.
- Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J.* 2006; 27(24): 2982–2988, doi: [10.1093/eurheartj/ehl403](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl403), indexed in Pubmed: [17145722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145722/).
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000; 102(13): 1503–1510, doi: [10.1161/01.cir.102.13.1503](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.13.1503), indexed in Pubmed: [11004140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11004140/).
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292(18): 2217–2225, doi: [10.1001/jama.292.18.2217](https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217), indexed in Pubmed: [15536108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15536108/).
- Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004; 363(9426): 2022–2031, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9), indexed in Pubmed: [15207952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207952/).
- Jamerson K, Weber M, Bakris G, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2417–2428, doi: [10.1056/nejmoa0806182](https://doi.org/10.1056/nejmoa0806182).
- Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśn Tętn Prak.* 2019; 5(1): 1–86.
- Szymański FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń.* 2018; 15(4): 199–210.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(24): 2979–2991, doi: [10.1016/j.jacc.2017.10.024](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024), indexed in Pubmed: [29241485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241485/).
- Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al. PRIME Study Group. Residual coronary risk in men aged 50–59 years treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study. *J Hypertens.* 2004; 22(2): 415–423, doi: [10.1097/00004872-200402000-00028](https://doi.org/10.1097/00004872-200402000-00028), indexed in Pubmed: [15076202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15076202/).
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS

- Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
27. Knuuti J, Wijns W, Sarastin A, et al. 2019 Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary. *Eur Heart J.* 2019, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425).
  28. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. 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/).
  29. Kurlansky P, Herbert M, Prince S, et al. Coronary artery bypass graft versus percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2016; 134(17): 1238–1246, doi: [10.1161/circulation-aha.115.021183](https://doi.org/10.1161/circulation-aha.115.021183).
  30. Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation.* 2015; 131(14): 1269–1277, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013042](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013042), indexed in Pubmed: [25847979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25847979/).
  31. Chun S, Qiu F, Austin PC, et al. Predictors and outcomes of routine versus optimal medical therapy in stable coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2015; 116(5): 671–677, doi: [10.1016/j.amjcard.2015.05.035](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.035), indexed in Pubmed: [26119653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119653/).
  32. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A poly-pill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(20): 2071–2082, doi: [10.1016/j.jacc.2014.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021), indexed in Pubmed: [25193393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193393/).
  33. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(2): 229–313, doi: [10.5603/KP.2018.0041](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0041).
  34. Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7(2): 195–201, doi: [10.1016/j.jcin.2013.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017), indexed in Pubmed: [24440015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440015/).
  35. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Atherosclerotic burden and heart failure after myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(2): 156–162, doi: [10.1001/jama-cardio.2016.0074](https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2016.0074), indexed in Pubmed: [27437886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437886/).
  36. Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation.* 1996; 94(11): 2756–2767, doi: [10.1161/01.cir.94.11.2756](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.11.2756), indexed in Pubmed: [8941100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941100/).
  37. Zhuo JL, Mendelsohn FAO, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension.* 2002; 39(2 Pt 2): 634–638, doi: [10.1161/hy0202.103417](https://doi.org/10.1161/hy0202.103417), indexed in Pubmed: [11882622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11882622/).
  38. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation.* 2006; 114(8): 838–854, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986), indexed in Pubmed: [16923768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923768/).
  39. Lévy BI. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects in cardiovascular disease? Implication for therapeutic blockade of the renin-angiotensin system. *Circulation.* 2004; 109(1): 8–13, doi: [10.1161/01.CIR.0000096609.73772.C5](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000096609.73772.C5), indexed in Pubmed: [14707017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707017/).
  40. Campbell JH, Fennessy P, Campbell GR. Effect of perindopril on the development of atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1992; 19: 13–17, doi: [10.1111/j.1440-1681.1992.tb02804.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1992.tb02804.x), indexed in Pubmed: [1395111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1395111/).
  41. Okrucká A, Pechán J, Kratochvílová H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet functions in essential hypertension. *Platelets.* 1998; 9(1): 63–67, doi: [10.1080/09537109877022](https://doi.org/10.1080/09537109877022), indexed in Pubmed: [16793747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793747/).
  42. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21(6): 423–429, doi: [10.1007/s10557-007-6068-5](https://doi.org/10.1007/s10557-007-6068-5).
  43. Willoughby SR, Rajendran S, Chan WP, et al. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(10): 887–894, doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.066), indexed in Pubmed: [22682555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682555/).
  44. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation.* 2002; 105(16): 2000–2004, doi: [10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e), indexed in Pubmed: [11997290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11997290/).
  45. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975445/).
  46. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR, et al. EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis.* 2009; 20(6): 409–414, doi: [10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8](https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8), indexed in Pubmed: [19641457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19641457/).
  47. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2007; 25(5): 951–958, doi: [10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4), indexed in Pubmed: [17414657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414657/).
  48. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension.* 2005; 46(2): 386–392, doi: [10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000174591.42889.a2), indexed in Pubmed: [16009786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16009786/).
  49. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E, et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J.* 2009; 30(11): 1385–1394, doi: [10.1093/eurheartj/ehp103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp103), indexed in Pubmed: [19346520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346520/).
  50. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens.* 2004; 18(11): 781–788, doi: [10.1038/sj.jhh.1001748](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001748), indexed in Pubmed: [15229622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15229622/).
  51. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: a subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *J Intern Med Res.* 2018; 46(5): 1902–1909, doi: [10.1177/0300060518760158](https://doi.org/10.1177/0300060518760158), indexed in Pubmed: [29557300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557300/).
  52. Sampalis JS, Psaradellis E, Stutz M, et al. Post hoc analysis of the CONFIDENCE II, PROTECT I, SHAKE THE HABIT I and SHAKE THE HABIT II Observational Studies in Mild to Moderate Hypertensive Patients Treated with Perindopril and Atorvastatin Concomitantly. *Drugs RD.* 2018; 18(4): 283–293, doi: [10.1007/s40268-018-0255-7](https://doi.org/10.1007/s40268-018-0255-7), indexed in Pubmed: [30448890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448890/).
  53. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325(5): 293–302, doi: [10.1056/NEJM199108013250501](https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501), indexed in Pubmed: [2057034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2057034/).
  54. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327(10): 685–691, doi: [10.1056/NEJM199209033271003](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271003), indexed in Pubmed: [1463530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1463530/).
  55. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and

- morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(10): 669–677, doi: [10.1056/NEJM199209033271001](https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001), indexed in Pubmed: 1386652.
56. 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/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: 10639539.
57. 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.
58. Vardeny O, Uno H, Braunwald E, et al. Prevention of Events with an ACE Inhibitor (PEACE) Investigators, Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators, PEACE Investigators, Prevention of Events With ACE Inhibition (PEACE) Investigators, PEACE Investigators, PEACE Investigators, PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(20): 2058–2068, doi: [10.1056/NEJMoa042739](https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739), indexed in Pubmed: 15531767.
59. Hoang Vu, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in Coronary Artery Disease without Heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(2): 189–198, doi: [10.1007/s10557-016-6652-7](https://doi.org/10.1007/s10557-016-6652-7), indexed in Pubmed: 26861251.
60. Fox KM, Bertrand ME, Remme WJ, et al. EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007; 153(4): 629–635, doi: [10.1016/j.ahj.2007.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.01.032), indexed in Pubmed: 17383303.
61. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2001; 87(9): 1058–1063, doi: [10.1016/S0002-9149\(01\)01461-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01461-8), indexed in Pubmed: 11348602.
62. Rouleau JL, Warnica WJ, Baillet R, et al. IMA-GINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2008; 117(1): 24–31, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685073](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685073), indexed in Pubmed: 18071079.
63. Hara M, Sakata Y, Nakatani D, et al. OACIS Investigators. Comparison of 5-year survival after acute myocardial infarction using angiotensin-converting enzyme inhibitor versus angiotensin II receptor blocker. *Am J Cardiol.* 2014; 114(1): 1–8, doi: [10.1016/j.amjcard.2014.03.055](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.055), indexed in Pubmed: 24819900.
64. Choi IS, Park IB, Lee K, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health (KAMIR-NIH) investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors provide better long-term survival benefits to patients with AMI than angiotensin II receptor blockers after survival hospital discharge. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018 [Epub ahead of print]: 1074248418795897, doi: [10.1177/1074248418795897](https://doi.org/10.1177/1074248418795897), indexed in Pubmed: 30130974.
65. Kim Y, Her AY, Jeong M, et al. A comparison between statin with ACE inhibitor or ARB therapy in STEMI patients who underwent successful PCI with drug-eluting stents. *Atherosclerosis.* 2019; 289: 109–117, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.018).
66. 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), indexed in Pubmed: 30590529.
67. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. COMPASS Investigators. 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), indexed in Pubmed: 28844192.
68. Bhatt DL, Paré G, Eikelboom JW, et al. CHARISMA Investigators, CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(19): 1982–1988, doi: [10.1016/j.jacc.2007.03.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.03.025), indexed in Pubmed: 17498584.
69. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015; 372(19): 1791–1800, doi: [10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857), indexed in Pubmed: 25773268.
70. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(4): 200–206, doi: [10.1093/ehjcvp/pvz020](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020), indexed in Pubmed: 31218354.
71. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2019; 394(10204): 1169–1180, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2), indexed in Pubmed: 31484629.
72. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet.* 2018; 392(10151): 940–949, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0), indexed in Pubmed: 30166073.
73. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 2032–2042, doi: [10.1056/NEJMoa1908419](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419), indexed in Pubmed: 31556978.

# Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu narządów unaczynionych

## Arterial hypertension after organ transplantation

**Marcin Adamczak, Damian Gojowy**

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach można zaobserwować dynamiczny rozwój transplantologii klinicznej. Dzięki udoskonaleniu technik chirurgicznych oraz wprowadzeniu bardziej skutecznych i bezpiecznych leków immunosupresyjnych rokowanie u chorych po przeszczepieniu narządów znacznie się poprawiło. Biorąc jednak pod uwagę rzadsze występowanie powikłań chirurgicznych oraz immunologicznych, a co za tym idzie — dłuższe przeżycie, obecnie to choroby układu krążenia są jedną z głównych przyczyn śmierci u tych chorych.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu narządów jest większa niż w populacji ogólnej. Ponadto w wielu badaniach wykazano, że u chorych po transplantacji narządów często nie występuje fizjologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, co jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Niektóre leki immunosupresyjne stosowane po przeszczepieniu narządów unaczynionych mają właściwości hipertensynogenne. Niekorzystny mechanizm działania glukokortykosteroidów polega przede wszystkim na retencji sodu i wody. Hipertensynogenne właściwości inhibitorów kalcyneuryny wynikają z ich działania naczyniokurczącego. Efekt hipertensynogeny obu tych grup leków zależy od dawki. Drugą główną

przyczyną nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych, oprócz stosowania leków immunosupresyjnych, jest upośledzenie czynności nerek. Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych po transplantacji nerki pozostaje złożona. Najczęściej wysokie wartości ciśnienia tętniczego wynikają z pogorszenia czynności przeszczepionej nerki. W diagnostyce różnicowej należy jednak uwzględnić również zaburzenia w obrębie nerek własnych i zaburzenia unaczynienia nerki przeszczepionej.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu narządów unaczynionych w pierwszej kolejności należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne — dietę, codzienną aktywność fizyczną, zmniejszenie masy ciała oraz zaprzestanie palenia papierosów. W farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej można stosować leki ze wszystkich grup. Natomiast w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami kalcyneuryny należy preferować stosowanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia (z wyjątkiem lerkandipiny).

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 96–103*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, przeszczepienie narządów, inhibitory kalcyneuryny, glukokortykosteroidy

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice  
e-mail: madamczak1@op.pl

**ABSTRACT**

In recent years, a dynamic development of clinical transplantation is observed. Because of surgical techniques improvement, as well as, more effective and safe immunosuppressive drugs, the outcome of patients after organ transplantation was improved significantly. However, taking into account the rarer occurrence of surgical and immune complications in these patients and consequently, longer survival, nowadays cardiovascular diseases are one of the main causes of death in patients after organ transplantation. The prevalence of hypertension after organ transplantation is higher than in the general population. In addition, many studies have shown that patients after transplantation often do not have a physiological decrease of blood pressure during the night, which is negative prognostic factor.

Several immunosuppressive drugs have hypertensinogenic properties. The hypertensinogenic mechanism of glucocorticoids is mainly the retention of sodium and water. Hypertensinogenic properties of calcineurin inhibitors are due to their vasoconstrictive properties. The hypertensinogenic effect of both groups of drugs

depends on the dose. The main cause of hypertension in patients after organ transplantation is in addition to immunosuppressive drugs impairment of renal function. The pathogenesis of hypertension in renal transplant patients is more complex. The most frequent cause is deterioration of graft function, however, in the differential diagnosis one should also take into account disorders within the native kidneys and hemodynamic abnormalities within the graft.

In the treatment of arterial hypertension after organ transplantation in the first place, non-pharmacological measures should be implemented — diet modification, physical activity, weight loss and smoking cessation. In the pharmacotherapy of arterial hypertension all group of drugs might be used. In hypertension caused by calcineurin inhibitors, the use of dihydropyridine calcium channel antagonists (with the exception of lercanidipine) should be preferred.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 96–103*

**Key words:** arterial hypertension, organ transplantation, calcineurin inhibitors, glucocorticoids

**WPROWADZENIE**

W ostatnich 30 latach można zaobserwować dynamiczny rozwój transplantologii klinicznej. Dzięki udoskonaleniu technik chirurgicznych oraz wprowadzeniu bardziej skutecznych i bezpiecznych leków immunosupresyjnych rokowanie u chorych po przeszczepieniu narządów znacznie się poprawiło. Według danych polskiego rejestru przeszczepień POL-TRANSPLANT szacuje się, że 10 lat po przeszczepieniu nerki przeżywa 75% chorych, a po przeszczepieniu wątroby 64% chorych [1–4]. Również odsetek 10-letniego przeżycia przeszczepionych narządów się zwiększa i obecnie przekracza 50% [1–4]. Ze względu na dłuższy okres przeżycia chorych po transplantacji narządów, a także potencjalne działania niepo-

żądane leków immunosupresyjnych choroby układu krążenia występują u tych chorych coraz częściej. Biorąc z kolei pod uwagę rzadsze występowanie powikłań chirurgicznych oraz immunologicznych u chorych po przeszczepieniu narządów, obecnie to właśnie choroby układu krążenia są jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie pacjentów [3]. Szacuje się, że 11% chorych po przeszczepieniu wątroby umiera na choroby układu krążenia w ciągu 10 lat od przeszczepienia, co jest drugą pod względem częstości — po chorobach nowotworowych — przyczyną zgonu [3]. Po przeszczepieniu nerki niemal 1/3 chorych umiera z powodu chorób układu krążenia z prawidłową czynnością przeszczepionej nerki [4]. Najczęstszym czynnikiem ryzy-

ka powikłań chorób układu krążenia po transplantacji narządów jest nadciśnienie tętnicze [5].

**NADCIŚNIENIE TĘTNICZE U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY**

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby jest znacznie niższa niż w populacji ogólnej i sięga zwykle kilku lub kilkunastu procent [6]. Jest to związane przede wszystkim z patologicznie zmniejszonym oporem naczyniowym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby [7]. Po transplantacji wspomniana nieprawidłowość hemodynamiczna ustępuje. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych



po przeszczepieniu wątroby wynosi 35–58% [8–12]. W badaniu przeprowadzonym w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach stwierdzono, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego zwiększa się w kolejnych miesiącach po zabiegu i sięga nawet 62,5% po 2 latach od przeszczepienia wątroby [12]. W badaniu tym wykazano również, że nadciśnienie tętnicze występuje częściej u chorych leczonych cyklosporyną A, a wśród pacjentów leczonych takrolimusem wartości ciśnienia tętniczego cechowała dodatnia korelacja ze stężeniem tego leku we krwi [12]. W badaniu z innego polskiego ośrodka, w którym u 107 chorych po przeszczepieniu wątroby wykonywano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze dotyczy aż 89% chorych [13]. Co ciekawe, jedynie u 9% badanych występował fizjologiczny spadek ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, a aż u 36% dochodziło do wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie snu.

### **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE U CHORYCH PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI**

W przeciwieństwie do chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby u chorych z przewlekłą chorobą nerek kwalifikowanych do przeszczepienia nerki nadciśnienie tętnicze występuje częściej niż w populacji ogólnej. Szacuje się, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki wynosi od 50% do ponad 90% [11, 14, 15]. W badaniu przeprowadzonym przez Anzancot i wsp. [16], w którym wykonywano ABPM, wykazano, że podobnie jak u chorych po przeszczepieniu wątroby u znacznej części biorców

nerki nie stwierdza się fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych. W innym badaniu, w którym analizowano wyniki ABPM, udowodniono, że częstość występowania maskowanego nadciśnienia tętniczego u tych chorych wynosi aż 58% [17]. Czynnikiem sprzyjającym występowaniu nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki są: upośledzenie czynności nerki przeszczepionej (zmniejszenie przesączania kłębuszkowego), wiek powyżej 50 lat, stosowanie inhibitorów kalcyneuryny (a szczególnie cyklosporyny A) i glukokortykosteroidów, otyłość, insulinooporność i cukrzyca, a także duża podaż soli w diecie [18].

Przyczyny nadciśnienia tętniczego u biorcy nerki można podzielić na kilka grup. Pierwszą stanowią czynniki zależne od biorcy. Przyczyną podwyższonego ciśnienia tętniczego mogą być nerki własne, które są źródłem nadmiernego wydzielania reniny i erytropoetyny oraz wzmożonego pobudzenia współczulnego układu nerwowego [19]. W wyjątkowych sytuacjach odporne nadciśnienie tętnicze może być wskazaniem do wykonania nefrektomii nerek własnych. Inną przyczyną wtórnego nadciśnienia tętniczego jest policytomia związana z nadmiernym wydzielaniem erytropoetyny przez niedokrwione nerki własne [20]. Upusty krwi i/lub stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) bądź antagonistów receptora typu 1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blockers*) są zalecaną formą leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z policytemią. Zaburzeniami u biorcy, które mogą się przyczynić do występowania nadciśnienia tętniczego, są również otyłość, insulinooporność oraz zespół bezdechu w czasie snu. Zdarza się również,

że u chorego występują hormonalne przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego, takie jak na przykład pierwotny hiperaldosteronizm, guz chromochłonny czy nadczynność tarczycy [19]. W przebiegu ostrego opornego na leczenie odrzucania naczyniowego z nadciśnieniem złośliwym można stwierdzić także występowanie przeciwciał pobudzających receptory angiotensyny II typu 1 [21, 22]. W takiej sytuacji niekiedy oprócz stosowania ARB, konieczne jest również przeprowadzanie plazmaferez i stosowanie immunoglobulin w dużych dawkach.

Drugą grupą przyczyn występowania nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu nerki są czynniki związane z przeniesieniem narządu od dawcy z nadciśnieniem tętniczym. Już wiele lat temu Rettig i wsp. [23] w badaniu eksperymentalnym na szczurach, wykonując krzyżową transplantację nerek między dwoma osobnikami, wykazali, że nadciśnienie tętnicze „podąża” za nerką. U osobnika, który otrzymał nerkę od szczura z nadciśnieniem tętniczym również rozwinęła się choroba nadciśnieniowa. W badaniu obserwacyjnym u 6 biorców nerki z nefropatią nadciśnieniową nerek własnych, w którym dawcami były osoby bez nadciśnienia tętniczego, doszło do obniżenia ciśnienia tętniczego i ustąpienia powikłań narządowych choroby nadciśnieniowej [24]. Dowiedziono również, że dysproporcja między masą ciała dawcy i biorcy (stosunek masy ciała dawcy do masy ciała biorcy < 0,9) wiąże się z rozwojem nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz gorszym przeżyciem przeszczepionej nerki, co prawdopodobnie jest powiązane ze zbyt małą liczbą nefronów [25].

Najczęstszą przyczyną nadciśnienia tętniczego u chorych po prze-

szczepieniu nerki pozostaje upośledzenie czynności wydalniczej nerki przeszczepionej. Do pogorszenia czynności przeszczepionej nerki dochodzi w przebiegu: ostrego odrzucania, mikroangiopatii zakrzepowej, przewlekłej nefropatii nerki przeszczepionej, nefropatii spowodowanej stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny, nawrotu choroby podstawowej (np. kłębuszkowego zapalenia nerek), powikłań urologicznych (np. wodonercze) lub pierwotnej glomerulopatii. Czynniki pogarszającymi kontrolę ciśnienia tętniczego u takich chorych są: upośledzenie czynności nerki, wiek, stosowanie inhibitorów kalcyneuryny, otyłość, zaburzenia metabolizmu węglowodanów i lipidów oraz duża podaż soli w diecie.

Kolejną przyczyną nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki jest zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej. Dane na temat częstości występowania takiego zwężenia są rozbieżne. W różnych badaniach wykazano, że u 1–23% chorych po przeszczepieniu nerki może występować zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej [26]. Może być ono zlokalizowane w tętnicy biodrowej przed zespoleniem tętniczym (u 1,5–2,4% chorych), czego najczęstszą przyczyną jest miażdżycy [19]. Zwężenie może również dotyczyć samego zespolenia lub tętnicy nerkowej dawcy (częstość występowania 1–26%). Jest ono związane z bliznami w okolicy zespolenia, uszkodzeniem ściany naczynia lub miażdżycą u dawcy [27]. Objawami klinicznymi, które mogą sugerować naczyniowo-nerkową etiologię nadciśnienia tętniczego u biorcy, może być nagłe zwiększenie ciśnienia tętniczego, gwałtowne upośledzenie czynności nerki przeszczepionej, pogorszenie czynności nerki przeszczepionej po zastosowaniu inhibitorów ACE lub

ARB, szmer w okolicy przeszczepionej nerki, hipokaliemia lub napadowy obrzęk płuc [19, 27]. Badania dodatkowe pomocne w rozpoznaniu zwężenia tętnicy nerki przeszczepionej to ultrasonografia z wykorzystaniem efektu Dopplera, angiografia tomografii komputerowej lub, rzadziej stosowana w tym przypadku, angiografia rezonansu magnetycznego [28]. Leczeniem z wyboru w zwężeniu tętnicy nerki przeszczepionej jest przeszskórna angioplastyka z zastosowaniem balonu i wszczępieniem stentu — jej skuteczność przekracza 90% [29, 30].

Kolejną przyczyną nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki jest przetoka tętniczo-żylna w nerce przeszczepionej, która jest powikłaniem biopsji nerki. Przepływ krwi przez przetokę tętniczo-żylną w nerce przeszczepionej prowadzi do niedokrwienia nerki i nadciśnienia tętniczego spowodowanego zwiększonym wytwarzaniem reniny [31]. Rzadszą przyczyną nadciśnienia tętniczego po transplantacji to tak zwana nerka Page'a. Patomechanizmem tego zaburzenia jest zwiększenie ciśnienia tętniczego pod wpływem ucisku na nerkę przeszczepioną spowodowanego limfocelą, krwiakiem lub zaciekiem moczowym [32].

W licznych badaniach wykazano, że występowanie nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu nerki wpływa niekorzystnie na rokowanie. W dużych badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych przez Opelz i wsp. [33, 34] stwierdzono, że wysokie wartości ciśnienia tętniczego wpływają niekorzystnie na przeżycie graftu. W innym badaniu obserwacyjnym dowiedziono, że wysokie wartości ciśnienia tętniczego zwiększają ryzyko powikłań choroby układu krążenia [35]. Oszacowano ponadto, że wzrost ciśnienia tętniczego o 1 mm Hg

wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań choroby układu krążenia o 1–2% [36].

## **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU INNYCH NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH**

Dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu innych narządów unaczynionych pochodzą z nielicznych badań. Szacuje się, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego po przeszczepieniu serca wynosi od 68% do nawet 100% [11, 37]. U 1/3 spośród tych chorych nadciśnienie tętnicze jest odporne na leczenie [11]. Czynniki sprzyjającymi nadciśnieniu tętniczemu u chorych po przeszczepieniu serca są starszy wiek i upośledzona czynność nerek [37]. Savioli i wsp. [38] wykazali, że zachorowalność na nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu płuc zwiększa się w kolejnych latach po transplantacji i sięga 70% po 3 latach od zabiegu przeszczepienia.

## **HIPERTENSYNOGENNE WŁAŚCIWOŚCI LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH**

Niektóre z leków immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządów unaczynionych mają właściwości hipertensynogenne. Pierwszą grupą leków stosowaną u większości chorych we wczesnym okresie po transplantacji, a u wielu chorych zalecaną do stosowania przewlekłego, są glukokortykosteroidy. Efekt hipertensynogeny tej grupy leków zależy od dawki [39, 40]. Glukokortykosteroidy w małych dawkach (< 10 mg prednizonu), stosowanych w odległym okresie po transplantacji, wykazują niewielkie właściwości hipertensynogenne [40]. Metaanaliza 34 badań obejmujących 5637 chorych, w których u chorych po przeszczepie-



pieniu nerki zaprzestano podawania glukokortykosteroidów lub nimi nie leczono, wykazała, że stosowanie glukokortykosteroidów jest związane z wyższym ryzykiem nadciśnienia tętniczego [41]. Zwiększenie częstości nadciśnienia tętniczego spowodowanego glukokortykosteroidami u chorych po transplantacji nerki ocenia się na około 15% [42]. Hipertensynogenne właściwości glukokortykosteroidów są przede wszystkim związane z retencją sodu i wody, z powodu pobudzenia receptorów mineralokortykosteroidowych, a także z bezpośrednim działaniem naczyniokurczącym, pobudzeniem układu renina–angiotensyna–aldosteron, zmniejszeniem wytwarzania prostacykliny i tlenu azotu, zwiększeniem wrażliwości naczyń krwionośnych na czynniki naczyniokurczące (m.in. angiotensynę II, aminy katecholowe, endotelinę 1) oraz ze zwiększeniem wytwarzania wolnych rodników tlenowych [43].

Druga grupa leków immunosupresyjnych o właściwościach hipertensynogennych to inhibitory kalcyneuryny. Podobnie jak w przypadku glukokortykosteroidów efekt hipertensynogeny inhibitorów kalcyneuryny zależy od dawki. Przedstawicielami tej grupy leków są cyklosporyna i takrolimus. Robert i wsp. [44] przeprowadzili metaanalizę badań, w której wykazali, że małe dawki cyklosporyny (1–4 mg/kg mc./d.) powodują wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o około 5 mm Hg, natomiast większe dawki (10 mg/kg mc./d.) prowadzą do zwiększenia skurczowego ciśnienia tętniczego o około 11 mm Hg [44]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu narządów leczonych cyklosporyną sięga nawet 100% (u chorych po zabiegu

przeszczepienia serca) [45]. Głównym mechanizmem działania hipertensynogennego inhibitorów kalcyneuryny, a zwłaszcza cyklosporyny, jest efekt naczyniokurczący. Wykazano, że cyklosporyna nasila wytwarzanie endoteliny 1 i tromboksanu A<sub>2</sub> [46], zmniejsza wytwarzanie prostacykliny i tlenu azotu, aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron [47] oraz pobudza współczulny układ nerwowy [48]. Udowodniono również, że cyklosporyna A i takrolimus zwiększają aktywność kotransportera Na-Cl (NCC, *sodium-chloride cotransporter*) w błonie luminalnej komórek w początkowym odcinku kanalka dalszego, przez co nasilają resorpcję zwrotną sodu [49–51]. Jak wcześniej wspomniano, cyklosporyna A wywołuje zależny od dawki, odwracalny skurcz naczyń, który szczególnie dotyczy naczyń doprowadzającego kłębuszka. Prowadzi to do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej i niedokrwienia śródmiąższu nerki, a wtórnie do zwiększenia ciśnienia tętniczego [52]. Po rozpoczęciu leczenia cyklosporyną A już w pierwszych dniach obserwuje się zwiększenie ciśnienia tętniczego [53]. Na uwagę zasługuje również fakt, że w trakcie leczenia cyklosporyną często nie stwierdza się nocnego obniżenia ciśnienia tętniczego [54].

Takrolimus wykazuje słabsze działanie naczyniokurczące niż cyklosporyna, a nadciśnienie tętnicze u chorych po przeszczepieniu nerki leczonych takrolimusem przebiega łagodniej. Wykazano, że liczba stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych u chorych leczonych takrolimusem jest mniejsza niż u leczonych cyklosporyną [54]. W innym badaniu stwierdzono, że wśród chorych leczonych takrolimusem zapadalność na nadciśnienie tętnicze w ciągu 5 lat była mniejsza niż u chorych leczo-

nych cyklosporyną [55]. Dowiedziano ponadto, że chorzy leczeni takrolimusem charakteryzują się mniejszą sztywnością tętnic (mniejszą prędkością fali tętna [PWV, *pulse wave velocity*]) niż leczeni cyklosporyną [56].

## LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW

U chorych po przeszczepieniu narządów z nadciśnieniem tętniczym pierwszym postępowaniem, podobnie jak w populacji ogólnej, powinno być leczenie nefarmakologiczne, a tym samym modyfikacja diety, codzienna aktywność fizyczna, zmniejszenie masy ciała czy zaprzestanie palenia papierosów. W przypadku chorych z nadciśnieniem tętniczym stosujących cyklosporynę A można rozważyć jej zamianę na takrolimus. Ligtenberg i wsp. [57] w badaniu interwencyjnym obejmującym 17 chorych po transplantacji nerki wykazali, że zamiana cyklosporyny na takrolimus istotnie obniża ciśnienie tętnicze, a powrót do stosowania cyklosporyny ponownie je zwiększa. W innym badaniu obejmującym 64 chorych po przeszczepieniu nerki stwierdzono zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego z 144 do 138 mm Hg, a rozkurczowego z 84 do 80 mm Hg po 3 miesiącach od konwersji leczenia immunosupresyjnego opartego na cyklosporynie na leczenie oparte na takrolimucie [58]. W przypadku konieczności farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej można stosować leki ze wszystkich grup z wyjątkiem preparatów zwiększających stężenia inhibitorów kalcyneuryny we krwi. Biorąc pod uwagę naczyniokurczące właściwości inhibitorów kalcyneuryny, najbardziej odpowiednią grupą leków przeciwnadciśnieniowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym

stosujących inhibitory kalcyneuryny są antagoniści wapnia. Ze względu na brak wpływu lub niewielki wpływ na stężenie cyklosporyny wskazane jest stosowanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia (z wyjątkiem lerkanidipiny) [59–61]. Duża metaanaliza badań obejmujących 1255 chorych po przeszczepieniu nerki z nadciśnieniem tętniczym wykazała, że stosowanie antagonistów wapnia zmniejsza również ryzyko utraty nerki przeszczepionej [62].

Jeśli chodzi o szczególne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych po przeszczepieniu serca, to należy w miarę możliwości unikać stosowania antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych. Przeszczepione serce jest odnerwione i stosowanie antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych może uniemożliwić pełną adaptację układu krążenia do wysiłku fizycznego [63].

W badaniu interwencyjnym u chorych po przeszczepieniu nerki z nadciśnieniem tętniczym stosowanie diety z ograniczeniem zawartości sodu do 80–100 mmol/dobę powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego po 3 miesiącach z 146/89 mm Hg do 116/72 mm Hg [64]. We wczesnym okresie po transplantacji nerki (w pierwszych 3–4 miesiącach) ciśnienie tętnicze zależy głównie od wolemii, dlatego w leczeniu nadciśnienia tętniczego oprócz diety z ograniczoną zawartością sodu powinno się stosować leki moczopędne. Wyniki badań retrospektywnych nad wpływem inhibitorów ACE oraz ARB na rokowanie po transplantacji nerki okazały się sprzeczne [65–68]. W niedawno opublikowanej metaanalizie 24 badań randomizowanych i obserwacyjnych, obejmującej łącznie ponad 54 tys. chorych po przeszczepieniu nerki, wykazano, że stosowanie inhibito-

rów ACE lub ARB istotnie obniża ryzyko śmierci biocy i utraty nerki przeszczepionej, a także znacznie zmniejsza białkomocz [68]. Chorzy odnoszą korzyści po około 3 latach stosowania tych leków. Biorąc pod uwagę korzyści i zagrożenia płynące ze stosowania inhibitorów ACE oraz ARB, wydaje się, że należy je zalecać zwłaszcza chorym z powikłaniami narządowymi choroby nadciśnieniowej, cukrzycą oraz białkomoczem, zachowując ostrożność u biorców ze znacznym zaburzeniem czynności nerki przeszczepionej i tendencją do hiperkaliemii.

## PODSUMOWANIE

Nadciśnienie tętnicze występuje częściej u chorych po przeszczepieniu narządów niż w populacji ogólnej. Głównymi przyczynami nadciśnienia tętniczego u tych chorych są leki immunosupresyjne o właściwościach hipertensynogennych oraz upośledzenie czynności nerek. Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych po transplantacji nerki jest bardziej złożona. Najczęściej wysokie wartości ciśnienia tętniczego wynikają z pogorszenia czynności nerki przeszczepionej, jednak w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić również patologię nerek własnych i zaburzenia unaczynienia nerki przeszczepionej. W leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibitorami kalcyneuryny należy preferować stosowanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia (z wyjątkiem lerkanidipiny).

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNICTWO

1. POLTRANSPLANT Biuletyn informacyjny. <http://bip.poltransplant.org.pl/> (November 3, 2019).

- Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA), All contributing centers (www.eltr.org), European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57(3): 675–688, doi: [10.1016/j.jhep.2012.04.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.015), indexed in Pubmed: 22609307.
- Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation.* 2001; 72(6 Suppl): S5–S8, doi: [10.1097/00007890-200109271-00003](https://doi.org/10.1097/00007890-200109271-00003), indexed in Pubmed: 11585242.
- Oliveira CP, Stefano JT, Alvares-da-Silva MR. Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 7(4): 361–364, doi: [10.1586/egh.13.19](https://doi.org/10.1586/egh.13.19), indexed in Pubmed: 23639094.
- Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010; 10(6): 1420–1427, doi: [10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x), indexed in Pubmed: 20486907.
- Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011; 17(1): 15–22, doi: [10.1002/lt.22198](https://doi.org/10.1002/lt.22198), indexed in Pubmed: 21254340.
- Bolognesi M, Verardo A, Di Pascoli M, et al. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(10): 2555–2563, doi: [10.3748/wjg.v20.i10.2555](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2555), indexed in Pubmed: 24627591.
- Parekh J, Corley DA, Feng S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12(8): 2181–2187, doi: [10.1111/j.1600-6143.2012.04077.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04077.x), indexed in Pubmed: 22548965.
- Algare M, Sholkamy A, Alshazly M, et al. New-onset diabetes and hypertension as complications of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014; 46(3): 870–872, doi: [10.1016/j.transproceed.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.12.007), indexed in Pubmed: 24767368.
- Hara Y, Kawagishi N, Nakanishi W, et al. Prevalence and risk factors of obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus before and after adult living donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2015; 45(7): 764–770, doi: [10.1111/hepr.12418](https://doi.org/10.1111/hepr.12418), indexed in Pubmed: 25196899.
- Halimi JM, Persu A, Sarafidis P, et al. Optimizing hypertension management in renal transplantation: a call to action. *Nephrol Dial*

- Transplant. 2017; 32(12): 1959–1962, doi: [10.1093/ndt/gfx283](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx283), indexed in Pubmed: [29099945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099945/).
12. Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, et al. High frequency of arterial hypertension in patients after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48(5): 1721–1724, doi: [10.1016/j.transproceed.2015.11.043](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.043), indexed in Pubmed: [27496479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496479/).
  13. Hryniewiecka E, Pilecki T, Zieniewicz K, et al. Circadian and short-term blood pressure abnormalities after liver transplantation. *Clin Exp Hypertens.* 2018; 40(8): 730–733, doi: [10.1080/10641963.2018.1431248](https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1431248), indexed in Pubmed: [29420076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420076/).
  14. Gheith OA, Bakr MA, Fouda MA, et al. Comparative analysis of azathioprine versus cyclosporine-based therapy in primary haplo-identical live-donor kidney transplantation: a 20-year experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2008; 19(4): 564–570, indexed in Pubmed: [18580014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18580014/).
  15. van der Schaaf MR, Hené RJ, Floor M, et al. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension.* 1995; 25(1): 77–81, doi: [10.1161/01.hyp.25.1.77](https://doi.org/10.1161/01.hyp.25.1.77), indexed in Pubmed: [7843758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7843758/).
  16. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, et al. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation.* 2014; 98(5): 537–542, doi: [10.1097/TP.000000000000103](https://doi.org/10.1097/TP.000000000000103), indexed in Pubmed: [24770618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770618/).
  17. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, et al. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; 17(1): 46–50, doi: [10.1111/jch.12448](https://doi.org/10.1111/jch.12448), indexed in Pubmed: [25440573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440573/).
  18. Barbari A. Posttransplant hypertension: multipathogenic disease process. *Exp Clin Transplant.* 2013; 11(2): 99–108, doi: [10.6002/ect.2012.0311](https://doi.org/10.6002/ect.2012.0311), indexed in Pubmed: [23473421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473421/).
  19. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(6): 1248–1260, doi: [10.1681/ASN.2014080834](https://doi.org/10.1681/ASN.2014080834), indexed in Pubmed: [25653099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25653099/).
  20. Thomas B, Weir MR. The evaluation and therapeutic management of hypertension in the transplant patient. *Curr Cardiol Rep.* 2015; 17(11): 95, doi: [10.1007/s11886-015-0647-z](https://doi.org/10.1007/s11886-015-0647-z), indexed in Pubmed: [26362301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362301/).
  21. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 2005; 352(6): 558–569, doi: [10.1056/NEJMoa035717](https://doi.org/10.1056/NEJMoa035717), indexed in Pubmed: [15703421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15703421/).
  22. Wei F, Jia XJ, Yu SQ, et al. SOT-AT1 Study Group. Candesartan versus imidapril in hypertension: a randomised study to assess effects of anti-AT1 receptor autoantibodies. *Heart.* 2011; 97(6): 479–484, doi: [10.1136/hrt.2009.192104](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.192104), indexed in Pubmed: [21296780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21296780/).
  23. Rettig R, Stauss H, Folberth C, et al. Hypertension transmitted by kidneys from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 1989; 257(2 Pt 2): F197–F203, doi: [10.1152/ajprenal.1989.257.2.F197](https://doi.org/10.1152/ajprenal.1989.257.2.F197), indexed in Pubmed: [2669526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2669526/).
  24. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. 1983. *N Engl J Med.* 2000; 11(12): 2404–2412, indexed in Pubmed: [11095665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11095665/).
  25. el-Agroudy AE, Hassan NA, Bakr MA, et al. Effect of donor/recipient body weight mismatch on patient and graft outcome in living-donor kidney transplantation. *Am J Nephrol.* 2003; 23(5): 294–299, doi: [10.1159/000072819](https://doi.org/10.1159/000072819), indexed in Pubmed: [12902614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12902614/).
  26. Halimi JM, Al-Najjar A, Buchler M, et al. Transplant renal artery stenosis: potential role of ischemia/reperfusion injury and long-term outcome following angioplasty. *J Urol.* 1999; 161(1): 28–32, doi: [10.1016/s0022-5347\(01\)62051-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62051-2), indexed in Pubmed: [10037360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037360/).
  27. Chen W, Kayler LK, Zand MS, et al. Transplant renal artery stenosis: clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Clin Kidney J.* 2015; 8(1): 71–78, doi: [10.1093/ckj/sfu132](https://doi.org/10.1093/ckj/sfu132), indexed in Pubmed: [25713713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25713713/).
  28. Gaddikeri S, Mitsumori L, Vaidya S, et al. Comparing the diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomographic angiography and gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for the assessment of hemodynamically significant transplant renal artery stenosis. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2014; 43(4): 162–168, doi: [10.1067/j.cpradiol.2014.03.001](https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2014.03.001), indexed in Pubmed: [24948209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24948209/).
  29. Chen LX, De Mattos A, Bang H, et al. Angioplasty vs stent in the treatment of transplant renal artery stenosis. *Clin Transplant.* 2018; 32(4): e13217, doi: [10.1111/ctr.13217](https://doi.org/10.1111/ctr.13217), indexed in Pubmed: [29394514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29394514/).
  30. Ngo AT, Markar SR, De Lijster MS, et al. A systematic review of outcomes following percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of transplant renal artery stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38(6): 1573–1588, doi: [10.1007/s00270-015-1134-z](https://doi.org/10.1007/s00270-015-1134-z), indexed in Pubmed: [26088719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088719/).
  31. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2011; 24(6): 523–533, doi: [10.1111/j.1432-2277.2011.01242.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01242.x), indexed in Pubmed: [21382101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382101/).
  32. Thomas B, Taber DJ, Srinivas TR. Hypertension after kidney transplantation: a pathophysiologic approach. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15(5): 458–469, doi: [10.1007/s11906-013-0381-0](https://doi.org/10.1007/s11906-013-0381-0), indexed in Pubmed: [23933793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933793/).
  33. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int.* 1998; 53(1): 217–222, doi: [10.1046/j.1523-1755.1998.00744.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00744.x), indexed in Pubmed: [9453022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9453022/).
  34. Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant.* 2005; 5(11): 2725–2731, doi: [10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x), indexed in Pubmed: [16212633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16212633/).
  35. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(7): 1554–1562, doi: [10.1681/ASN.2013040435](https://doi.org/10.1681/ASN.2013040435), indexed in Pubmed: [24627349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24627349/).
  36. Campistol JM, Romero R, Paul J, et al. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(Suppl 3): iii62–iii66, doi: [10.1093/ndt/gfh1018](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1018), indexed in Pubmed: [15192139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15192139/).
  37. Wasilewski G, Przybylowski P, Janik L, et al. Inadequate blood pressure control in orthotopic heart transplant: is there a role of kidney function and immunosuppressive regimen? *Transplant Proc.* 2014; 46(8): 2830–2834, doi: [10.1016/j.transproceed.2014.09.034](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.034), indexed in Pubmed: [25380929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25380929/).
  38. Savioli G, Surbone S, Giovi I, et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin Transplant.* 2013; 27(3): E237–E243, doi: [10.1111/ctr.12098](https://doi.org/10.1111/ctr.12098), indexed in Pubmed: [23414418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414418/).
  39. Panoulas VF, Douglas KMJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008; 47(1): 72–75, doi: [10.1093/rheumatology/kem311](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem311), indexed in Pubmed: [18077493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077493/).
  40. Hafström I, Rohani M, Deneberg S, et al. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis—a randomized study. *J Rheumatol.* 2007; 34(9): 1810–1816, indexed in Pubmed: [17696277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17696277/).
  41. Knight SR, Morris PJ, Knight SR, et al. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation.* 2010; 89(1): 1–14, doi: [10.1097/TP.0b013e3181c518cc](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c518cc), indexed in Pubmed: [20061913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20061913/).
  42. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(5): 829–839, doi: [10.1016/s0272-6386\(99\)70414-2](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70414-2), indexed in Pubmed: [10213637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10213637/).
  43. Ong SLH, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of ni-

- tric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40(2): 393–407, ix, doi: [10.1016/j.ecl.2011.01.010](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.01.010), indexed in Pubmed: 21565674.
44. Robert N, Wong GWk, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1): CD007893, doi: [10.1002/14651858.CD007893.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007893.pub2), indexed in Pubmed: 20091657.
  45. Cifková R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(12): 2283–2285, doi: [10.1097/00004872-200112000-00025](https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00025), indexed in Pubmed: 11725176.
  46. Textor SC, Burnett JC, Romero JC, et al. Urinary endothelin and renal vasoconstriction with cyclosporine or FK506 after liver transplantation. *Kidney Int*. 1995; 47(5): 1426–1433, doi: [10.1038/ki.1995.200](https://doi.org/10.1038/ki.1995.200), indexed in Pubmed: 7543625.
  47. Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, et al. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(12): 2265–2271, indexed in Pubmed: 11095649.
  48. Klein IH, Abrahams AC, van Ede T, et al. Differential effects of acute and sustained cyclosporine and tacrolimus on sympathetic nerve activity. *J Hypertens*. 2010; 28(9): 1928–1934, doi: [10.1097/HJH.0b013e-32833c20eb](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e-32833c20eb), indexed in Pubmed: 20577127.
  49. Melnikov S, Mayan H, Uchida S, et al. Cyclosporine metabolic side effects: association with the WNK4 system. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41(10): 1113–1120, doi: [10.1111/j.1365-2362.2011.02517.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02517.x), indexed in Pubmed: 21434893.
  50. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*. 2001; 293(5532): 1107–1112, doi: [10.1126/science.1062844](https://doi.org/10.1126/science.1062844), indexed in Pubmed: 11498583.
  51. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2009; 361(22): 2153–2164, doi: [10.1056/NEJM-ra0907219](https://doi.org/10.1056/NEJM-ra0907219), indexed in Pubmed: 19940300.
  52. Liapis H, Wang HL. *Pathology of solid organ transplantation*. Springer, Berlin 2011: 77–169.
  53. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999; 20(5): 437–449, doi: [10.2165/00002018-199920050-00004](https://doi.org/10.2165/00002018-199920050-00004), indexed in Pubmed: 10348094.
  54. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*. 2002; 73(5): 775–782, doi: [10.1097/00007890-200203150-00021](https://doi.org/10.1097/00007890-200203150-00021), indexed in Pubmed: 11907427.
  55. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *The Lancet*. 2002; 359(9308): 741–746, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)07875-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07875-3).
  56. Stróżecki P, Adamowicz A, Włodarczyk Z, et al. The influence of calcineurin inhibitors on pulse wave velocity in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2007; 29(6): 679–684, doi: [10.1080/08860220701460046](https://doi.org/10.1080/08860220701460046), indexed in Pubmed: 17763162.
  57. Ligtenberg G, Hené RJ, Blankestijn PJ, et al. Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: cyclosporin A versus tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(2): 368–373, indexed in Pubmed: 11158228.
  58. Artz MA, Boots JMM, Ligtenberg G, et al. Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(7): 1880–1888, doi: [10.1097/01.asn.0000071515.27754.67](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000071515.27754.67), indexed in Pubmed: 12819249.
  59. Pesavento TE, Jones PA, Julian BA, et al. Amlodipine increases cyclosporine levels in hypertensive renal transplant patients: results of a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(6): 831–835, indexed in Pubmed: 8793790.
  60. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction of calcium channel blockers with cyclosporine in hematopoietic stem cell transplant children. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(12): 1580–1584, doi: [10.1177/1060028014550644](https://doi.org/10.1177/1060028014550644), indexed in Pubmed: 25280976.
  61. Toupance O, Lavaud S, Canivet E, et al. Antihypertensive effect of amlodipine and lack of interference with cyclosporine metabolism in renal transplant recipients. *Hypertension*. 1994; 24(3): 297–300, doi: [10.1161/01.hyp.24.3.297](https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.3.297), indexed in Pubmed: 8082935.
  62. Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation*. 2009; 88(1): 7–18, doi: [10.1097/TP.0b013e3181a9e960](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a9e960), indexed in Pubmed: 19584673.
  63. Kittleson MM, Kobashigawa J. Long-term care of the heart transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014; 19(5): 515–524, doi: [10.1097/mot.0000000000000117](https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000117), indexed in Pubmed: 25160698.
  64. Keven K, Yağcı S, Canbakan B, et al. The impact of daily sodium intake on post-transplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006; 38(5): 1323–1326, doi: [10.1016/j.transproceed.2006.02.103](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.02.103), indexed in Pubmed: 16797292.
  65. Opelz G, Zeier M, Laux G, et al. No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: a collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(11): 3257–3262, doi: [10.1681/ASN.2006050543](https://doi.org/10.1681/ASN.2006050543), indexed in Pubmed: 17035607.
  66. Heinze G, Mitterbauer C, Regele H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(3): 889–899, doi: [10.1681/asn.2005090955](https://doi.org/10.1681/asn.2005090955), indexed in Pubmed: 16481415.
  67. Hillebrand U, Suwelack BM, Loley K, et al. Blood pressure, antihypertensive treatment, and graft survival in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009; 22(11): 1073–1080, doi: [10.1111/j.1432-2277.2009.00922.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2009.00922.x), indexed in Pubmed: 19624495.
  68. Jiang YM, Song TR, Qiu Y, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on survival in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018; 34(1): 1–13, doi: [10.1016/j.kjms.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.07.007), indexed in Pubmed: 29310811.



# Markery włóknienia w niewydolności serca

## Markers of myocardial fibrosis in heart failure

Bożena Szygula-Jurkiewicz<sup>1</sup>, Alicja Gospodarczyk<sup>2</sup>, Kamila Kurkiewicz<sup>2</sup>, Hubert Mado<sup>2</sup>, Mariusz Gąsior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Oddziale Klinicznym Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Mimo znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym i interwencyjnym przewlekła niewydolność serca (HF) nadal stanowi istotny problem kliniczny związany z dużą chorobowością i śmiertelnością. Z tego powodu konieczne jest poszukiwanie nieinwazyjnych, prostych i tanich metod pozwalających na rozpoznawanie bezobjawowej dysfunkcji lewej komory oraz ocenę skuteczności leczenia farmakologicznego, jak również interwencyjnego (np. metodą mechanicznego wspomaganie krążenia) objawowej HF. Biorąc pod uwagę znaczenie włóknienia reaktywnego i zastępczego w powstawaniu dysfunkcji komór serca, ocena stopnia zwłóknienia za pomocą swoistych biomarkerów może stanowić użyteczne narzędzie diagnostyczne i prognostyczne u chorych z tym schorzeniem. Z patofizjologicznego punktu widzenia do oceny progresji włóknienia w HF mógłby być przydatny pomiar stężenia w surowicy krwi białek biorących udział w metabolizmie kolagenu. Ponadto monitorowanie w czasie biomarkerów włóknienia może dostarczać informacji dotyczących postępu choroby, rokowania oraz odpowiedzi na prowadzone leczenie oraz rokowania. W artykule przedstawiono znaczenie procesu włóknienia w rozwoju HF oraz opisano wskaźniki odzwierciedlające przebieg przebudowy jam serca.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 104–110*

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, rokowanie, markery włóknienia

### ABSTRACT

Despite considerable progress in the pharmacological and interventional treatment of chronic heart failure (HF), it still constitutes a significant clinical problem connected with high morbidity and mortality. For this reason, it is necessary to seek non-invasive, simple and inexpensive methods to diagnose asymptomatic left ventricular dysfunction, determine prognosis and evaluate the efficacy of pharmacological as well as and interventional treatment such as mechanical circulatory support. Considering the importance of fibrous tissue for the impairment of myocardial function, the evaluation of fibrosis using specific biomarkers may be a useful clinical tool in patients with HF. In addition, monitoring over time of biomarkers of fibrosis can provide information on disease progression, treatment response and prognosis. The paper presents the importance of fibrosis in the development of HF and indicators reflecting the course of cardiac remodeling.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 104–110*

**Key words:** heart failure, prognosis, fibrosis markers

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szygula-Jurkiewicz  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
tel. +48 32 373 38 60  
e-mail: centrala4@wp.pl

### WPROWADZENIE

Mimo znacznego postępu w leczeniu farmakologicznym i interwencyjnym przewlekła niewydolność serca (HF, *heart failure*) stanowi istotny problem kli-

niczny związany z dużymi chorobowością i śmiertelnością [1]. Schorzenie to dotyczy 2–3% populacji ogólnej, a zachorowalność, głównie ze względu na poprawę opieki kardiologicznej i wydłużający się czas przeżycia chorych, wykazuje tendencję wzrostową [1, 2].

Z jednej strony, w randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono obniżenie śmiertelności u chorych z HF, dzięki stosowaniu leków hamujących mechanizmy odgrywające rolę w patogenezie i patofizjologii tego schorzenia, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny,  $\beta$ -adrenolityki, sartany i antagoniści receptora aldosteronu, a także dzięki stosowaniu urządzeń wszczepialnych i elektroterapii [3, 4]. Z drugiej strony, w badaniach populacyjnych wykazano, że zachorowalność na HF zwiększy się do roku 2030 o 46%, a obecnie prawie 50% chorych z HF umiera w ciągu 5 lat od rozpoznania choroby, głównie z powodu nasilenia objawów HF lub z powodu komorowych zaburzeń rytmu [4–6]. Tak duża częstość występowania zgonów jest w dużym stopniu związana z brakiem badań przesiewowych pozwalających na rozpoznanie bezobjawowej dysfunkcji lewej komory.

Patofizjologia HF pozostaje złożona. Zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej obu komór serca prowadzą do pobudzenia mechanizmów adaptacyjnych, takich jak aktywacja układów neurohumoralnych przez adrenergiczne włókna nerwowe, pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz patologiczna przebudowa mięśnia sercowego. Pierwsze dwa spośród tych mechanizmów adaptacyjnych występują w krótkim czasie po upośledzeniu funkcji mięśnia sercowego i mają za zadanie zapewnić odpowiednią pojemność minutową. Stają się one jednak w pewnym momencie nieadekwatne i powodują patologiczne zmiany anatomiczne i funkcjonalne serca. Przebudowa i przerost mięśnia sercowego rozwijają się powoli i odgrywają rolę w długofalowym przystosowaniu się do przeciążenia hemodynamicznego.

Przebudowa jam serca polega na ich postępującej rozstrzeni, scieńczeniu ścian oraz zmianie kształtu. Dzięki temu następuje zwiększenie obciążenia wstępnego, co — zgodnie z zasadą Franka-Starlinga — umożliwia utrzymanie odpowiedniej objętości wyrzutowej [7, 8]. Przerost mięśnia sercowego w połączeniu ze zwiększoną objętością krwi krążącej pomagają w utrzymaniu pojemności minutowej. Mechanizmy te spełniają jednak korzystną rolę tylko

w etapie początkowym, natomiast rozstrzeń jam postępuje ze względu na utrzymujące się zwiększone naprężenie ścian serca spowodowane przeciążeniem ciśnieniowym i objętościowym. W wyniku zmniejszonej kurczliwości przerośniętych miocytów i ich przestrzennej dezorganizacji skurcz serca staje się coraz mniej efektywny hemodynamicznie. Niedostateczna w stosunku do rozrostu kardiomiocytów angiogeneza zmniejsza perfuzję wieńcową oraz zaburza metabolizm komórek mięśnia sercowego. W następstwie tego kardiomiocyty ulegają stopniowej apoptozie i są zastępowane przez komórki tkanki włóknistej [7, 8], dochodzi do zaburzenia czynności serca jako pompy oraz powstawania zaburzeń rytmu serca. Na przebudowę mięśnia sercowego wpływają również czynniki autokrynne i parakrynne wytwarzane przez miocyty, takie jak cytokiny, angiotensyna II czy endotelina. Angiotensyna II odgrywa istotną rolę w procesie przerostu miocytów, pobudza syntezę kolagenu w fibroblastach i hamuje metaloproteinazę 1 oraz tkankową kolagenazę — enzymy mające wpływ na degradację kolagenu. W następstwie dochodzi do gromadzenia kolagenu i włóknienia mięśnia sercowego. Angiotensyna uczestniczy ponadto w procesie zamiany kolagenu fizjologicznego w patologiczny, a także w procesie aktywacji apoptozy [7–9]. Jednym ze sposobów nieinwazyjnej oceny postępu procesu włóknienia u chorych z bezobjawową lub objawową dysfunkcją komór serca jest pomiar stężenia w surowicy krwi białek zaangażowanych w regulację metabolizmu kolagenu [7–9]. Biorąc pod uwagę znaczenie tkanki włóknistej w procesie powstawania dysfunkcji mięśnia sercowego, ocena stopnia zwłóknienia za pomocą swoistych biomarkerów może stanowić użyteczne narzędzie kliniczne u chorych z HF. Ponadto monitorowanie w czasie biomarkerów włóknienia może dostarczać informacji dotyczących postępu choroby, rokowania oraz odpowiedzi na prowadzone leczenie.

## BUDOWA MIĘŚNIA SERCOWEGO

Mięsień sercowy jest zbudowany z kardiomiocytów, komórek macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak fibroblasty i makrofagi, oraz z sieci naczyń krwionośnych. Kardiomiocyty zajmują około 75% objętości tkanki mięśniowej serca, stanowiąc zaledwie 30% liczby wszystkich komórek w mięśniu sercowym, a pozostałe 70% stanowią głównie fibroblasty [10].

Szkielet dla kardiomiocytów tworzy macierz pozakomórkowa (ECM, *extracellular matrix*), która jest tkanką łączną zbudowaną głównie z kolagenu typów I i III syntetyzowanego przez fibroblasty. Poza tym ECM zawiera również fibronektynę, lamininę, elastynę, fibrylinę, proteoglikany i glikoproteiny. Białka te są wytwarzane przez fibroblasty pod wpływem wielu czynników, takich jak: płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF, *basic fibroblast growth factor*), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF $\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insuline-like growth factor*) oraz niektóre interleukiny (interleukina 1 [IL-1], interleukina 2 [IL-2]) [8, 11]. W ECM kolagen typu I tworzy pęczki prążkowane fibryli układające się w sieć grubych włókien odpornych na rozerwanie, o dużej wytrzymałości mechanicznej. Z kolei kolagen typu III tworzy sieć cienkich włókien o elastycznych odczkach podatnych na rozciąganie. W warunkach prawidłowych oba typy kolagenu pozostają w stanie równowagi, decydując o mechanicznej skuteczności skurczu i rozkurczu serca. W ECM włókna kolagenowe ulegają również degradacji przy udziale metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*), których aktywność jest regulowana przez tkankowe inhibitory metaloproteinaz (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinases*). Oba typy białek są syntetyzowane przez fibroblasty [11].

### PATOFIZJOLOGIA WŁÓKNIENIA

Pod wpływem czynników patologicznych, takich jak niedokrwienie, zapalenie, obciążenie mechaniczne, infekcje, czynniki stresowe, toksyczne i neurohormonalne, dochodzi do zaburzenia równowagi między syntezą a degradacją kolagenu. W warunkach przewagi czynników stymulujących proces syntezy kolagenu nad czynnikami pobudzającymi jego degradację dochodzi do niekorzystnej przebudowy ECM, co w konsekwencji prowadzi do włóknienia mięśnia sercowego [11, 12]. Uraz mechaniczny serca spowodowany przez czynniki zaburzające jego funkcję może wywołać amplifikację miejscowych fibroblastów, transformację krążących komórek szpiku kostnego oraz komórek śródbłonka/nabłonka do fibroblastów i miofibroblastów. Stwierdzono, że miofibroblasty są najważniejszymi komórkami zaangażowanymi we włóknienie mięśnia sercowego. Powstają one z prze-

kształconych fibroblastów w odpowiedzi na bodźce związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego. Nie występują w zdrowym sercu. Miofibroblasty charakteryzują się lepszą kurczliwością i większą zdolnością do produkcji białek ECM, zwłaszcza do kumulacji kolagenu typu I [8, 13, 14]. Nadmierne gromadzenie się włókien kolagenowych w obrębie ECM prowadzi z kolei do sztywności serca, dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej komór oraz do zaburzeń rytmu serca [12]. Można wyróżnić dwa podstawowe typy włóknienia: włóknienie zastępcze — ogniskowe oraz reaktywne — rozproszone. Włóknienie zastępcze wypełnia miejsca po martwych kardiomiocytach i tworzy blizny, najczęściej po zawale mięśnia sercowego. Powstaje również w przebiegu kardiomiopatii przerostowej, sarkoidozy, zapalenia mięśnia sercowego i przewlekłej niewydolności nerek. Natomiast zwłóknienie reaktywne jest rozproszone, występuje w przestrzeni śródmiąższowej oraz okołonaczyniowej i nie wiąże się z utratą kardiomiocytów. Pojawia się w wielu typach chorób, na przykład w nadciśnieniu tętniczym, cukrzycy, u pacjentów z kardiomiopatią przerostową oraz zwężeniem zastawki aortalnej [3, 11, 14].

### MARKERY WŁÓKNIENIA Metaloproteinazy

Metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej to rodzina enzymów składająca się z ponad 20 zależnych od cynku endopeptydaz, które są zdolne do rozkładu elementów ECM. W warunkach fizjologicznych metaloproteinazy regulują procesy rozwojowe, kontrolują angiogenezę oraz proces gojenia się ran. W odpowiedzi na patologiczne bodźce zewnętrzne, takie jak zapalenie, niedotlenienie, zwiększona produkcja wolnych rodników oraz przeciążenie mechaniczne, dochodzi do zaburzenia homeostazy między aktywnością metaloproteinaz a ich tkankowymi inhibitorami (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinases*) [5, 15]. Uszkodzenie mięśnia sercowego wskutek jego niedokrwienia prowadzi do pobudzenia aktywności MMP, które — rozkładając białka ECM — generują cząstki (modele cząsteczkowe związane z uszkodzeniem [DAMP, *danger/damage associated molecular patterns*]) służące jako chemoatraktanty przyciągające komórki zapalne w miejsce uszkodzenia. Makrofagi i neutrofile naciekają uszkodzoną tkankę, wytwarzając metaloproteinazy, które następnie przyczyniają się do niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego



[8, 14]. Niektóre enzymy i białka ECM przedostają się do krwi obwodowej, co pozwala określić i monitorować ich stężenie. Pośrednich informacji dotyczących stopnia zwłóknienia mięśnia sercowego dostarcza także pomiar stężenia w surowicy krwi szeregu peptydów pochodzących z metabolizmu kolagenu [16]. Za biomarkery syntezy kolagenu uważa się propeptyd prokolagenu typu I oraz prokolagenu typu III, natomiast do biomarkerów degradacji kolagenu zalicza się telopeptydy kolagenu typów I i III, które powstają podczas rozpadu kolagenu [17]. Stosunek między stężeniem propeptydów i telopeptydów kolagenu jest wskaźnikiem równowagi między syntezą a degradacją kolagenu w mięśniu sercowym. Stwierdzono również związek między stężeniem biomarkerów syntezy i degradacji kolagenu w ECM ze stężeniem w surowicy krwi [12, 17, 18]. W badaniu RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), przeprowadzonym u 261 pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory i objawami ciężkiej HF, Alla i wsp. [19] wykazali, że w HF wzrastają wartości markerów syntezy kolagenu w sercu, a zmniejszają się poziomy wskaźników jego degradacji, co wskazuje na włóknienie serca. Jednocześnie badacze ci dowiedli, że wysokie osoczowe stężenie markerów syntezy kolagenu w sercu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu oraz hospitalizacji w grupie chorych z przewlekłą HF. Z kolei Zannad i wsp. [18] udowodnili, że spironolakton ogranicza włóknienie mięśnia sercowego, czego wskaźnikami było zmniejszenie osoczowych stężeń propeptydów protokolagenu I i III. W badaniu SILVHIA (*Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol*) wykazano, że irbesartan i atenolol obniżają osoczowe stężenie propeptydów protokolagenu [20]. Istnieją badania sugerujące przydatność kliniczną metaloproteinaz i ich inhibitorów u chorych z zaawansowaną HF po wszczęciu mechanicznego wspomaganie krążenia. W badaniach przeprowadzonych przez Caruso i wsp. [21] udowodniono, że w grupie chorych z zaawansowaną HF po wszczęciu urządzenia wspomagającego pracę lewej komory serca (LVAD, *left ventricular assist device*) aktywność MMP 2 i 9 ulega istotnemu obniżeniu w porównaniu z grupą chorych leczoną farmakologicznie, co może pośrednio świadczyć o zahamowaniu niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego [21]. Mechanizmy molekularne i biochemiczne związane z zahamowa-

niem niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego po implantacji LVAD pozostają niedostatecznie poznane. Powyższe badania wskazują, że markery ECM mogą być przydatne przy monitorowaniu efektów leczenia u chorych ze zwłóknieniem serca. Należy jednak pamiętać, że kolagen typu I nie jest specyficzny dla mięśnia sercowego, lecz jest obecny we wszystkich tkankach i narządach organizmu. Kolagen typu III jest bardziej charakterystyczny dla serca, ale w dużych ilościach występuje również w skórze, płucach i układzie naczyniowym [8].

### Galektyna 3

Galektyna 3 (Gal-3) należy do rodziny lektyn mających domeny wiążące białka ECM, węglowodany oraz nieglikozylowane białka [5]. Jest zlokalizowana głównie w cytoplazmie, ale występuje również w jądrze komórkowym. Galektyny mogą się wiązać z różnymi receptorami na powierzchni komórek lub z pozakomórkowymi glikoproteinami ECM zawierającymi odpowiednie oligosacharydy. Wykazano również, że galektyny wpływają na wiele procesów komórkowych, takich jak wzrost, różnicowanie, sygnalizacja międzykomórkowa i apoptoza [22]. Galektyna 3 odgrywa kluczową rolę w procesie włóknienia serca. Pod wpływem czynników powodujących uszkodzenie mięśnia sercowego dochodzi do pobudzenia komórek układu immunologicznego, zwłaszcza makrofagów, które naciekają tkankę i uwalniają duże ilości Gal-3. Nasila ona proliferację fibroblastów, które wytwarzają kolagen w nadmiernych ilościach, prowadząc do zwłóknienia, a tym samym do rozwoju dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca [11, 23, 24]. W badaniach przeprowadzonych przez Pokharel i wsp. [25] wykazano, że podanie zdrowym szczurom rekombinowanej egzogennej Gal-3 powoduje zwiększenie proliferacji fibroblastów, co prowadzi do zwiększonej produkcji kolagenu w hipertroficznym sercu. Efekt ten zmniejszono, stosując endogenne peptyd N-acetylo-serylo-aspartylilozyl-proliny (AcSDKP, *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline*). Udowodniono, że wstrzyknięcie AcSDKP wraz z Gal-3 do worka osierdziowego odgrywa ważną rolę w hamowaniu zwłóknienia i stanu zapalnego, a także w łagodzeniu zaburzeń funkcji serca. De Boer i wsp. [26] w badaniu PREVEND (*Prevention of RENal and Vascular ENd-stage Disease*) udowodnili, że stężenia Gal-3 koreluje z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego,

takimi jak palenie tytoniu, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie lipidów, zwiększony wskaźnik masy ciała oraz zaburzenia funkcji nerek. Ponadto stężenia Gal-3 w surowicy krwi są wyższe u kobiet niż u mężczyzn i zwiększają się z wiekiem. Zaobserwowano także, że podwyższone wartości Gal-3 są związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w populacji ogólnej [26]. Dane z badania PRIDE (*Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*) wskazały, że wśród 209 pacjentów ze zdiagnozowaną ostrą HF wyjściowe osoczowe stężenie Gal-3 było lepszym wskaźnikiem śmiertelności krótkoterminowej (60 dni) niż stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) [27]. Podczas interpretacji wyników badań należy pamiętać, że Gal-3 nie jest markerem swoistym dla włóknienia serca, ale jej stężenie w surowicy krwi zwiększa się również w przypadku włóknienia wątroby lub nerek [23, 24, 28].

## ST2

ST2 (*suppression of tumorigenesis-2*) jest biomarkerem należącym do rodziny receptorów dla IL-1. Wyróżnia się dwie główne izoformy ST2: transbłonową — związaną z błoną komórkową (ST2L) oraz rozpuszczalną — cyrkulującą w osoczu (sST2, *soluble suppression of tumorigenesis-2*). ST2 to receptor dla interleukiny 33 (IL-33), która jest cytokiną wydzielaną przez fibroblasty i kardiomiocyty w odpowiedzi na uszkodzenie mięśnia sercowego. Interleukina 33 wykazuje swoją aktywność biologiczną przez związanie się z izoformą ST2L receptora transbłonowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że połączenie IL-33 i ST2L wykazuje działanie kardioprotekcyjne podczas mechanicznego przeciążenia, zmniejszając włóknienie mięśnia sercowego i przerost kardiomiocytów. Rozpuszczalna izoforma, czyli sST2, wiąże się z IL-33, uniemożliwiając jednocześnie jej połączenie z ST2L i w konsekwencji eliminuje działanie kardioprotekcyjne układu IL-33/ST2L. Stężenie sST2 może zatem odzwierciedlać nasilenie włóknienia mięśnia sercowego u pacjentów z ostrą i przewlekłą HF [29]. W badaniach przeprowadzonych przez Ky i wsp. [30] dowiedziono związku między stężeniem ST2 a ryzykiem zgonu lub transplantacji serca w grupie 1141 pacjentów z przewlekłą HF. W badaniu potwierdzono, że ST2 jest silnym markerem ryzyka w przewlekłej

HF, a stosowany w połączeniu z NT-proBNP pozwala na lepszą ocenę rokowania w tej grupie chorych niż ocena stężenia NT-proBNP w surowicy krwi [30]. Sobczak i wsp. [31] wykazali związek między stężeniem osoczowego ST2 a częstością występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz dekomensacji HF wymagającej hospitalizacji w populacji pacjentów z przewlekłą skurczową HF. W badaniu PRIDE udowodniono, że wysokie wartości sST2 potwierdzają ostrą HF jako przyczynę duszności u chorych przyjmowanych na oddział ratunkowy [32]. W różnych analizach wykazano, że ST2 jest ważnym prognostykiem śmiertelności, przy czym im wyższe stężenie sST2 tym większe ryzyko zgonu. Okazało się, że u pacjentów, którzy zmarli w ciągu jednego roku, wartości ST2 były wyższe niż u osób, które przeżyły [29]. ST2 jest ważnym biomarkerem włóknienia, który ze względu na małą zmienność biologiczną może być wykorzystywany do monitorowania leczenia pacjentów z ostrą i przewlekłą HF. Ponadto może być uzupełnieniem informacji uzyskanych na podstawie stężenia innych biomarkerów, takich jak peptydy natriuretyczne. W przeciwieństwie do nich jego stężenie w surowicy krwi nie zależy od takich czynników, jak wiek, płeć, wskaźnik masy ciała czy funkcja nerek.

## Fibronektyna

Fibronektyna jest glikoproteiną wielodomenową i wielofunkcyjną ECM, która odgrywa główną rolę w procesach adhezji i migracji komórek, angiogenezy oraz procesów przebudowy tkanek [33]. Ponadto, poprzez oddziaływanie z integrynymi, uczestniczy w przekazywaniu sygnałów ze środowiska zewnętrznego do wnętrza komórki [34]. W ECM fibronektyna współwystępuje z kolagenem, a zaburzenia w prawidłowej konformacji i aktywności fibronektyny uniemożliwiają tworzenie funkcjonalnych fibryli kolagenowych. W odpowiedzi na uszkodzenie mięśnia sercowego w przebiegu nadciśnienia tętniczego, zawału serca oraz HF dochodzi do pobudzenia syntezy fibronektyny oraz innych białek ECM, biorących udział w patologicznej przebudowie mięśnia sercowego. W konsekwencji obserwuje się wzmożoną proliferację komórek, zaburzenia przestrzennego uporządkowania miocytów oraz włóknienie mięśnia sercowego. W modelu doświadczalnym HF Valiente-Alandi i wsp. [35] wykazali, że hamowanie

uwalniania fibronektyny prowadzi do odwrócenia niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego, co teoretycznie mogłoby zostać wykorzystane w procesie leczenia HF.

### Trombospondyna

Kolejnym ważnym modulatorem syntezy macierzy zewnątrzkomórkowej i odkładania kolagenu w obrębie mięśnia sercowego jest trombospondyna [36]. Trombospondyna to wielofunkcyjne białko, które reguluje proliferację, migrację i apoptozę komórek. W warunkach fizjologicznych aktywność tego białka utrzymuje się na stosunkowo niskim poziomie. W odpowiedzi na stymulację — poprzez patologiczne czynniki, takie jak zapalenie, niedokrwienie czy niedotlenienie — dochodzi do zwiększonej ekspresji trombospondyny, co wiąże się nasileniem przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej [37]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że stężenie trombospondyny koreluje ze stopniem zaawansowania HF, a także jest użytecznym wskaźnikiem rokowniczym w tej populacji chorych. U pacjentów z objawową przewlekłą HF zwiększone stężenie tromboplastyny wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w obserwacji 3-letniej.

### Osteopontyna

Osteopontyna jest wielofunkcyjnym białkiem kontrolującym proces przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej. Za pomocą wyspecjalizowanych domen osteopontyna wiąże się z receptorami integrynowymi, regulując w ten sposób aktywację, adhezję i migrację wielu komórek. Nadmierną aktywność osteopontyny obserwowano w wielu jednostkach chorobowych, między innymi w miażdżycy, zawale serca, w zaawansowanej HF oraz chorobach nowotworowych. U chorych z zaawansowaną HF utrzymujące się wysokie stężenia osteopontyny korelują z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością w obserwacji odległej. Podobnie jak w przypadku trombospondyny i fibronektyny, równie niewiele wiadomo na temat znaczenia osteopontyny w procesie leczenia chorych z HF po implantacji LVAD. W dostępnym piśmiennictwie tylko w jednym badaniu oceniano aktywność osteopontyny u chorych po wszczepieniu LVAD. Autorzy tego badania obserwowali istotne obniżenie stężenia osteopontyny po implantacji lewokomorowego wspomaganie krążenia, co moż-

na tłumaczyć korzystnym wpływem zastosowanego leczenia na hamowanie patologicznej przebudowy mięśnia sercowego [38]. W przyszłości osteopontyna może się okazać nie tylko przydatnym wskaźnikiem prognostycznym, ale również narzędziem pozwalającym monitorować efekty leczenia HF.

### PODSUMOWANIE

Podsumowując, ostatnie badania nad rolą markerów włóknienia dostarczają nowych informacji na temat złożonej patofizjologii HF. Pomiar markerów włóknienia w połączeniu z oceną kliniczną pacjenta może stanowić czułe narzędzie diagnostyczne i prognostyczne u chorych z HF. Konieczne są jednak dalsze badania, które pozwolą w pełni określić rolę markerów włóknienia w diagnostyce i ocenie rokowania chorych z HF.

### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

- Savarese G, Lund L. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 7–11, doi: [10.15420/cfr.2016.25.2](https://doi.org/10.15420/cfr.2016.25.2), indexed in Pubmed: [28785469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785469/).
- Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2(2): 147–164, doi: [10.3978/j.issn.2223-3652.2012.06.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2012.06.03), indexed in Pubmed: [24282708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24282708/).
- López B, González A, Ravassa S, et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis: the need for a reappraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(22): 2449–2456, doi: [10.1016/j.jacc.2015.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026), indexed in Pubmed: [26046739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046739/).
- Berezin AE. Circulating biomarkers in heart failure. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1067: 89–108, doi: [10.1007/5584\\_2017\\_140](https://doi.org/10.1007/5584_2017_140), indexed in Pubmed: [29392578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392578/).
- Passino C, Barison A, Vergaro G, et al. Markers of fibrosis, inflammation, and remodeling pathways in heart failure. *Clin Chim Acta.* 2015; 443: 29–38, doi: [10.1016/j.cca.2014.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.006), indexed in Pubmed: [25218738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218738/).
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(3): 399–410, doi: [10.1161/01.cir.0000442015.53336.12](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000442015.53336.12), indexed in Pubmed: [24446411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24446411/).
- Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(2): 173–185, doi: [10.1007/s10741-012-9365-4](https://doi.org/10.1007/s10741-012-9365-4), indexed in Pubmed: [23124941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23124941/).
- Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012; 5(1): 15, doi: [10.1186/1755-1536-5-15](https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-15), indexed in Pubmed: [22943504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943504/).
- Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, et al. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(1): 62–69, doi: [10.5935/abc.20160005](https://doi.org/10.5935/abc.20160005), indexed in Pubmed: [26647721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647721/).

10. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 2005; 65(1): 40–51, doi: [10.1016/j.cardiores.2004.08.020](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.08.020), indexed in Pubmed: 15621032.
11. Karolko B, Przewlocka-Kosmala M. Markery włóknienia w niewydolności serca. *Folia Cardiol.* 2017; 12(245): 253, doi: [10.5603/fc.a2016.0072](https://doi.org/10.5603/fc.a2016.0072).
12. Díez J, Querejeta R, López B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation.* 2002; 105(21): 2512–2517, doi: [10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d), indexed in Pubmed: 12034658.
13. Lexow J, Poggioli T, Sarathchandra P, et al. Cardiac fibrosis in mice expressing an inducible myocardial-specific Cre driver. *Dis Model Mech.* 2013; 6(6): 1470–1476, doi: [10.1242/dmm.010470](https://doi.org/10.1242/dmm.010470), indexed in Pubmed: 23929940.
14. Liu T, Song D, Dong J, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. *Front Physiol.* 2017; 8: 238, doi: [10.3389/fphys.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00238), indexed in Pubmed: 28484397.
15. Lipka D, Boratyński J. Metaloproteinazy MMP. Struktura i funkcja. *Postępy Hig Med Dośw.* 2008; 62: 328–336.
16. López B, González A, Querejeta R, et al. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *J Hypertens.* 2005; 23(8): 1445–1451, doi: [10.1097/01.hjh.0000173780.67308.f1](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000173780.67308.f1), indexed in Pubmed: 16003166.
17. Zannad F, Rossignol P, Iraqi W. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2010; 15(4): 319–329, doi: [10.1007/s10741-009-9143-0](https://doi.org/10.1007/s10741-009-9143-0), indexed in Pubmed: 19404737.
18. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators. Circulation.* 2000; 102(22): 2700–2706, doi: [10.1161/01.cir.102.22.2700](https://doi.org/10.1161/01.cir.102.22.2700), indexed in Pubmed: 11094035.
19. Alla F, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A, et al. Early changes in serum markers of cardiac extra-cellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8(2): 147–153, doi: [10.1016/j.ejheart.2005.06.008](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.06.008), indexed in Pubmed: 16198628.
20. Müller-Brunotte R, Kahan T, López B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens.* 2001; 19(6): 1167–1176, doi: [10.1097/00004872-200106000-00023](https://doi.org/10.1097/00004872-200106000-00023), indexed in Pubmed: 11403367.
21. Caruso R, Caselli C, Boroni C, et al. Relationship between myocardial redox state and matrix metalloproteinase activity in patients on left ventricular assist device support. *Circ J.* 2011; 75(10): 2387–2396, doi: [10.1253/circj.cj-11-0118](https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-0118), indexed in Pubmed: 21817815.
22. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7(1): 1–8, doi: [10.1007/s11897-010-0004-x](https://doi.org/10.1007/s11897-010-0004-x), indexed in Pubmed: 20425490.
23. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(13): 5060–5065, doi: [10.1073/pnas.0511167103](https://doi.org/10.1073/pnas.0511167103), indexed in Pubmed: 16549783.
24. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(9): 811–817, doi: [10.1093/eurjhf/hfp097](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp097), indexed in Pubmed: 19648160.
25. Pokharel S, Rasoul S, Roks AJM, et al. N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro inhibits phosphorylation of Smad2 in cardiac fibroblasts. *Hypertension.* 2002; 40(2): 155–161, doi: [10.1161/01.hyp.0000025880.56816.fa](https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000025880.56816.fa), indexed in Pubmed: 12154106.
26. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012; 272(1): 55–64, doi: [10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x), indexed in Pubmed: 22026577.
27. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem.* 2012; 58(1): 267–273, doi: [10.1373/clinchem.2011.174359](https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.174359), indexed in Pubmed: 22110019.
28. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol.* 2008; 172(2): 288–298, doi: [10.2353/ajpath.2008.070726](https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070726), indexed in Pubmed: 18202187.
29. Villacorta H, Maisel AS. Teste com ST2 Solúvel: Um Biomarcador Promissor no Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(2): 145–152.
30. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(2): 180–187, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223), indexed in Pubmed: 21178018.
31. Sobczak S, Wojtczak-Soska K, Cirus T, et al. Single sST2 protein measurement predicts adverse outcomes at 1-year follow-up in patients with chronic heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(9): 452–458, doi: [10.20452/pamw.2403](https://doi.org/10.20452/pamw.2403), indexed in Pubmed: 25041760.
32. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(7): 607–613, doi: [10.1016/j.jacc.2007.05.014](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014), indexed in Pubmed: 17692745.
33. Ziffels B, Ospel J, Grün K, et al. Detection of soluble ED-A(+) fibronectin and evaluation as novel serum biomarker for cardiac tissue remodeling. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3695454, doi: [10.1155/2016/3695454](https://doi.org/10.1155/2016/3695454), indexed in Pubmed: 27635109.
34. Konstandin MH, Völkers M, Collins B, et al. Fibronectin contributes to pathological cardiac hypertrophy but not physiological growth. *Basic Res Cardiol.* 2013; 108(5): 375, doi: [10.1007/s00395-013-0375-8](https://doi.org/10.1007/s00395-013-0375-8), indexed in Pubmed: 23912225.
35. Valiente-Alandi I, Potter SJ, Salvador AM, et al. Inhibiting fibronectin attenuates fibrosis and improves cardiac function in a model of heart failure. *Circulation.* 2018; 138(12): 1236–1252, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034609](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034609), indexed in Pubmed: 29653926.
36. Kimura Y, Izumiya Y, Hanatani S, et al. High serum levels of thrombospondin-2 correlate with poor prognosis of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2016; 31(1): 52–59, doi: [10.1007/s00380-014-0571-y](https://doi.org/10.1007/s00380-014-0571-y), indexed in Pubmed: 25150586.
37. Hanatani S, Izumiya Y, Takashio S, et al. Circulating thrombospondin-2 reflects disease severity and predicts outcome of heart failure with reduced ejection fraction. *Circ J.* 2014; 78(4): 903–910, doi: [10.1253/circj.cj-13-1221](https://doi.org/10.1253/circj.cj-13-1221), indexed in Pubmed: 24500070.
38. Schipper MEI, Scheenstra MR, van Kuik J, et al. Osteopontin: a potential biomarker for heart failure and reverse remodeling after left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant.* 2011; 30(7): 805–810, doi: [10.1016/j.healun.2011.03.015](https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.03.015), indexed in Pubmed: 21531579.



# Kalcyfilaksja

## Calciphylaxis

Ada Bielejewska, Patrycja Cecha, Andrzej Jaroszyński

Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

### STRESZCZENIE

Kalcyfilaksja to rzadki, zagrażający życiu stan chorobowy. Wyróżnia się dwa warianty kalcyfilaksji — mocznicowy i niemocznicowy. Wariant mocznicowy, wapniejąca arteriopatía mocznicowa, dotyczy pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii i jest on najczęstszy. Według najnowszych danych roczna zapadalność wśród dializowanych pacjentów waha się od 3,49 do 9/1000 osób/rok. Główne czynniki ryzyka rozwoju kalcyfilaksji to przewlekła choroba nerek, płeć żeńska, otyłość, cukrzyca oraz terapia antagonistami witaminy K. W przebiegu schorzenia dochodzi do odkładania się soli wapnia w ścianie naczyń krwionośnych, zakrzepicy oraz okluzji drobnych naczyń krwionośnych zapopatrujących skórę i tkankę podskórną oraz rozwoju martwicy niedokrwiennej w zajętych obszarach ciała. W przebiegu kalcyfilaksji początkowo obserwuje się zgrubienie skóry i tkanki podskórnej, grudki, plamki oraz zasinienie, ewoluujące następnie w nieogójące się owrzodzenia pokryte czarnym strupem. Zmianom towarzyszą nasilone dolegliwości bólowe. Kalcyfilaksja charakteryzuje się dużą śmiertelnością sięgającą od 45 do 71% w ciągu roku od rozpoznania. Główną przyczyną zgonów jest posocznica. Podstawą rozpoznania kalcyfilaksji jest stwierdzenie charakterystycznych objawów i obrazu klinicznego pacjenta. W diagnostyce przydatne mogą się okazać badania obrazowe (rentgenogram, mammografia czy scyntygrafia kości) oraz biopsja skóry. Leczenie kalcyfilak-

sji jest złożonym procesem obejmującym eliminację czynników ryzyka, leczenie bólu, opracowanie ran, zapobieganie niedożywieniu oraz farmakoterapię (głównie tiosiarczan sodu i apiksaban).

Ze względu na niepomyślne rokowanie pacjentów oraz brak sprawdzonych schematów terapeutycznych istotne są świadomość istnienia schorzenia, czujność kliniczna oraz wczesne wykrywanie objawów rozwijającej się kalcyfilaksji.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 111–116*

**Słowa kluczowe:** kalcyfilaksja, wapniejąca arteriopatía mocznicowa, kalcyfilaksja niemocznicowa, schyłkowa niewydolność nerek

### ABSTRACT

Calciphylaxis is a rare, life-threatening condition. There are two variants of calciphylaxis — uremic and non-uremic. The uremic variant, calcific uremic arteriopathy, affects patients with end-stage renal disease undergoing dialysis and is the most common type. According to recent data, prevalence of calciphylaxis ranges from 3.49 to 9 per 1000 patient-years. The main risk factors for calciphylaxis are: chronic kidney disease, female sex, obesity, diabetes mellitus and vitamin K antagonist therapy. Its pathogenesis includes calcification, thrombosis and occlusion of small blood vessels supplying the skin and subcutaneous tissue, as well as development of ischemic necrosis in the affected areas.

#### Adres do korespondencji:

lek. Ada Bielejewska  
Collegium Medicum  
Uniwersytet Jana Kochanowskiego  
al. IX Wieków Kielc 19a, 25–516 Kielce  
e-mail: ada.bielejewska@gmail.com



Initially, induration of the skin and subcutaneous tissue, plaques, nodules and violaceous discoloration are observed, that later evolve into ulcerative lesions covered with black eschars. The changes are accompanied by severe pain. Calciphylaxis is characterized by high mortality rate of 45 to 71% within a year from diagnosis. Sepsis is the most common cause of death. Diagnosis of calciphylaxis is made based on clinical grounds. Imaging analyzes (X-ray, mammography, or bone scintigraphy), as well as skin biopsy, may also be helpful. Treatment of calciphylaxis is a complex process involving

risk factors elimination, pain management, wound care, malnutrition prevention and pharmacotherapy (mostly sodium thiosulfate and apixaban).

Due to the poor prognosis and the lack of proven therapeutic regimen, awareness of the disease, clinicians' vigilance and early detection of calciphylaxis are crucial.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 111–116*

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

## WPROWADZENIE

Kalcyfilaksja to rzadki, zagrażający życiu stan chorobowy, w którym dochodzi do martwicy skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej wskutek okluzji drobnych naczyń krwionośnych zaopatrujących obszary dotknięte patologią. Kalcyfilaksja najczęściej rozwija się u osób ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) poddawanych dializom i określana jest wtedy mianem wapniejącej arteriopatii mocznicowej (CUA, *calcific uremic arteriolopathy*) [1]. Istnieje również o wiele rzadszy, niemocznicowy wariant kalcyfilaksji, rozwijający się u osób z prawidłową funkcją nerek — jest to kalcyfilaksja niemocznicowa (NUC, *nonuremic calciphylaxis*) [2, 3].

## ZAPADALNOŚĆ

W literaturze wskazuje się na częstsze występowanie CUA w krajach zachodnich wśród osób rasy kaukaskiej. Zapadalność na kalcyfilaksję wśród pacjentów z niewydolnością nerek według najnowszych badań wynosi od 3,49/1000/rok (pacjenci poddawani hemodializom [HD]) [4] do 9/1000/rok (pacjenci leczeni dializami otrzewnowymi [DO]) [5]. Występujące w literaturze różnice w tej kwestii wynikają z odmienności badanych populacji pod względem pochodzenia etnicznego oraz często niedostatecznej znajomości choroby przez klinicystów przekładającej się na jej niedodiagnozowanie [6, 7].

Częstość występowania NUC jest o wiele mniejsza. W literaturze można odnaleźć ponad 100 opisanych przypadków kalcyfilaksji u pacjentów bez ESRD [2]. Według danych z rejestru niemieckiego wariant niemocznicowy dotyczył 3% pacjentów z kalcyfilaksją [6].

## CZYNNIKI RYZYKA

W populacji ogólnej do głównych czynników ryzyka wystąpienia kalcyfilaksji (zarówno CUA, jak i NUC) należą: płeć żeńska [2, 4–6, 8–12], rasa kaukaska [2, 4, 6, 8–12], otyłość [2, 4, 8–11], cukrzyca [4, 6–9, 11], przyjmowanie antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*) [2, 4, 6–10], choroby wątroby, nowotwory złośliwe, niedobór białek C i S, chemioterapia oraz systemowa glikokortykosteroidoterapia [8, 12]. Do czynników ryzyka charakterystycznych dla pacjentów z niewydolnością nerek zalicza się: zwiększone stężenie fosforu w surowicy [4, 6], zwiększony iloczyn wapniowo-fosforanowy, ogólnoustrojowy stan zapalny [9], podwyższone stężenie aluminium w surowicy [13], hipoalbuminemię, zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej [14], obecność antykoagulantu toczeniowego i trombofilii [15] oraz DO [16, 17], jednak opinie na temat wpływu rodzaju zastosowanej terapii nerkozastępczej (HD czy DO) na rozwój CUA są niejednoznaczne [5, 6].

Odnosnie do parathormonu (PTH) uważa się, że zarówno jego niskie, jak i wysokie stężenie może zwiększać ryzyko kalcyfilaksji [4, 6]; zależność ta ma kształt litery U [4]. Zarówno nadczynność przytarczyc, jak i nadmierna supresja gruczołów mogą się wiązać z CUA, a sam PTH — mimo udziału w patogenezie CUA — nie pełni funkcji predykcyjnej wystąpienia wariantu mocznicowego kalcyfilaksji [4, 6, 18].

## PATOGENEZA

Patogeneza kalcyfilaksji pozostaje niejasna. Wapnienie w jej przebiegu jest obecnie postrzegane jako czynny proces, w którym główną rolę odgrywają komórki

mięśni gładkich ściany naczyń (VSMC, *vascular smooth muscle cells*) oraz remodeling macierzy pozakomórkowej w tkance podskórnej [18, 19]. Do zmiany fenotypu VSMC na fenotyp komórek kościotwórczych dochodzi pod wpływem wielu czynników, takich jak: hiperfosfatemia, hiperkalcemia, cytokiny prozapalne [18], stres oksydacyjny [20] oraz hiperglikemia [21], między innymi poprzez aktywację wewnątrzkomórkowego szlaku sygnałowego RANK-NFκB. Przewlekła choroba nerek, proces zapalny, otyłość czy insulinooporność zwiększają wytwarzanie cytokin prozapalnych (czynnik martwicy nowotworów α [TNFα, *tumor necrosis factor α*], interleukina 1 [IL-1], interleukina 6 [IL-6]) oraz wiążą się ze stresem oksydacyjnym. Czynniki te aktywują szlak RANK-NFκB i białko morfogenetyczne kości 4 (BMP-4, *bone morphogenetic protein 4*) [18, 20, 22] oraz bezpośrednio uszkodzają śródbłonek naczyń [20].

Zmiana fenotypu VSMC oraz remodeling macierzy pozakomórkowej zależą także od supresji naturalnych inhibitorów pozakostnej kalcyfikacji — MGP (*matrix Gla protein*) i fetuiny A [18]. Aktywna forma MGP hamuje wapnienie naczyń indukowane przez białko morfogenetyczne kości 2 (BMP-2, *bone morphogenetic protein 2*). Aktywacja MGP następuje przez karboksylację zależną od witaminy K, natomiast u pacjentów z kalcylifaksją zaobserwowano deficyt karboksylowanej MGP korelujący z niedoborem witaminy K [18, 19, 23]. Podobna zależność dotyczy osteokalcyny, która przyczynia się do kościotwórczej transformacji VSMC [24–26]. Zależność MGP i osteokalcyny od witaminy K może wyjaśniać rolę VKA w rozwoju kalcylifaksji.

Drugi inhibitor pozakostnej kalcyfikacji, fetuina A, hamuje tworzenie złogów hydroksyapatytu, jednak w stanach zapalnych czy niewydolności nerek jej funkcja jest zaburzona [20].

Kalcyfikacja warstwy środkowej oraz włóknienie intymy z następczym zwężeniem światła naczynia, uszkodzenie śródbłonna oraz współistnienie stanów nadkrzepliwości skutkują zakrzepicą drobnych naczyń. Zakrzepica oraz zatory ze złuszczonej komórki śródbłonna powodują zamknięcie światła tętniczek i prowadzą do rozwoju martwicy niedokrwiennej naskórka, skóry oraz tkanki podskórnej składającej się na obraz kliniczny kalcylifaksji [15, 18–20].

## PRZEBIEG KLINICZNY

Typowym obrazem klinicznym kalcylifaksji jest występowanie przewlekłych, niegojących się ran, którym towarzyszy ból — początkowo o zmiennym nasileniu, a następnie ciągły i silny, nieproporcjonalny do rozle-

głości zmian [9, 22, 27, 28]. Morfologia zmian skórnych różni się zależnie od zaawansowania choroby. Początkowo mogą one przybierać formę stwardnienia, blaszek, grudek, plam, pęcherzy krwotocznych lub zasinienia (sinienie groniaste lub siatkowate), a otaczająca skóra może być rumieniowo zmieniona [9, 22, 27–29]. Zmianom tym towarzyszyć może świąd [9]. Z biegiem czasu zmiany ewoluują, tworząc owrzodzenia pokryte czarnym strupem [9, 22, 27–29]. Wykwity zazwyczaj występują obustronnie, mogą zajmować wiele okolic ciała i występować jednocześnie w różnym stadium zaawansowania [9, 27]. Typowo okolice objęte procesem chorobowym charakteryzują się dużą zawartością tkanki podskórnej (brzuch, uda, piersi, pośladki), ale obserwowane zmiany mogą również występować w obrębie palców (rąk i stóp) oraz w okolicy narządów płciowych [22, 28]. Dodatkowo wyczuwalne może być stwardnienie tkanki podskórnej, spowodowane odkładaniem się w niej złogów wapnia [30]. Badania obrazowe mogą również ujawnić wewnątrznaczyniowe zwapnienia w mięśniach szkieletowych, płucach, mózgu, oczach, jelitach czy krezce, które mogą być przyczyną poważnych powikłań, takich jak upośledzenie wzroku, miopatie czy krwawienie z przewodu pokarmowego [27, 29, 30].

Kalcylifaksja może prowadzić do nasilonej inwalidyzacji poprzez unieruchomienie chorego, a także z powodu wynikających z niej silnych dolegliwości bólowych, bezsenności, depresji i anoreksji [27]. Ponadto zaawansowane zmiany skórne mogą być przyczyną infekcji wklajających przebieg choroby, objawiających się nasileniem rumienia, obrzękiem i ropnym wysiękiem, co może prowadzić do trudnej do opanowania, zagrażającej życiu posocznicy [22, 27].

## ŚMIERTELNOŚĆ

Kalcylifaksja charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Według amerykańskich danych odsetek śmiertelności pacjentów z CUA wynosi 45% w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania, a średni czas przeżycia to 151 dni [4]. W populacji pacjentów z CUA leczonych za pomocą DO odsetek ten jest wyższy i wynosi 71% po roku od diagnozy [5]. Główną przyczyną zgonu w przypadku kalcylifaksji jest zakażenie ran z następczą posocznicą [27]. Zauważono, że śmiertelność w przypadku CUA wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek [10], współwystępowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego, wcześniejszą terapią warfaryną [11] i hipoalbuminemią [12]. Ponadto nadczynność

przytarczyć u pacjentów z ESRD może się wiązać z gorszym rokowaniem [10].

## ROZPOZNANIE

Podstawą rozpoznania kalcyfilaksji jest stwierdzenie charakterystycznych objawów klinicznych. W przypadkach wątpliwych, w celu potwierdzenia diagnozy, zaleca się wykonanie biopsji skóry [22, 28–32]. Wycinek powinien mieć 4–5 mm grubości i zostać pobrany z okolicy graniczącej ze zmianami martwiczymi [9, 30]. Cechami naczyń stwierdzanymi mikroskopowo są zwapnienia błony środkowej, proliferacja komórek błony wewnętrznej małych tętnic [7, 9, 22, 27, 29] oraz zakrzepy drobnych naczyń skóry i podskórnej tkanki tłuszczowej [9, 27, 30]. W typowych przypadkach można jednak odstąpić od wykonywania biopsji, a, decydując się na jej wykonanie, należy pamiętać o możliwych powikłaniach — krwawieniu, zakażeniu rany, powiększeniu się owrzodzenia lub obszaru dotkniętego martwicą [29–30].

Nie ma laboratoryjnych badań diagnostycznych dla kalcyfilaksji. W przypadku jej podejrzenia wskazane są badanie morfologii krwi, oznaczenie parametrów układu krzepnięcia, markerów funkcji nerek, wątroby, mineralizacji kości, stanu zapalnego, chorób autoimmunologicznych oraz wykluczenie nowotworu złośliwego [22, 28, 29] w celu wykrycia czynników ryzyka, a także wykluczenia innych przyczyn objawów klinicznych, które mogą przypominać kalcyfilaksję [22, 28].

W diagnostyce kalcyfilaksji przydatne mogą się również okazać badania obrazowe — rentgenogram, mammografia czy scyntygrafia kości [9, 22, 27–29]. Wykazano, że w badaniu histopatologicznym wykrywa się zwapnienia w naczyniach o średnicy 0,04–0,3 mm, a w badaniu obrazowym — o średnicy 0,1–0,3 mm [31]. Brakuje jednak dużych badań klinicznych, w których wykazano by potrzebę ich rutynowego stosowania [22, 28–30]. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, choć umożliwia zobrazowanie zwapnień w tkankach miękkich, to z powodu względnie dużych dawek promieniowania, wysokiego kosztu badania i mniejszej czułości niż w przypadku rentgenogramu i mammografii, nie jest rekomendowana [9]. Badanie ultrasonograficzne (USG) może ujawnić złogi wapnia w naczyniach tkanki podskórnej jako hiperecho-geniczne struktury pozostawiające cień akustyczny [9].

W diagnostyce różnicowej kalcyfilaksji należy uwzględnić: martwicę skóry wywołaną VKA lub heparyną, miażdżycę, owrzodzenia żyłkowe, zapalenie tkanki podskórnej, piodermię zgorzelinową, zespół antyfosfoli-

pidowy, twardzinę, zatorowość cholesterolową, nefrogenne włóknienie układowe, oksalozy, martwicze zapalenia naczyń i krioglobulinemię [9, 22, 27, 28]. Szczególnie istotne jest różnicowanie kalcyfilaksji z martwicą skóry wywołaną warfaryną, gdyż obie jednostki chorobowe cechuje podobny obraz kliniczny, ale druga typowo objawia się w ciągu 10 dni od rozpoczęcia terapii warfaryną, a zmiany skórne ustępują po zaprzestaniu jej stosowania [22, 30].

## LECZENIE

Leczenie kalcyfilaksji jest złożonym procesem, na który składają się leczenie bólu, opracowanie ran, eliminacja czynników ryzyka, zapobieganie niedożywieniu oraz farmakoterapia.

## LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Ból pozostaje osiowym objawem kalcyfilaksji, a jego duże nasilenie sprawia, że opanowanie go powinno być jednym z priorytetów. Patomechanizm powstawania bólu nie jest do końca poznany, choć podejrzewa się, że może być on skutkiem niedotlenienia lub neuropatii spowodowanej zapaleniem nerwów. Jego leczenie jest trudne, gdyż często nie udaje się go całkowicie wyeliminować, a jedynie złagodzić objawy [33]. Dodatkową trudność sprawia fakt, że dawki wielu opioidów (w tym morfiny, kodeiny i hydrokodonu) należy dostosować do funkcji nerek. Nie ma schematu leczenia przeciwbólowego w kalcyfilaksji. Sugeruje się, że analgezja multimodalna z użyciem opioidów, nieopiodowych leków przeciwbólowych oraz koanalgetyków może być skuteczna, jednak dotychczas nie udowodniono tego wystarczająco w badaniach z udziałem dużej populacji [34].

## OPRACOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH

Cele postępowania w przypadku obecności zmian skórnych to usunięcie martwicy, zapobieganie zakażeniu oraz wspomaganie gojenia się ran. Decyzja o interwencji chirurgicznej oraz zastosowaniu przeszczepień skórnych powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta. Rany powinny być zaopatrzone w opatrunki nieprzywierające, które zapewniają odpowiednią wilgotność, pochłaniając jednocześnie wysięk. Szczególnie często są wykorzystywane opatrunki hydrokoloidowe i zawierające jony srebra. Bada się także wpływ komory hiperbarycznej oraz stosowania larw z rodzaju *Lucilia sericata* na zmiany skórne w przebiegu kalcyfilaksji [22, 30], ale — ze względu na małą dostępność tych metod leczenia oraz ograniczone dowody ich skuteczności — ich

zastosowanie może być traktowane jako postępowanie eksperymentalne [30]. Profilaktyczna antybiotykoterapia nie jest zalecana [27].

### USUNIĘCIE CZYNNIKÓW RYZYKA

Należy dążyć do wyrównania parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, co można uzyskać poprzez intensyfikację HD (wydłużenie czasu trwania lub zwiększenie ich częstotliwości [35]) albo stosowanie sevelameru u chorych z hiperfosfatemią [22]. Wyrównanie stężeń wapnia i fosforu we krwi może prowadzić do regresji zmian skórnych [36]. W przypadku pacjentów z nadczynnością przytarczyc należy wdrożyć leczenie cynalketem oraz rozważyć leczenie operacyjne [22, 30]. Paratyroidektomia (samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem farmakologicznym i w komorze hiperbarycznej) może prowadzić do wyleczenia [37], a ponadto wydłuża przeżycie pacjentów [10]. W przypadku kalcyfilaksji wywołanej stosowaniem warfaryny preparat należy zmienić na doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący VKA (NOAC, *non-vitamin K oral anticoagulants*), pamiętając o ograniczonym wyborze leków przeciwkrzepliwych u pacjentów z niewydolnością nerek [30]. U chorych na cukrzycę leczonych insuliną wskazana jest częsta zmiana miejsc iniekcji [30].

### LECZENIE ŻYWIENIOWE

Zmniejszona podaż energii oraz zwiększony katabolizm u pacjentów z kalcyfilaksją często skutkują niedoborami żywieniowymi. Niedożywienie wpływa negatywnie na procesy gojenia ran i może prowadzić do powstawania kolejnych wykwitów. Z tego powodu wskazane są konsultacja z dietetykiem klinicznym oraz rozważenie zastosowania leczenia enteralnego lub parenteralnego [22, 30].

### LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Leczenie przyczynowe kalcyfilaksji opiera się najczęściej na stosowaniu tiosiarczanu sodu (STS) [30]. Mechanizm działania STS nie jest do końca poznany; przypuszcza się, że lek wykazuje działanie antyoksydacyjne oraz wazodylatacyjne. Możliwe jest miejscowe stosowanie STS w przypadku zmian izolowanych [38], najczęściej jednak lek ten podaje się dożylnie [30]. Choć stwierdzono cofanie się wykwitów [30], to nie jest do końca jasne, czy stosowanie STS zwiększa przeżywalność wśród pacjentów chorujących na kalcyfilaksję [39].

U każdego pacjenta indywidualnie powinno być rozważone rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego zależ-

nie od współistniejących chorób oraz czynników ryzyka [22]. Należy jednak pamiętać, że stosowanie warfaryny i pozostałych VKA jest przeciwwskazane. Przeprowadzone badania retrospektywne wskazują na skuteczność stosowania apiksabanu, powodującego zmniejszenie nasilenia zmian lub całkowite ustąpienie zmian skórnych u pacjentów poddanych terapii tym lekiem [40, 41].

Wśród innych metod stosowanych w kalcyfilaksji wymienia się leki: bisfosfoniany, witaminę K, tkankowy aktywator plazminogenu (tPa, *tissue plasminogen activator*), a także aferezę lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) oraz przeszczepienie nerki. Opisano je jednak w pojedynczych przypadkach lub seriach przypadków, dlatego, biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność danych, ich implementacja powinna być podjęta indywidualnie [30, 42].

### PODSUMOWANIE

Kalcyfilaksja jest schorzeniem o nieznannej etiologii, trudnym diagnostycznie i terapeutycznie. Nie ma ustalonego schematu postępowania w przypadku jej podejrzenia i rozpoznania. Z powodu dużej śmiertelności i ograniczonych metod leczenia należy zachować diagnostyczną czujność, zwalczać czynniki ryzyka i aktywnie szukać objawów choroby u osób predysponowanych, gdyż jedynie takie postępowanie pozwala na wczesne wykrycie kalcyfilaksji i stwarza największe szanse na wyleczenie lub poprawę stanu pacjenta.

### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### PIŚMIENNICTWO

1. Chang JJ, Bover J, Ureña-Torres P et al. Successful treatment of severe calciphylaxis in a hemodialysis patient using low-calcium dialysate and medical parathyroidectomy: case report and literature review. *Ren Fail.* 2004; 26(1): 77–82, doi: 10.1081/jdi-120028559, indexed in Pubmed: 15083927.
2. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, et al. Calciphylaxis in Patients With Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(9): 1202–1212, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.06.001, indexed in Pubmed: 30060958.
3. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, et al. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(4): 1139–1143, doi: 10.2215/CJN.00530108, indexed in Pubmed: 18417747.
4. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(11): 3421–3429, doi: 10.1681/ASN.2015091065, indexed in Pubmed: 27080977.
5. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, et al. Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016; 9: 235–241, doi: 10.2147/IJNRD.S115701, indexed in Pubmed: 27698566.
6. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol*



- Dial Transplant. 2017; 32(1): 126–132, doi: [10.1093/ndt/gfv438](https://doi.org/10.1093/ndt/gfv438), indexed in Pubmed: [26908770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908770/).
7. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al. Japanese Calciphylaxis Study Group. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(4): 1580–1584, doi: [10.1093/ndt/gfr658](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr658), indexed in Pubmed: [22121234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22121234/).
  8. Wenstedt EFE, Huysentruyt CJ, Konings CJ. Acenocoumarol as a risk factor for calciphylaxis: a feature clinicians should be aware of. *Neth J Med*. 2017; 75(4): 161–164, indexed in Pubmed: [28522774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522774/).
  9. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: a disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrologia*. 2018; 38(6): 579–586, doi: [10.1016/j.nefro.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.007), indexed in Pubmed: [30415999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415999/).
  10. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, et al. Survival, risk factors, and effect of treatment in 101 patients with calciphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(10): 1384–1394, doi: [10.1016/j.mayocp.2016.06.025](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.06.025), indexed in Pubmed: [27712637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712637/).
  11. Santos PW, He J, Tuffaha A, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with mortality in calcific uremic arteriopathy. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(12): 2247–2256, doi: [10.1007/s11255-017-1721-9](https://doi.org/10.1007/s11255-017-1721-9), indexed in Pubmed: [29058165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29058165/).
  12. Fernández M, Morales E, Gutierrez E, et al. Calciphylaxis: beyond CKD-MBD. *Nefrología (English Edition)*. 2017; 37(5): 501–507, doi: [10.1016/j.nefro.2017.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.003).
  13. Weenig RH, Sewell LD, Davis MDP et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4): 569–579, doi: [10.1016/j.jaad.2006.08.065](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.065), indexed in Pubmed: [17141359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141359/).
  14. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2001; 60(1): 324–332, doi: [10.1046/j.1523-1755.2001.00803.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00803.x), indexed in Pubmed: [11422768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11422768/).
  15. Dobry AS, Ko LN, St John J, et al. Association between hypercoagulable conditions and calciphylaxis in patients with renal disease: a case-control study. *JAMA Dermatol*. 2018; 154(2): 182–187, doi: [10.1001/jamadermatol.2017.4920](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4920), indexed in Pubmed: [29238798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29238798/).
  16. New N, Mohandas J, John GT, et al. Calcific uremic arteriopathy in peritoneal dialysis populations. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 982854, doi: [10.4061/2011/982854](https://doi.org/10.4061/2011/982854), indexed in Pubmed: [21748002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21748002/).
  17. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int*. 2002; 61(6): 2210–2217, doi: [10.1046/j.1523-1755.2002.00375.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00375.x), indexed in Pubmed: [12028462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12028462/).
  18. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(3): 458–471, doi: [10.1016/j.jaad.2007.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.12.006), indexed in Pubmed: [18206262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18206262/).
  19. Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, et al. Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(4): 856–868, doi: [10.1093/ndt/gfs466](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs466), indexed in Pubmed: [23223222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23223222/).
  20. Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010; 3(2): 109–121, doi: [10.4161/oxim.3.2.11354](https://doi.org/10.4161/oxim.3.2.11354), indexed in Pubmed: [20716935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20716935/).
  21. Bessueille L, Fakhry M, Hamade E, et al. Glucose stimulates chondrocyte differentiation of vascular smooth muscle cells and calcification: A possible role for IL-1 $\beta$ . *FEBS Lett*. 2015; 589(19 Pt B): 2797–2804, doi: [10.1016/j.febslet.2015.07.045](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.07.045), indexed in Pubmed: [26277062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26277062/).
  22. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: controversies in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Med Sci*. 2016; 351(2): 217–227, doi: [10.1016/j.amjms.2015.11.015](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.015), indexed in Pubmed: [26897281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897281/).
  23. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(6): 1717–1722, doi: [10.1681/ASN.2016060651](https://doi.org/10.1681/ASN.2016060651), indexed in Pubmed: [28049648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049648/).
  24. Ciceri P, Galassi A, Alfieri C, et al. Uremic patients with increased vascular calcification score have serum with high calcific potential: role of vascular smooth muscle cell osteoblastic differentiation and apoptosis. *Blood Purif*. 2019; 48(2): 142–149, doi: [10.1159/000497229](https://doi.org/10.1159/000497229), indexed in Pubmed: [30726841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726841/).
  25. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol*. 2013; 228(6): 1149–1153, doi: [10.1002/jcp.24278](https://doi.org/10.1002/jcp.24278), indexed in Pubmed: [23139068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139068/).
  26. Rashdan NA, Sim AM, Cui L, et al. Osteocalcin regulates arterial calcification via altered Wnt signaling and glucose metabolism. *J Bone Miner Res*. 2020; 35(2): 357–367, doi: [10.1002/jbmr.3888](https://doi.org/10.1002/jbmr.3888), indexed in Pubmed: [31596966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596966/).
  27. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018; 378(18): 1704–1714, doi: [10.1056/nejmra1505292](https://doi.org/10.1056/nejmra1505292), indexed in Pubmed: [29719190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29719190/).
  28. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabrales SA, et al. An update on calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19(4): 599–608, doi: [10.1007/s40257-018-0361-x](https://doi.org/10.1007/s40257-018-0361-x), indexed in Pubmed: [29808451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29808451/).
  29. Gupta S, Baby D, Upadhyay M, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: a review. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(9): 2763–2767, doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc\\_588\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_588_19), indexed in Pubmed: [31681640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31681640/).
  30. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian R, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66(1): 133–146, doi: [10.1053/j.ajkd.2015.01.034](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.034), indexed in Pubmed: [25960299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25960299/).
  31. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, et al. Calciphylaxis: Comparison of radiologic imaging and histopathology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(2): 241–246.e3, doi: [10.1016/j.jaad.2017.01.040](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.040), indexed in Pubmed: [28285781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28285781/).
  32. Nigwekar SU. Multidisciplinary approach to calcific uremic arteriopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(6): 531–537, doi: [10.1097/MNH.000000000000175](https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000175), indexed in Pubmed: [26371529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371529/).
  33. Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med*. 2007; 10(6): 1277–1287, doi: [10.1089/jpm.2007.0142](https://doi.org/10.1089/jpm.2007.0142), indexed in Pubmed: [18095806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18095806/).
  34. Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, et al. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32(2): 186–190, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2006.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.03.009), indexed in Pubmed: [16877187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877187/).
  35. Baldwin C, Farah M, Leung M, et al. Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58(6): 988–991, doi: [10.1053/j.ajkd.2011.06.022](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.06.022), indexed in Pubmed: [21872378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21872378/).
  36. Mima Y, Wada Y, Shikida Y, et al. Rapid regression of calciphylaxis in a hemodialysis patient after intensive management of disturbance of calcium and phosphate metabolism: a case report with literature review. *Ren Replace Ther*. 2019; 5(1), doi: [10.1186/s41100-019-0216-9](https://doi.org/10.1186/s41100-019-0216-9).
  37. Fares I, Bouattar T, Kone HM, et al. Calciphylaxis: successful management of a rare complication of chronic kidney disease in two patients. *Case Rep Nephrol*. 2019; 2019: 1630613, doi: [10.1155/2019/1630613](https://doi.org/10.1155/2019/1630613), indexed in Pubmed: [31316845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316845/).
  38. Strazzula L, Nigwekar SU, Steele D, et al. Intralesional sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(8): 946–949, doi: [10.1001/jamadermatol.2013.4565](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4565), indexed in Pubmed: [23760631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23760631/).
  39. Udomkarnjananun S, Kongnatthasate K, Praditpornsilpa K, et al. Treatment of calciphylaxis in CKD: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2019; 4(2): 231–244, doi: [10.1016/j.ekir.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.10.002), indexed in Pubmed: [30775620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775620/).
  40. Garza-Mayers AC, Shah R, Sykes DB, et al. The successful use of apixaban in dialysis patients with calciphylaxis who require anticoagulation: a retrospective analysis. *Am J Nephrol*. 2018; 48(3): 168–171, doi: [10.1159/000491881](https://doi.org/10.1159/000491881), indexed in Pubmed: [30176675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176675/).
  41. King BJ, El-Azhary RA, McEvoy MT, et al. Direct oral anticoagulant medications in calciphylaxis. *Int J Dermatol*. 2017; 56(10): 1065–1070, doi: [10.1111/ijd.13685](https://doi.org/10.1111/ijd.13685), indexed in Pubmed: [28856671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28856671/).
  42. Nordheim E, Dahle DO, Syse IM, et al. Resolution of calciphylaxis after urgent kidney transplantation in 3 patients with end-stage kidney failure. *Transplant Direct*. 2016; 2(11): e113, doi: [10.1097/TXD.0000000000000627](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000627), indexed in Pubmed: [27826606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27826606/).



# Hipercholesterolemia rodzinna — od podejrzenia do rozpoznania i leczenia na podstawie przypadku klinicznego

## Familial hypercholesterolemia — diagnosis to management clinical case

Piotr Dobrowolski<sup>1,2</sup>, Aleksander Prejbisz<sup>1</sup>, Andrzej Januszewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie

<sup>2</sup>Samodzielna Poradnia Lipidowa Narodowego Instytutu Kardiologii w Warszawie

### STRESZCZENIE

Na podstawie przypadku klinicznego kobiety w średnim wieku z wieloletnim rozpoznaniem dyslipidemii oraz choroby wieńcowej, a także z obciążającym wywiadem rodzinnym przedstawiono kryteria diagnostyczne, sposób postępowania oraz docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL w grupie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną (FH). Szczegółowo przedstawiono profil pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem występowania FH oraz skalę oceny prawdopodobieństwa występowania tej choroby według *The Dutch Lipid Network Criteria*. Przedstawiono również proponowany schemat terapeutyczny, zgodny z obowiązującymi wytycznymi.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 117–121*

**Słowa kluczowe:** hipercholesterolemia rodzinna, diagnostyka, leczenie, PCSK9

### ABSTRACT

The clinical case of a middle-aged woman with long-standing history of dyslipidemia and coronary heart disease, as well as a strong family history of cardiovascular diseases, was presented. The diagnostic criteria, management, and target cholesterol LDL level concentrations were discussed in the group of patients with familial hypercholesterolemia (FH). The detailed clinical presentation of a patient with a high risk of FH and *The Dutch Lipid Network Criteria* were presented. The treatment and diagnostic strategies were also discussed.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 117–121*

**Key words:** familial hypercholesterolemia, diagnosis, treatment, PCSK9

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego  
Narodowy Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa  
e-mail: p.dobrowolski@ikard.pl

**PRZYPADK KLINICZNY**

W wywiadzie 52-letnia pacjentka podała podwyższone stężenia cholesterolu „od kiedy pamięta”. Ponadto u pacjentki stwierdzono chorobę wieńcową, zawał serca bez uniesienia odcinka ST w 39. roku życia leczony angioplastyką gałęzi okalającej lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu oraz, 10 lat po zawale, restenoza w stencie leczona ponowną angioplastyką i implantacją kolejnego stentu do gałęzi marginalnej z powodu jej krytycznego zwężenia. W wywiadzie wykazano również astmę oskrzelową oraz palenie tytoniu. Lekarz rodzinny skierował pacjentkę do Samodzielnej Poradni Lipidowej Narodowego Instytutu Kardiologii z powodu wysokiego stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) wynoszącego 194 mg/dl i stężenia cholesterolu całkowitego równego 244 mg/dl mimo leczenia rosuvastatyna w dawce 40 mg w połączeniu z ezetimibem w dawce 10 mg. Pacjentka nie zgłaszała dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego.

W wywiadzie rodzinnym ustalono, że u matki pacjentki występowały bardzo wysokie stężenia cholesterolu i zmarła na zawał serca w wieku 52 lat. W celu oceny klinicznego prawdopodobieństwa hipercholesterolemii rodzinnej

użyto skali *The Dutch Lipid Network Criteria* (tab. 1). Chora uzyskała 11 punktów w tej skali. Na tej podstawie rozpoznano hipercholesterolemię rodzinną (FH, *familial hypercholesterolemia*). Chorą skierowano na badanie genetyczne, w którym potwierdzono obecność mutacji w genie *LDLR*. Badaniu poddano również dzieci chorej; u jej syna i córki również potwierdzono mutację w genie *LDLR*.

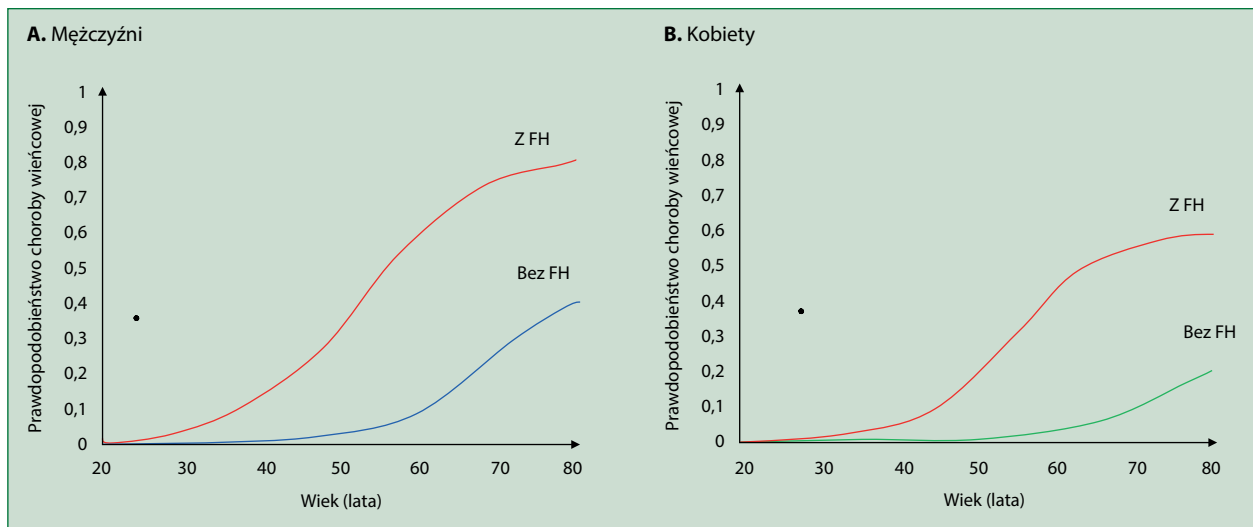
W celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL do leczenia już stosowanego u chorej dołączono inhibitor konwertazy proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9 (*PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — ewolokumab. Po miesiącu uzyskano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do 106 mg/dl (zmniejszenie o 45%).

**OMÓWIENIE**

Hipercholesterolemia rodzinna jest jedną z najczęstszych chorób genetycznych [1]. Zakłada się, że występuje ona u 1 na 220 osób [2]. Do rozwoju choroby prowadzi mutacja w jednym z genów kodujących białka, których zadaniem jest usuwanie cholesterolu z krwi. Dotychczas poznano trzy mutacje — w *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*. Najczęstsza jest mutacja w genie kodującym białko *LDLR* — odpowiada za rozwój ponad 75% przypadków choroby [3, 4].

**Tabela 1. Skala *The Dutch Lipid Network Criteria* służąca rozpoznawaniu hipercholesterolemii rodzinnej (źródło [1])**

Kryterium	Liczba punktów
<b>1. Wywiad rodzinny</b>	
Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń bądź krewny I stopnia, u którego stwierdzono stężenie cholesterolu frakcji LDL > 95. centyla	1
Krewny I stopnia, u którego występują kępki żółte ścięgien i/lub starczy rąbek rogówkowy, lub dzieci < 18. rż. ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 95. centyla	2
<b>2. Wywiad kliniczny</b>	
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) chorobą wieńcową	2
Pacjent z przedwczesną (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych	1
<b>3. Badanie przedmiotowe</b>	
Kępki żółte ścięgien	6
Starczy rąbek rogówkowy u osoby < 45. rż.	4
<b>4. Stężenie cholesterolu frakcji LDL (bez leczenia)</b>	
≥ 8,5 mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (251–324 mg/dl)	5
5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
4,0–4,9 mmol/l (155–190 mg/dl)	1
<b>5. Analiza DNA</b>	
Mutacja czynnościowa w genie <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> lub <i>PCSK9</i>	8
<b>Należy wybrać tylko jeden (największy) wynik punktowy w każdej grupie, podstawą rozpoznania jest łączna liczba uzyskanych punktów</b>	
„Pewne” rozpoznanie FH: > 8 pkt.	
„Prawdopodobne” rozpoznanie FH: 6–8 pkt.	
„Możliwe” rozpoznanie FH: > 3–5 pkt.	



**Rycina 1A, B.** Rzyko rozwoju choroby wieńcowej u chorego z hipercholesterolemią rodzinną (FH, *familial hypercholesterolemia*) w porównaniu z chorymi bez FH (na podstawie [5])

Hipercholesterolemia rodzinna to choroba monogenowa, dziedzicząca się w sposób autosomalnie dominujący. Wyróżnia się FH heterozygotyczną (jeden uszkodzony allel w genie) oraz znacznie rzadziej występującą (1/300 tys. osób) [4], FH homozygotyczną (dwa uszkodzone allele w genie). Podstawowym objawem FH pozostaje bardzo wysokie stężenie cholesterolu stwierdzone już od dzieciństwa. Długotrwałe narażenie na wysokie stężenie cholesterolu prowadzi do bardzo szybkiego rozwoju miażdżycy, a w konsekwencji do występowania już w młodym wieku jawnej klinicznie choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy [5] (ryc. 1). Należy podkreślić, że nie tylko rozwój bezobjawowej choroby układu sercowo-naczyniowego u chorych z FH następuje szybciej. Wykazano również, że u nieleczonych chorych z FH pierwsze epizody zawałów serca występują około 20 lat wcześniej w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto chorzy z potwierdzoną mutacją w jednym z trzech genów są obciążeni dużo wyższym ryzykiem rozwoju choroby wieńcowej niż chorzy bez potwierdzonej mutacji niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL [6] (ryc. 2).

### U KOGO PODEJRZEWAĆ HIPERCHOLESTEROLEMIĘ RODZINNĄ HETEROZYGOTYCZNĄ?

Hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną należy podejrzewać u chorych z:

- wysokim stężeniem cholesterolu całkowitego (> 310 mg/dl) i/lub frakcji LDL (> 190 mg/dl) u pacjenta lub krewnych;

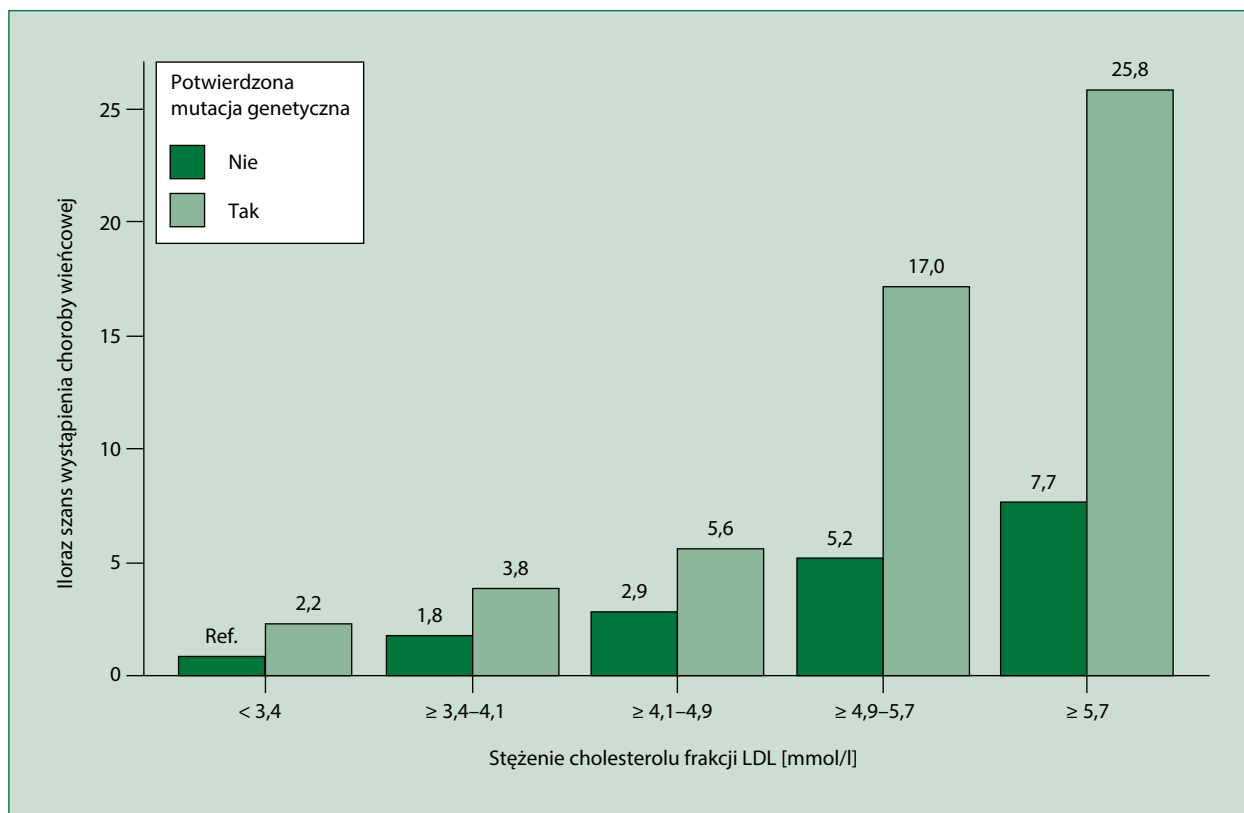
- przedwczesną chorobą układu sercowo-naczyniowego u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym oraz FH u krewnych;
- z obecnymi żółtakami ścięgien lub rąbkiem rogówkowym u pacjenta lub u krewnych;
- wywiadem rodzinnym przedwczesnych nagłych zgonów z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

### JAK DIAGNOZOWAĆ HIPERCHOLESTEROLEMIĘ RODZINNĄ HETEROZYGOTYCZNĄ?

Podstawowym narzędziem oceny klinicznej prawdopodobieństwa występowania FH heterozygotycznej jest skala *The Dutch Lipid Network Criteria* [1]. W skład oceniających w niej elementów wchodzi stężenie cholesterolu frakcji LDL, wywiad rodzinny, badanie przedmiotowe oraz wynik badania genetycznego (tab. 1). Osiągnięcie ponad 8 punktów w powyższej skali pozwala na rozpoznanie pewnej klinicznie FH. Natomiast „złotym standardem” w diagnostyce FH pozostaje badanie genetyczne w celu potwierdzenia mutacji w genach kodujących białka LDLR, APOB oraz PCSK9. W tym miejscu należy podkreślić, że istnieją jeszcze nieznanne mutacje genów prowadzące do rozwoju FH. Dlatego niewykrycie mutacji w badaniu genetycznym nie wyklucza obecności tej choroby.

### JAKIE SĄ DOCELOWE WARTOŚCI CHOLESTEROLU FRAKCJI LDL U CHORYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĘ RODZINNĄ?

Docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL zależą ściśle od grypy ryzyka sercowo-naczyniowego i na tej podstawie wyróżnia się:



**Rycina 2.** Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u chorego z hipercholesterolemią rodzinną z potwierdzoną genetycznie mutacją w porównaniu z chorymi bez potwierdzonej mutacji (źródło [6])

- grupę bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — chorzy z FH i chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C poniżej 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl);
- grupę wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — chorzy z FH bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).

#### JAKI JEST SCHEMAT LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO U CHORYCH Z HIPERCHOLESTEROLEMIĄ RODZINNĄ?

Leczenie obniżające stężenie cholesterolu frakcji LDL u chorych z FH należy rozpoczynać jak najszybciej. Podstawowym elementem tego leczenia jest modyfikacja stylu życia, natomiast lek pierwszego wyboru to silnie- i długodziałająca statyna. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy (ESC/EAS, *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*)

zaleca się stosowanie atorwastatyny i rosuwastatyny (IA) [1, 3]. Stosowanie statyn pozwala na zmniejszenie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z FH [7]. U chorych nieosiągających docelowych wartości w trakcie leczenia statyną należy dołączyć ezetimib (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A). Dodanie ezetimibu do statyny pozwala na dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 15–20% [8]. Niestety mimo leczenia statyną w połączeniu z ezetimibem duża grupa chorych z FH nie osiąga docelowej wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. Obecnie w terapii zaburzeń lipidowych wykorzystuje się nowe leki — inhibitory PCSK9. Są to ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG modyfikujące stężenie lipidów poprzez hamowanie PCSK9 [9]. Dowiedziono, że dołączenie do terapii statyną i ezetimibem inhibitorów PCSK9 umożliwia obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 85% od wartości wyjściowej przed leczeniem hipolipemizującym [1].

Obecnie Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) finansuje program „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej” inhibitorami PCSK9. Program jest realizowany w kilkunastu placówkach w Polsce. Informacje o miejscu udzielania

świadczenia w ramach programu są dostępne w wojewódzkich oddziałach NFZ.

### KASKADOWA DIAGNOSTYKA KREWNYCH CHORYCH NA HIPERCHOLESTEROLEMIĘ RODZINNĄ

Należy pamiętać, że FH jest chorobą genetyczną, dziedziczącą się w sposób autosomalnie dominujący. Ryzyko oddziedziczenia choroby od rodzica wynosi 1:1. Dlatego bardzo ważnym elementem pozostaje kaskadowa diagnostyka genetyczna krewnych I stopnia chorego, u którego potwierdzono mutację w jednym z genów odpowiedzialnych za rozwój FH [1].

### PIŚMIENNICTWO

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018; 50(9): 1219–1224, doi: [10.1038/s41588-018-0183-z](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z), indexed in Pubmed: [30104762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30104762/).
- Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, et al. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11), doi: [10.3390/ijms19113426](https://doi.org/10.3390/ijms19113426), indexed in Pubmed: [30388787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388787/).
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015; 36(9): 560–565, doi: [10.1093/eurheartj/ehu058](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058), indexed in Pubmed: [24585268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24585268/).
- Hopkins PN. Putting into perspective the hazards of untreated familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6), doi: [10.1161/JAHA.117.006553](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006553), indexed in Pubmed: [28652387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652387/).
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22): 2578–2589, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.520](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520), indexed in Pubmed: [27050191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050191/).
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008; 337: a2423, doi: [10.1136/bmj.a2423](https://doi.org/10.1136/bmj.a2423), indexed in Pubmed: [19001495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19001495/).
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
- Cohen JD, Cziraky MJ, Jacobson TA, et al. Barriers to PCSK9 inhibitor prescriptions for patients with high cardiovascular risk: Results of a healthcare provider survey conducted by the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(4): 891–900, doi: [10.1016/j.jacl.2017.04.120](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.04.120), indexed in Pubmed: [28550993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550993/).



# Stymulacja modulująca kurczliwość mięśnia sercowego — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

## Cardiac contractility modulation — case report and literature review

Jakub Szwed, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Stymulacja modulująca kurczliwość mięśnia sercowego (CCM) jest nowym wszczepialnym urządzeniem, które wysyła niewywołujące skurczu sygnały elektryczne do serca w okresie refrakcji bezwzględnej, co prowadzi do wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego. Stymulator ten działa na kilku płaszczyznach i jest przeznaczony dla pacjentów z niewydolnością serca (HF). Efekt terapeutyczny wynika głównie z usprawnienia obrotu jonów wapnia wewnątrz kardiomiocytów. Przekłada się to na zwiększenie wydolności fizycznej, poprawę jakości życia oraz zmniejszenie nasilenia objawów i liczby hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby.

Urządzenie to stanowi istotną alternatywę dla pacjentów, u których standardowa terapia farmakologiczna okazała się nieskuteczna, nie kwalifikują się do wszczepienia urządzenia do terapii resynchronizującej z powodu wąskiego zespołu QRS, frakcja wyrzutowa jest u nich obniżona, a w skali *New York Heart Association* zostali sklasyfikowani na II–III klasę.

W dotychczasowych badaniach nie wykazano jednoznacznie bezpośredniego wpływu CCM na długość życia. Udowodniono wpływ tego urządzenia na poprawę codziennego funkcjonowania oraz ograniczenie hospitalizacji, co w obecnej perspektywie

ma niebagatelne znaczenie dla pacjenta oraz całej ochrony zdrowia.

Opisano przypadek pacjenta, dla którego CCM było uzupełnieniem dotychczasowego leczenia.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 122–128*

**Słowa kluczowe:** modulacja kurczliwości, elektroterapia, niewydolność serca

### ABSTRACT

Cardiac contractility modulation (CCM) is a new implantable device that transmits electrical impulse to the heart during the absolute refractory period, which leads to an increase in myocardial contractility. This pacemaker works on several molecular levels and is dedicated to patients with heart failure (HF). The therapeutic effect is mainly due to the improvement in the circulation of calcium ions inside the cardiomyocytes. The final CCM effect leads to improved exercise capacity, increased quality of life, decreased symptoms and the number of hospitalizations as the results of HF.

Device is an important alternative for patients with ineffective pharmacological therapy, who are not eligible for CRT implantation due to the narrow QRS complex, have a decreased ejection fraction, and in the *New York Heart Association* scale they were classified on the II–III degree.

Previous studies have not demonstrated the impact of CCM on life expectancy. The effect of cardiac contractility modulation device on the improvement

#### Adres do korespondencji:

lek. Jakub Szwed  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
e-mail: jszwed128@wp.pl

of everyday functioning and the reduction of hospitalization has been proven, which is important in the long-term perspective for both individual patients and the entire health care system.

The case report shows an example of a patient for whom CCM was an addition to treatment.

*Choroby Serca i Naczyni 2020, 17 (2), 122–128*

**Key words:** *contractility modulation, electrotherapy, heart failure*

## WPROWADZENIE

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) to zespół kliniczny charakteryzujący się typowymi objawami (np. duszność, obrzęki kończyn dolnych, zmęczenie), spowodowanymi przez strukturalne i/lub czynnościowe patologie serca, które powodują zmniejszenie pojemności minutowej serca i/lub podwyższenie ciśnienia wewnątrz jam serca w spoczynku lub podczas stresu [1].

Terminologia dotycząca HF wynika z pomiarów frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), dlatego wyszczególniono trzy grupy pacjentów: pierwszą — z zachowaną frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*), tj. z LVEF większą lub równą 50% (HFpEF, *HF with preserved EF*), drugą — z obniżoną EF, tj. z LVEF poniżej 40% (HFrEF, *HF with reduced EF*) oraz trzecią — z pośrednią EF, tj. z LVEF w zakresie 40–49% (HFmrEF, *HF with mid-range EF*) [1]. W licznych badaniach dowiedziono, że istniejące terapie zmniejszą chorobowość i śmiertelność tylko u pacjentów z HFrEF [1].

Mimo stosowania optymalnego leczenia u około 50% pacjentów występują objawy HF z ograniczeniem wydolności i wytrzymałości wysiłkowej, pogorszeniem klasy według *New York Heart Association* (NYHA) [1]. Nieskuteczność nowoczesnych form terapii pacjentów z HFrEF skutkuje wzrostem liczby hospitalizacji, zwiększeniem kosztów opieki medycznej, a także śmiertelności [2].

Podstawą standardowego leczenia farmakologicznego HFrEF jest stosowanie beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*), antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*), antagonistów aldosteronu [1]. Nowość w leczeniu HF stanowi połączenie walsartanu i inhibitora neprylizyny w jeden preparat [3].

Dla pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści ze standardowej farmakoterapii i mają zaburzenia rytmu w postaci bloku lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*) i wydłużonego zespołu QRS (> 130 ms), jest przeznaczona stymulacja resynchronizująca (CRT, *cardiac resynchronization therapy*) [4]. Niestety, osoby z HFrEF, które spełniają kryteria kwalifikujące je do implantacji CRT, stanowią tylko 35% [4]. Dla pacjentów z wąskim zespołem QRS lub blokiem prawej odnogi pęczka Hissa (RBBB, *right bundle branch block*) (pozostałe 65%) alternatywną metodą leczenia może być wszczepienie urządzenia modulującego kurczliwość mięśnia sercowego (CCM, *cardiac contractility modulation*) [5].

## URZĄDZENIE MODULUJĄCE KURCZLIWOŚĆ MIĘŚNIA SERCOWEGO

Nowe wszczepialne urządzenie, jakim jest CCM, wysyła niewywołujące skurczu sygnały elektryczne do serca w okresie refrakcji bezwzględnej, co prowadzi do wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego [6]. Efekty działania tego urządzenia są wielorakie i można je podzielić na pojawiające się w krótkim czasie po implantacji oraz zmiany następujące w dalszej perspektywie czasu.

Do szybkich efektów zalicza się zmiany w regulacji wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Wnikanie tych jonów do komórki przez napięcioczulne kanały typu L zwiększa CCM [7]. W HF dochodzi do zaburzenia regulacji gospodarki wapniowej na poziomie komórkowym [8]. Niekorzystne zmiany w ekspresji pomp, kanałów i białek powodują zmniejszenie przejściowej amplitudy jonów wapnia oraz spowolnienie obniżania jego stężenia w komórce miokardium [9]. W efekcie dochodzi do spadku kurczliwości mięśnia sercowego [10].

Urządzenie modulujące kurczliwość mięśnia sercowego zwiększa ilość Ca<sup>2+</sup>-ATP-azy retikulum sarkoendoplazmatycznego (SERCA, *sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase*), co skutkuje nasileniem wychwytu wapnia oraz poprawia jego kumulację w retikulum endoplazmatycznym [11]. W kolejnych falach depolaryzacji wzrasta ilość Ca<sup>2+</sup> uwalnianego z retikulum sarkoplazmatycznego (SR, *sarcoplasmic reticulum*) [11]. Doświadczalnie wykazano również zwiększenie fosforylacji fosfolambanu, który w formie nieufosforylowanej jest inhibitorem SERCA [11].

Ponadto CCM intensyfikuje uwalnianie neurotransmiterów z zakończeń włókien układu współczulnego, które stymulują pracę napięciозależnych kanałów typu L oraz uwalnianie wapnia z SR [12].

Podsumowując, procesy te prowadzą do zwiększenia amplitudy stężenia jonów wapnia oraz przyspieszają jego transport między kompartmentami, w efekcie czego wzrasta kurczliwość [13]. Jej poprawa występuje już godzinę po implantacji urządzenia [14].

W dłuższej perspektywie czasowej CCM odwraca negatywny remodeling, który się rozwijał z postępem choroby. Badania histopatologiczne ujawniły redukcję włóknienia, zmniejszenie rozmiarów kardiomiocytów oraz wzrost liczby naczyń włosowatych w sercach modeli zwierzęcych poddanych leczeniu [11]. Odnotowano normalizację ekspresji SERCA, receptorów rianodynowych, ciężkich łańcuchów miozyny oraz fosfolambanu, których produkcja w HF jest obniżona [10]. Normalizują się także ekspresja i fosforylacja tityny — białka odgrywającego kluczową rolę w fazie rozkurczowej. Ponadto dochodzi do obniżenia peptydów natriuretycznych [11]. Rastogi i wsp. [15] wykazali, że w efekcie długotrwałego stosowania CCM doszło do normalizacji ekspresji enzymów cytoszkieletu oraz cofnięcia poszerzenia układu komorowego. W kilku pracach wskazano również na modulację autonomicznego układu nerwowego przez CCM. Prowadzi ona do hamowania aktywności części współczulnej i aktywacji przywspółczulnej [16].

Sposób implantacji jest podobny jak w przypadku innych podobnych urządzeń. W obecnych generacjach CCM zawiera dwie elektrody, które wprowadza się do prawej komory i wszczepia w przegrodę międzykomorową — w połowie odległości między podstawą a wierzchołkiem serca [14]. W pierwotnej wersji wykorzystywano trzy elektrody, a dodatkową umieszczono w prawym przedsionku. Jej eliminacja pozwoliła na stosowanie CCM u pacjentów z utrwalałym migotaniem przedsionków oraz, poprzez redukcję liczby elektrod, łatwiejszą współimplantację z kardiowerterem-defibrylatorem (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) [14].

W aktualnych wytycznych sugeruje się rozważenie implantacji CCM u pacjentów z objawami HF, mimo stosowania optymalnego leczenia doustnego oraz przy braku wskazań do CRT [1]. Jego skutecz-

ność oceniano u pacjentów z HF rEF w II–III klasie według NYHA, z QRS poniżej 120 ms [1]. Kilka badań randomizowanych i liczne badania obserwacyjne wskazują, że CCM poprawia parametry funkcjonalne pracy mięśnia sercowego, tolerancję wysiłku i jakość życia.

Mimo że do tej pory nie wykazano redukcji śmiertelności jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach randomizowanych, to z badań tych wynika redukcja połączonych śmiertelności i hospitalizacji. Na znaczne (> 50%) obniżenie liczby hospitalizacji wskazują średnio- i długookresowe badania obserwacyjne. Te same badania sugerują zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z szeroko stosowanymi modelami predykcyjnymi *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) [17].

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna w wieku 37 lat z przewlekłą HF (III klasa wg NYHA, EF 25–28%) został przyjęty do kliniki w celu wszczepienia CCM. W wywiadach stwierdzono kardiomiopatię rozstrzeniową o etiologii pozapalnej, utrwalone migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, otyłość, żylaki odbytu, przebyty półpasiec oraz krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. W 2007 roku choremu wszczepiono jednojamowy ICD VR w ramach prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. W przeszłości podjęto dwie nieudane próby kardiowersji. Chory przewlekle przyjmował dabigatran. W 2012 roku wykonano koronarografię, która nie ujawniła patologicznych zmian w tętnicach wieńcowych.

Mimo stosowanego leczenia u pacjenta występowały duszność wysiłkowa po przejściu 50–100 m, *orthopnoe*, nykturia oraz obrzęki kończyn dolnych. Oprócz tego odczuwał nadmierną senność w ciągu dnia, stany lękowe i depresyjne. Przy przyjęciu na oddział był w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości bólowych.

22 stycznia 2019 roku wykonano zabieg wszczepienia *Impulse Dynamic Optimizer* z dwiema elektrodami Biotronik Solia S60. Zabieg przebiegł bez powikłań (ryc. 1). Zapis elektrokardiograficzny wykazywał prawidłową stymulację CCM (ryc. 2). Następnego dnia wydolnego oddecho i krążeniowo pacjenta pozostającego w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu.



**Rycina 1.** Stan po wszczepieniu układów do elektrotterapii serca — urządzenia modulującego kurczliwość mięśnia sercowego i implantowalnego kardiowertera-defibrylatora

## OMÓWIENIE

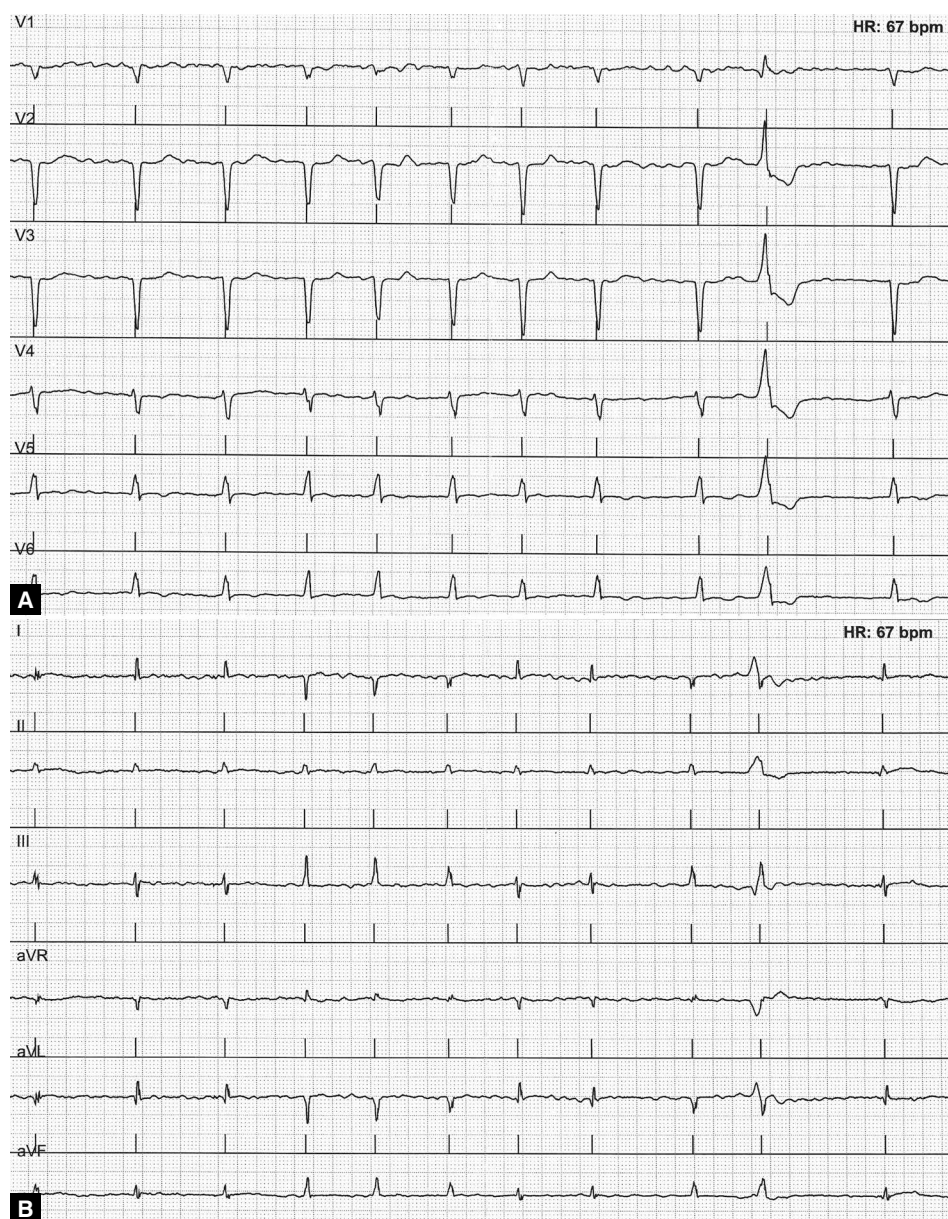
Z przeprowadzonych badań wynika, że CCM może być idealnym wyborem, jako kolejny etap, w leczeniu pacjentów z HF. Mimo wskazania do rozważenia CCM w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) opublikowanych w 2016 roku, kolejne prace dostarczają coraz więcej informacji o profilu potencjalnych pacjentów, którzy odniosą największą korzyść z zastosowania tego typu urządzenia. Do tych parametrów należą: występowanie objawów, mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego, QRS poniżej 130 ms, LVEF w zakresie 25–45%, III–IV klasa według NYHA. Opisany przypadek spełnia te kryteria, a dodatkowo nowa dwuelektrodowa generacja CCM nie koliduje z już zaimplantowanym ICD [14].

Badanie FIX-CHF-4 było pierwszym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniem służącym ocenie efektów działania CCM [18]. Grupa pacjentów objęła 164 uczestników z LVEF poniżej 35% i objawami HF sklasyfikowanymi w III–IV klasie według NYHA. Chorych podzielono

na dwie grupy. W pierwszej przez 3 miesiące urządzenie działało, po czym przez kolejne 3 miesiące było wyłączone. W drugiej grupie było odwrotnie: po 3-miesięcznym okresie aktywności CCM odnotowano wzrost szczytowego zużycia tlenu oraz poprawę jakości życia (mierzoną w skali MLWHFQ [*The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*]). Po wyłączeniu urządzenia dochodziło do regresji w obrębie tych parametrów [18].

Randomizowane, niezaślepienie badanie FIX-CHF-5 objęło 428 pacjentów, których podzielono na dwie grupy [19]. W obu stosowano optymalne leczenie farmakologiczne, a pacjentom z pierwszej grupy dodatkowo zaimplantowano CCM. Chorzy musieli spełniać następujące kryteria: LVEF mniejsza lub równa 35%, QRS poniżej 130 ms, III–IV klasa według NYHA, optymalne leczenie farmakologiczne. Pierwotnego punktu końcowego, jakim była poprawa progu anaerobowego o co najmniej 20% w ciągu 24 tygodni, nie udało się osiągnąć. Jednocześnie odnotowano statystycznie istotny wzrost szczytowego zużycia tlenu, jakości życia i poprawy w skali NYHA w grupie z wszczepionym CCM [19].





**Rycina 2A, B.** Zapis elektrokardiograficzny po wszczępieniu urządzenia modulującego kurczliwość mięśnia sercowego

Analiza *post hoc* ujawniła, że w grupie pacjentów z początkową EF ponad 25% wszystkie parametry, włączając próg tlenowy, ulegały istotnej statystycznie poprawie. Dlatego w opublikowanym w 2018 roku FIX-5C, randomizowanym studium potwierdzającym, do badania włączono pacjentów z EF wynoszącą ponad 25%, ale mniejszą niż 45%. Stwierdzono znamienne statystycznie i klinicznie poprawy szczytowego zużycia tlenu, jakości życia (MLWHFQ), w skali NYHA i teście 6-minutowego marszu (6MWT, 6 minute walk test). Stwierdzono również istotną redukcję połączonych wskaźników śmiertelności i hospitalizacji.

Müller i wsp. [20] przeprowadzili badanie w celu oceny korzyści odnoszonych po implantacji CCM zależnie od wyjściowej LVEF. Na dwie grupy podzielono 142 pacjentów z wszczępieniem urządzenia. W pierwszej znalazły się osoby z LVEF większą lub równą 35% (28 uczestników), a w drugiej z LVEF poniżej 35% (114 uczestników). Czas obserwacji wyniósł 2 lata. Do oceny wykorzystano kilka parametrów. W skali NYHA obie grupy odniosły statystyczną korzyść, jednak bez takowej między grupami. Jakość życia mierzona w skali MLWHFQ z czasem ulegała stopniowej poprawie. Lepsze efekty osiągnięto w kohorcie z LVEF poniżej 35%, jednak wynik ten



może nie być do końca wiarygodny ze względu na znaczną dysproporcję w liczbie uczestników między badanymi grupami. Frakcja wyrzutowa lewej komory, szczytowe zużycie tlenu, oraz dystans w 6MWT uległy istotnej poprawie, bez znaczących różnic między kohortami. Dodatkowo zauważono, że takie same korzyści odnoszą chorzy z HF o etiologii niedokrwiennej, jak i idiopatycznej. W sumie odnotowano 34 przypadki poważnych działań niepożądanych (SAE, *serious adverse event*) u 25 pacjentów związane z wszczepieniem urządzenia i przebiegiem procedur. Zarówno SAE, jak i śmiertelność były porównywalne w obu grupach [20].

Anker i wsp. [17] przeprowadzili 3-letnią obserwację przeżycia pacjentów z wszczepionym CCM i ocenili ten parametr wyliczony metodą SHFM. Dodatkowo sprawdzono liczbę hospitalizacji z przyczyn HF i sercowo-naczyniowych w porównaniu z rokiem poprzedzającym implantację urządzenia. W badaniu wzięło udział 140 pacjentów, których podzielono na dwie grupy w zależności od wyjściowej LVEF (pierwsza 35–45%, druga 25–34%). Po 3 latach przeżywalność w obu grupach była wyższa niż ta wyliczona metodą SHFM, ale nie były to wyniki istotne statystycznie. Z kolei liczba hospitalizacji znacząco zmalała. Sumarycznie, w roku poprzedzającym implantację, liczba hospitalizacji wyniosła 1,2/pacjenta/rok. Po 2 latach wskaźnik ten wyniósł już 0,35 hospitalizacji/pacjenta/rok. Odnotowano również poprawę LVEF i zmniejszenie nasilenia objawów w skali NYHA w obu grupach, bez istotnych różnic między nimi [17].

## PODSUMOWANIE

Przedstawione wyniki badań pokazują, że CCM stanowi uzupełnienie dotychczas stosowanych terapii leczenia HF. Obecnie nie ma pewnych danych potwierdzających redukcję śmiertelności u pacjentów z HF po implantacji tego urządzenia. Jednakże wykazano poprawę jakości życia, zwiększenie wydolności fizycznej oraz znaczną redukcję liczby hospitalizacji z powodu HF. Ta ostatnia korzyść ma istotne znaczenie zarówno z punktu widzenia pacjenta, jak i całego systemu ochrony zdrowia. Już teraz leczenie pacjentów z HF pochłania ogromne środki, z których większość jest przeznaczona na pokrycie kosztów hospitalizacji. Prognozy związane z liczbą chorych na HF wymuszają poszukiwanie rozwiązań, które

pozwolą na optymalizację leczenia i wydatków z nim związanych. Zastosowanie CCM poprawia codzienne funkcjonowanie pacjenta, co z jego perspektywy jest rzeczą nie do przecenienia, a dodatkowo pozwala na ograniczenie głównego czynnika związanego z wydatkami na pacjentów z HF, dlatego też jego zastosowanie powinno być coraz częściej brane pod uwagę w opiece nad tą grupą chorych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200, doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(12): 1123–1133, doi: [10.1016/j.jacc.2013.11.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.053), indexed in Pubmed: [24491689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24491689/).
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: [25176015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/).
4. Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2013; 34(7): 529–539, doi: [10.1093/eurheartj/ehs305](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs305), indexed in Pubmed: [23041499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041499/).
5. Borggrefe M, Burkhardt D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(7): 703–712, doi: [10.1093/eurjhf/hfs078](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs078), indexed in Pubmed: [22696514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696514/).
6. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415(6868): 198–205, doi: [10.1038/415198a](https://doi.org/10.1038/415198a), indexed in Pubmed: [11805843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11805843/).
7. Meyer M, Schillinger W, Pieske B, et al. Alterations of sarcoplasmic reticulum proteins in failing human dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1995; 92(4): 778–784, doi: [10.1161/01.cir.92.4.778](https://doi.org/10.1161/01.cir.92.4.778), indexed in Pubmed: [7641356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7641356/).
8. Winter J, Brack KE, Ng GA. Cardiac contractility modulation in the treatment of heart failure: initial results and unanswered questions. *Eur J Heart Fail*. 2011; 13(7): 700–710, doi: [10.1093/eurjhf/hfr042](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr042), indexed in Pubmed: [21511811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511811/).
9. Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(18): 1784–1789, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.036), indexed in Pubmed: [18452785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452785/).
10. Butter C, Wellenhofer E, Schlegl M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail*. 2007; 13(2): 137–142, doi: [10.1016/j.cardfail.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.11.004), indexed in Pubmed: [17395055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395055/).
11. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(21): 2120–2128, doi: [10.1016/j.jacc.2006.10.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.082), indexed in Pubmed: [17531662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17531662/).
12. Mohri S, Shimizu J, Mika Y, et al. Electric currents applied during refractory period enhance contractility and systolic calcium in the ferret

- heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 284(4): H1119–H1123, doi: [10.1152/ajpheart.00378.2002](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00378.2002), indexed in Pubmed: [12446280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446280/).
13. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10(10): 584–598, doi: [10.1038/nrcardio.2013.114](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.114), indexed in Pubmed: [23939481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939481/).
  14. Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction-cardiac resynchronization therapy and more. *Herz*. 2018; 43(5): 415–422, doi: [10.1007/s00059-018-4710-6](https://doi.org/10.1007/s00059-018-4710-6), indexed in Pubmed: [29744528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744528/).
  15. Rastogi S, Mishra S, Zacà V, et al. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*. 2008; 110(4): 230–237, doi: [10.1159/000112405](https://doi.org/10.1159/000112405), indexed in Pubmed: [18073477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073477/).
  16. Winter J, Brack KE, Coote JH, et al. Cardiac contractility modulation increases action potential duration dispersion and decreases ventricular fibrillation threshold via  $\beta$ 1-adrenoceptor activation in the crystalloid perfused normal rabbit heart. *Int J Cardiol*. 2014; 172(1): 144–154, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.12.184](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.184), indexed in Pubmed: [24456882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456882/).
  17. Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(9): 1103–1113, doi: [10.1002/ejhf.1374](https://doi.org/10.1002/ejhf.1374), indexed in Pubmed: [30652394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652394/).
  18. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008; 29(8): 1019–1028, doi: [10.1093/eurheartj/ehn020](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn020), indexed in Pubmed: [18270213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18270213/).
  19. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. 2011; 161(2): 329–337. e1, doi: [10.1016/j.ahj.2010.10.025](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.10.025), indexed in Pubmed: [21315216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21315216/).
  20. Müller D, Remppis A, Schauerte P, et al. Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2017; 106(11): 893–904, doi: [10.1007/s00392-017-1135-9](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1135-9), indexed in Pubmed: [28685207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685207/).

# Infekcja COVID-19 u pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym

## COVID-19 infection among the patients with arterial hypertension

Monika Mazur-Mucha, Anna Szyndler, Marzena Chrostowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) to choroba, która obecnie zmienia życie ludzi niemal na całej Ziemi. Świat nauki i medycyny mierzy się z nowym, nieznanym wcześniej wrogiem — wirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) i pandemią infekcji przez niego wywołanej. Choć większość chorych przechodzi infekcję łagodnie, to w przybliżeniu u 13,8% pacjentów dochodzi do rozwinięcia się ciężkiego zapalenia płuc, które w około 6,1% przypadków wymaga opieki w ramach oddziałów intensywnej terapii. Wśród czynników ryzyka niepomyślnego przebiegu wymienia się zaawansowany wiek, a także występowanie chorób współistniejących, w tym przede wszystkim chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy. W niniejszej pracy dokonano zarówno przeglądu danych dotyczących rokowania pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym, na podstawie opublikowanych badań klinicznych, jak i wskazówki dotyczące postępowania u tych pacjentów. Przedstawiono również kontrowersje wokół wpływu leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny/antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II na przebieg COVID-19.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 129–134*

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, COVID-19, koronawirus

### ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease that has changed the life of people in all parts of our planet. The world of science and medicine is struggling with a new, previously unknown enemy: SARS-CoV-2 virus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) and the pandemic of the coronavirus disease. Although most people develop only mild flu-like symptoms, approximately 13.8% of patients suffer severe pneumonia, that in around 6.1% of cases, requires admission to the Intensive Care Unit. Advanced age and comorbidities, especially diabetes mellitus and cardiovascular diseases are considered to be the major risk factors of severe course of the disease. In this article we present a data overview on prognosis of hypertensive patients, based on published clinical reports as well as recommended procedures for these patients. The article includes an analysis of controversial opinions on the angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor AT<sub>1</sub> blockers drugs influence on COVID-19 course.

*Choroby Serca i Naczyń 2020, 17 (2), 129–134*

**Key words:** artery hypertension, COVID-19, coronavirus

### Adres do korespondencji:

lek. Monika Mazur-Mucha  
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
e-mail: momazur@gumed.edu.pl

## WPROWADZENIE

Pandemia choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) to obecnie temat „numer 1” nie tylko wśród lekarzy i pracowników ochrony zdrowia, ale w praktyce dotykający w mniejszym lub większym stopniu wszystkie grupy społeczne. Niemal dokładnie 100 lat po pandemii grypy hiszpanki, która pochłonęła życie około 50 mln ofiar, świat nauki stanął przed nowym wyzwaniem — pandemią CoVID-19, choroby wywołanej przez koronawirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Pierwsze przypadki zapalenia płuc wywołanego przez nowy, nieznany wcześniej patogen opisano w grudniu 2019 roku, w mieście Wuhan, w chińskiej prowincji Hubei. W zaledwie kilka miesięcy choroba rozprzestrzeniła się na całym świecie, a jej przypadki odnotowano w ponad 200 krajach. Wiele aspektów związanych z przebiegiem COVID-19 jest ciągle badanych. Coraz więcej już wiadomo zarówno o samym wirusie, jak i o wywoływanej przez niego chorobie. Trwają badania nad powstaniem szczepionki oraz skutecznego leku zwalczającego koronawirus. Z obecnych danych wynika, że śmiertelność w COVID-19 wynosi około 6% (biorąc pod uwagę szacunkową liczbę osób niezdiagnozowanych wynosi ok. 2,7% [1]) i różni się znacząco zarówno między poszczególnymi rejonami świata, jak i w poszczególnych grupach wiekowych. Najwyższa śmiertelność dotyczy osób po 80. roku życia i sięga 13,4% [2]. Istotne znaczenie ma także występowanie chorób współistniejących, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego.

## EPIDEMIOLOGIA PANDEMII

Do pierwszych dni czerwca na świecie odnotowano blisko 7 mln zakażeń SARS-CoV-2. W Polsce stwierdzono ponad 28 tys. przypadków, spośród których już ponad 1200 zakończyło się zgonem pacjenta [3]. Liczby te zmieniają się codziennie i dopiero po oficjalnym ogłoszeniu zakończenia pandemii będzie można w pełni ocenić zasięg i straty spowodowane przez SARS-CoV-2.

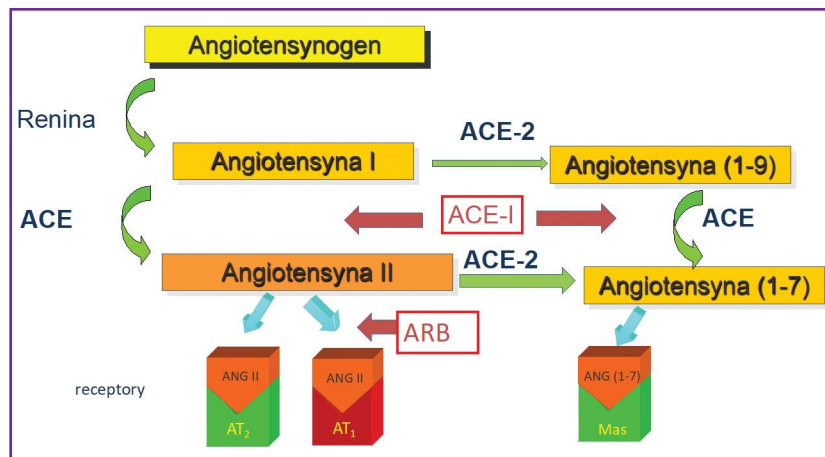
Śmiertelność obliczana na podstawie liczby potwierdzonych przypadków różni się znacznie zależnie od kraju; w Polsce wynosi około 4%, natomiast we Włoszech sięga niemal 14%. Dla kontrastu śmiertelność na Islandii jedynie nieznacznie przekracza 0,5% [1]. Nierówności te mogą wynikać z innej dynamiki szerzenia się infekcji i narastania liczby zachorowań, wydolności systemów opieki zdrowotnej w poszczególnych krajach oraz liczby wykonywanych testów. Prawdopodobnie duża liczba osób, będących bezobjawowymi lub skąpo-

objawowymi nosicielami, pozostaje niezdiagnozowana, dlatego w krajach wykonujących masowo testy, takich jak na przykład Niemcy czy Stany Zjednoczone, statystyczna śmiertelność może być niższa niż w krajach, w których testy wykonuje się tylko u pacjentów z wysokim podejrzeniem COVID-19 [4].

Od początku pandemii trwają intensywne prace w celu określenia grup pacjentów o najwyższym ryzyku zachorowania, najgorszym rokowaniu i śmiertelności z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Według opublikowanych analiz danych pochodzących z Chin najwyższą śmiertelność obserwowano wśród osób obarczonych chorobami współistniejącymi [5]. Według danych włoskich blisko 60% pacjentów zmarłych z powodu COVID-19 było obciążonych trzema lub większą liczbą chorób współistniejących. Najwyższym ryzykiem niekorzystnego rokowania są obciążone osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego (10,5%), w tym nadciśnieniem tętniczym (6,0%). Najwyższą śmiertelność obserwowano w najstarszej grupie pacjentów, 80-letnich i starszych, sięgającą blisko 15% [6]. Tak wysoka śmiertelność osób starszych może być związana z wielochorobowością w tej grupie wiekowej, ale istnieją również hipotezy wiążące ją ze zmniejszeniem aktywności układu immunologicznego [7]. Podobne zjawisko desensytyzacji immunologicznej można również obserwować wśród osób młodszych obarczonych licznymi chorobami przewlekłymi.

## ROLA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSINA W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych i częstość jej występowania stale się zwiększa. Stanowi również najważniejszy czynnik ryzyka śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych na świecie. Etiologia nadciśnienia tętniczego pozostaje złożona; w jego rozwoju czynniki środowiskowe mają takie samo duże znaczenie jak czynniki genetyczne. Wśród mechanizmów o szczególnym znaczeniu w rozwoju nadciśnienia tętniczego należy wymienić w pierwszej kolejności zwiększenie aktywności układu renina-angiotensyna (RA) i układu współczulnego. Poprzez kontrolę ciśnienia tętniczego i gospodarki wodno-elektrolitowej układ RA odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy ustroju. Układ ten jest jednym z najstarszych filogenetycznie układów organizmu, a jednocześnie jednym z najlepiej poznanych. Znane są zarówno poszczególne elementy układu RA, jak i substancje hamujące jego aktywność na poszczególnych poziomach (ryc. 1).



**Rycina 1.** Układ renina–angiotensyna; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) — konwertaza angiotensyny typu 2; ACE-1 (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor AT<sub>1</sub> blocker*) — antagonist receptoru AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II; ANG-I — angiotensyna I, ANG-II — angiotensyna I; ANG (1-7) — angiotensyna (1-7)

Pierwszym ogniwem układu RA jest powstanie z angiotensynogenu angiotensyny I, a reakcję tę katalizuje enzym proteolityczny — renina. Następnie, przy udziale konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), angiotensyna I zostaje przekształcona w angiotensynę II. Substratem dla tego enzymu może być nie tylko angiotensyna I, ale również bradykinina i inne substancje biologicznie czynne, natomiast produktem jest zawsze angiotensyna II — jeden z najsilniejszych związków zwężających naczynia. Hormon ten wpływa nie tylko na mięśniówkę gładką naczyń i korę nadnerczy, ale również serce, nerki czy ośrodkowy układ nerwowy. Konsekwencjami jego działania są między innymi stymulacja układu adrenergicznego, wydzielania wazopresyny, rozrost i proliferacja mięśniówki gładkiej naczyń i mięśnia sercowego, bezpośrednie działanie kurczące naczynia krwionośne. Ponadto stymuluje ona wydzielanie aldosteronu i endoteliny, a hamuje uwalnianie reniny. Powyższy wpływ na homeostazę ustroju angiotensyna II wywiera poprzez swoisty receptor AT<sub>1</sub>. Drugim receptorem tego peptydu jest receptor AT<sub>2</sub>, który dominuje w życiu płodowym, potem liczba tych receptorów znacznie się obniża. Działanie angiotensyny II poprzez receptor AT<sub>2</sub> ujawnia się po zablokowaniu receptorów AT<sub>1</sub>, na przykład po podaniu antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor AT<sub>1</sub> blocker*), popularnie zwanych sartanami. Z jednej strony, poprzez receptor AT<sub>2</sub> angiotensyna II wywiera działanie antyproliferacyjne, powoduje rozkurcz mięśniówki gładkiej naczyń i zmniejszenie syntezy kolagenu. Określa się jako antagonistyczne w stosunku do wywieranego po-

przez receptor AT<sub>1</sub>. Z drugiej strony, pobudzenie receptora AT<sub>2</sub> stymuluje nadmierną konwersję angiotensyny II do angiotensyny (1-7). Reakcja jest katalizowana przez, odkryty w 2000 roku, enzym konwertazę angiotensyny typu 2 (ACE-2, *angiotensin-converting enzyme 2*) i obserwuje się ją po podaniu ARB. Zwiększona produkcja angiotensyny (1-7) następuje również w przypadku nadmiaru angiotensyny I po zablokowaniu jej przemiany do angiotensyny II podczas długotrwałej terapii inhibitorami ACE. W tym przypadku jednak najpierw ACE-2 katalizuje przemianę angiotensyny I do nieaktywnego peptydu angiotensyny (1-9) i dopiero ta, przy udziale ACE-2, jest zamieniana w angiotensynę (1-7). Angiotensyna (1-7), działając poprzez swoisty receptor Mas, wywiera działanie naczyniorozszerzające i antyproliferacyjne, hamujące procesy włóknienia, a także przeciwzakrzepowe, które są przeciwstawne do efektów angiotensyny II. Mogą one mieć korzystny wpływ przede wszystkim w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

#### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE JAKO CZYNNIK RYZYKA CIĘŻKIEGO PRZEBIEGU COVID-19

Cząsteczka SARS-CoV-2 wnika do komórek organizmu gospodarza poprzez połączenie z cząsteczką ACE-2, która znajduje się na powierzchni komórek, głównie w płucach, sercu czy nerkach [8]. Fizjologicznie receptory ACE-2 odpowiadają za konwersję angiotensyny II do angiotensyny 1-7, która wpływa przede wszystkim na rozszerzanie się naczyń krwionośnych i obniżenie ciśnienia tętniczego. Ten bezpośredni związek patomechanizmu infekcji Sars-CoV-2 z systemem regulacji ciśnienia



tętniczego kieruje uwagę badaczy ku analizie implikacji tej zależności.

Dzięki trwającym badaniom obecnie wiadomo już, że do czynników pogarszających rokowanie zalicza się przede wszystkim zaawansowany wiek pacjenta. Zdania ekspertów co do tego, czy nadciśnienie tętnicze *per se* jest także czynnikiem pogarszającym rokowanie, są podzielone. W retrospektywnym badaniu, obejmującym analizę ponad 1000 przypadków, złożony punkt końcowy (przyjęcie na oddział intensywnej terapii, wentylacja mechaniczna lub zgon) dotyczył aż 14% pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym (24/165) [5]. W innym badaniu, w którym za punkt końcowy przyjęto wypisanie pacjenta ze szpitala lub zgon, także potwierdzono niepomyślne rokowanie dla chorych z nadciśnieniem tętniczym. Infekcja koronawirusem zakończyła się śmiercią aż 48% pacjentów hipertensjologicznych (26/58) [9]. W kolejnej analizie ponad 100 przypadków COVID-19 odnotowanych w Wuhan wykazano, że pacjenci obciążeni chorobami współistniejącymi znacznie częściej niż pozostali wymagali opieki w ramach oddziału intensywnej terapii. Dotyczyło to 48% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (21/43) [10]. Wyniki pierwszej metaanalizy obejmującej 46 248 przypadków potwierdziły, że najczęstszą chorobą towarzyszącą występującą u pacjentów z COVID-19 było nadciśnienie tętnicze, a drugą cukrzyca. Wykazano także, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym są ponad 2-krotnie bardziej predysponowani do ciężkiego przebiegu choroby niż osoby bez chorób współistniejących (iloraz szans 2,36 dla chorych z nadciśnieniem tętniczym) [11].

Pojawiają się jednak odmienne głosy ekspertów, że to przede wszystkim zaawansowany wiek pacjenta, któremu często towarzyszy nadciśnienie tętnicze, a nie samo nadciśnienie tętnicze *per se*, stanowi czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Z niezależnie przeprowadzonych badań w Hiszpanii oraz Finlandii wynika, że częstość występowania pozaszpitalnego zapalenia płuc nie wiązała się bezpośrednio z występowaniem nadciśnienia tętniczego [12]. Należy jednak zauważyć, że autorzy opierają się na badaniach dotyczących pozaszpitalnego zapalenia płuc niezależnie od czynnika etiologicznego. Ponadto są to badania sprzed 2019 roku, wykonane przed początkiem obecnej pandemii, nie obejmują więc chorych na COVID-19.

Reasumując, konieczne są dalsze badania i metaanalizy większej liczby przypadków, aby móc dokładniej oszacować wpływ chorób towarzyszących, w tym nadciśnienia tętniczego, na rokowanie w COVID-19.

## KONTROWERSJE WOKÓŁ TERAPII INHIBITORAMI ACE/ARB

Dzięki obecności na powierzchni SARS-CoV-2 specyficznej glikoproteiny (S1), o szczególnym powinowactwie do receptora dla enzymu ACE-2 obecnego na powierzchni licznych komórek, cząsteczki wirusa mają możliwość inwazji wewnątrzkomórkowej. Połączenie glikoproteiny wirusa z receptorem na powierzchni komórek umożliwia pokonanie bariery błony cytoplazmatycznej i wnikięcie do wnętrza komórki [13]. Receptory ACE-2 mają szeroką reprezentację w różnych typach komórek ludzkiego ciała, co częściowo wyjaśnia różne prezentacje kliniczne infekcji SARS-CoV-2.

Na podstawie badań wykonanych na modelach zwierzęcych wykazano, że pod wpływem leków hamujących układ RA dochodzi do zwiększenia liczby cząsteczek ACE-2 na powierzchni komórek. Liczba receptorów ACE-2 na powierzchni komórek zależy także od wieku i jest stosunkowo niska u dzieci, w czym niektórzy badacze upatrują przyczyny niskiej zachorowalności i śmiertelności związanej z COVID-19 w tej grupie wiekowej [14]. Dlatego na początku pandemii pojawiły się głosy o możliwym cięższym przebiegu infekcji SARS-CoV-2 u osób przyjmujących leki z grup inhibitorów ACE/ARB. Zgodnie z hipotezą liczba miejsc uchwytu dla glikoproteiny wirusa w komórkach osób przyjmujących inhibitory ACE jest zwiększona.

Aby w pełni naświetlić problem, należy jednak pamiętać, że ACE i ACE-2 to dwa różne enzymy pełniące nieco odmienną funkcję. O ile ACE katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II — hormonu o działaniu wazokonstrykcyjnym, prozapalnym i prooksydacyjnym, o tyle ACE-2 katalizuje konwersję angiotensyny II do angiotensyny (1-7) oraz angiotensyny I do angiotensyny (1-9), czyli hormonów o działaniu antagonistycznym — wazodylatacyjnym, przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym. Należy także wiedzieć, że w organizmie człowieka występują dwie formy ACE-2: rozpuszczalna, krążąca w osoczu oraz komórkowa, występująca w błonach komórkowych. Przypuszcza się, że SARS-CoV-2, wiążąc się z komórkowym ACE-2, osłabia jego działanie, co prowadzi do przesunięcia równowagi reakcji w stronę tych zachodzących z udziałem ACE i powstawania gwałtownej odpowiedzi zapalnej organizmu. W badaniach wykonanych na modelach mysich ekspozycja na białko powierzchniowe SARS-CoV-1 wywoływała ostre uszkodzenie płuc, którego rozprzestrzenianie udawało się ograniczyć poprzez blokadę układu RA [15]. Jeśli te hipotezy zostałyby potwierdzone, to okazałoby się, że

leki z grupy inhibitorów ACE/ARB nie tylko nie nasilają reakcji zapalnej, ale wręcz działają protekcyjnie poprzez zwiększanie liczby receptorów ACE-2. Inne potencjalne działanie ochronne ARB mogłoby polegać na kompetywnym wypieraniu cząsteczek SARS-CoV-2 i zamykaniu możliwości penetracji do komórek [16]. Pierwsze wyniki analiz przeprowadzonych w Chinach zdają się potwierdzać taką hipotezę, jednak jak do tej pory są to jedynie badania retrospektywne dotyczące niewielkich grup chorych [17].

Przedstawione wyżej rozważania teoretyczne wymagają dalszych badań klinicznych [18]. Wyniki badań przeprowadzonych w grupie ponad 6 tys. pacjentów cierpiących na COVID-19 we Włoszech, czyli jednym z krajów najdotkliwiej dotkniętych przez pandemię, wykazały, że stosowanie przez pacjentów leków z grupy inhibitorów ACE/ARB nie zwiększa ani ryzyka zachorowania na COVID-19, ani ryzyka jej ciężkiego przebiegu [19]. Temat ten wzbudza liczne kontrowersje, ponieważ leki z powyższych grup są powszechnie stosowane zarówno u chorych cierpiących na choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym na nadciśnienie tętnicze, jak i w innych jednostkach chorobowych, na przykład w dużej grupie chorych na cukrzycę. Obecnie Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*), wobec niezbitych dowodów korzystnego wpływu naczyniowego leczenia inhibitorami ACE/ARB na układ sercowo-naczyniowy, zaleca jego kontynuację. Prowadzone są dalsze badania i w związku z dynamiczną sytuacją zdrowotną na świecie niezwykle ważne jest śledzenie aktualnych wytycznych [8, 20].

### COVID-19 U PACJENTÓW OBCIĄŻONYCH NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM — ZALECANE POSTĘPOWANIE

Pacjenci obciążeni nadciśnieniem tętniczym z potwierdzonym zakażeniem koronawirusem to grupa chorych potencjalnie zagrożonych ciężkim przebiegiem choroby. Wśród tych chorych należy szczególnie rozważyć monitorowanie w warunkach w szpitalnych [21]. Według obecnych zaleceń, oprócz konieczności uważnego nadzoru pacjentów z grup ryzyka, postępowanie nie różni się znacząco od rekomendowanego dla pozostałych pacjentów.

### PODSUMOWANIE

Pacjenci obciążeni nadciśnieniem tętniczym prawdopodobnie stanowią grupę ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Potwierdzenie takiego wpływu i ewentualne przyczyny tego zjawiska są badane. U pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym należy rozważyć obser-

wację w warunkach szpitalnych. Postępowanie w ramach leczenia nie różni się zasadniczo od ogólnego schematu działania. Mimo wielu kontrowersji wokół leków z grupy inhibitorów ACE/ARB, obecnie stowarzyszenia naukowe, zważywszy na brak wystarczających dowodów, nie zalecają ani przerywania terapii u chorych już leczonych tymi lekami, ani włączania ich u innych chorych jako leczenia pomocniczego. Wobec dynamicznej sytuacji niezwykle ważne jest śledzenie na bieżąco doniesień naukowych na temat COVID-19 w celu zarówno jak najbardziej optymalnego leczenia pacjentów już dotkniętych chorobą, jak i uniknięcia narażenia osób zdrowych.

### PIŚMIENNICTWO

1. <https://ourworldindata.org/covid-mortality-risk> (June 16, 2020).
2. Verity R, Okell L, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(6): 669–677, doi: 10.1016/s1473-3099(20)30243-7, indexed in Pubmed: 32240634.
3. <https://www.worldometers.info/coronavirus> (June 16, 2020).
4. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020; 141(20): 1648–1655, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941, indexed in Pubmed: 32200663.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Yu, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708–1720, doi: 10.1056/NEJMOA2002032, indexed in Pubmed: 32109013.
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/cvr/cvaa106, indexed in Pubmed: 32352535.
7. Kowalik MM, Trzonkowski P, Lasińska-Kowara M, et al. COVID-19—toward a comprehensive understanding of the disease. *Cardiol J.* 2020; 27(2): 99–114, doi: 10.5603/CJ.a2020.0065, indexed in Pubmed: 32378729.
8. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020; 41(19): 1801–1803, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235, indexed in Pubmed: 32196087.
9. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–1062, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3, indexed in Pubmed: 32171076.
10. Wang D, Hu Bo, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585, indexed in Pubmed: 32031570.
11. Yang J, Zheng Ya, Gou Xi, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95, doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017, indexed in Pubmed: 32173574.
12. Kreutz R, Algharably EAH, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/cvr/cvaa097, indexed in Pubmed: 32293003.
13. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m1313, doi: 10.1136/bmj.m1313, indexed in Pubmed: 32241880.

14. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020; 27(3), doi: [10.1093/jtm/taaa041](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041), indexed in Pubmed: [32186711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186711/).
15. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1653–1659, doi: [10.1056/NEJMsr2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760), indexed in Pubmed: [32227760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227760/).
16. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. *JAMA Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamacardio.2020.1282](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282), indexed in Pubmed: [32242890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242890/).
17. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 757–760, doi: [10.1080/22221751.2020.1746200](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200), indexed in Pubmed: [32228222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228222/).
18. Danser AH, Epstein M, Battle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020; 75(6): 1382–1385, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082), indexed in Pubmed: [32208987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208987/).
19. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2431–2440, doi: [10.1056/NEJMoa2006923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923), indexed in Pubmed: [32356627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356627/).
20. de Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; 6(3): 133–134, doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa021](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa021), indexed in Pubmed: [32236478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32236478/).
21. Opracowanie wersji polskiej: Prof. dr hab. Radosław Owczuk, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Gdański Uniwersytet Medyczny. Postępowanie kliniczne w ostrym zakażeniu dróg oddechowych o ciężkim przebiegu (SARI) w przypadku podejrzenia choroby COVID-19. WHO. <https://www.mp.pl/oit/wytyczne/231443.postepowanie-kliniczne-w-ostrym-zakazeniu-drog-oddechowych-o-ciezkim-przebiegu-covid-19> (March 23, 2020).



