



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 3, strony 95-169



Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce.

IV Deklaracja Sopotcka

Recommendations for the treatment of dyslipidemia in Poland.

The Fourth Sopot Declaration

Filip M. Szymański, Agnieszka Mickiewicz, Grzegorz Dzida i wsp.

Zapalenia przyzębia a nadciśnienie tętnicze

Periodontitis and arterial hypertension

Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk i wsp.

Fenofibrat w leczeniu zaburzeń lipidowych

Fenofibrat in the treatment of dyslipidemia

Filip M. Szymański, Grzegorz Dzida, Agnieszka Mastalerz-Migas

Załamki P w stymulacji komory — część 1

P waves in ventricular pacing: part 1

Rafał Baranowski

Roswera®

rozuwastatyna

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg - 28, 90 tabletek

15 mg, 30 mg - 28, 56, 90 tabletek



Roswera® – rewolucjonizuje leczenie hipercholesterolemii już od dekady ⁽¹⁻⁸⁾

**REWOLUCJA
Roswera®**

5 mg

1,85 zł^{(9)*}

10 mg

3,58 zł^{(9)*}

15 mg

5,13 zł^{(9)*}

20 mg

6,46 zł^{(9)*}

30 mg

8,94 zł^{(9)*}

40 mg

11,24 zł^{(9)*}

Skrócona Charakterystyka Produktu Leczniczego Roswera znajduje się wewnątrz publikacji.

Opracowano na podstawie: 1. Poland National Sales Data, Units, MONTH/10/2011 ©2011 IQVIA. All rights reserved. 2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012r. 3. CEGEDIM, ePharma market, HmR, IMS, Insight health, Intellix, Medcube, PharmStandart, PharmaZoom 1-9 2013. 4. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014. 5. ESC Congress 2016. Poster session 2: Cardiovascular prevention-outcomes I. Presentations list: <https://esc365.esacardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2016/Poster-session-2-Cardiovascular-prevention-outcomes-I/s5564-poster-session-2-cardiovascular-prevention-outcomes-i> Dostęp [20.01.2021]. 6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu bezpłatnych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2019. 7. Innovations of economic chamber of commerce of Dolenjska and Bela Krajina 2018. <https://www.krka.biz/sl/medijsko-sredisce/novice/krki-pet-priznanj-gospodarske-zbornice-dolenjske-in-bele-krajine-za-inovacije/11149/> [Dostęp 20.01.2021 r.]. 8. Poland National Sales Data, Units, MAT/11/2020 ©2020 IQVIA and its affiliates. All rights reserved. 9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021r.* Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, dotyczy opakowań 28 tabletek.



*Jakość buduje
zaufanie*

ChSiN_ROSWERA_4Q2021

BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT



X Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2022



PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

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

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

VIRTUAL MEETING



10 lat z Forum!

Terminy spotkań:

- GDAŃSK 11.03.2022
- KATOWICE 12.03.2022
- KRAKÓW 18.03.2022
- BYDGOSZCZ 19.03.2022
- POZNAŃ 25.03.2022
- OLSZTYN 26.03.2022
- KIELCE 13.05.2022
- LUBLIN 14.05.2022
- WARSZAWA 30.09.2022
- BIAŁYSTOK 01.10.2022
- WROCŁAW 07.10.2022
- ŁÓDŹ 08.10.2022

www.forum.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



21-0658.001.002

Virtual Meeting jest skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



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 hab. n. med. Marcin Barylski (Łódź)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)
Prof. 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)
Prof. 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)

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

Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

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

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)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (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)

Prof. 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, wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn

Informacje dla autorów

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

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują się na stronie: www.chsin.viamedica.pl. W przypadku zainteresowania współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt: 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
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,

e-mail: 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, e-mail: 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 autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/about/legalNote#legalNote



24-0803.0003.0001



VIA MEDICA

CROSUVO

Rosuvastatinum



**Siła i skuteczność
niezależnie od kategorii
ryzyka sercowo-naczyniowego**



Cro-PL-2109-566

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 3

Spis treści

Zalecenia i stanowiska	Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka Management of dyslipidemia in Poland: interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot Filip M. Szymański, Agnieszka Mickiewicz, Grzegorz Dzida, Iwona Gorczyca-Głowacka, Dariusz Kozłowski, Krystyna Widecka, Zbigniew Krasieński, Adam Kobayashi, Dagmara Hering, Katarzyna Mizia-Stec, Jarosław D. Kasprzak, Tomasz Zubilewicz, Krzysztof Narkiewicz, Marek Koziński, Anna E. Płatek, Anna Ryś-Czaporowska, Beata Chelstowska, Stefan Grajek, Marcin Wełnicki, Artur Mamcarz, Marcin Barylski, Beata Wożakowska-Kapłon, Miłosz J. Jaguszewski, Marcin Gruchała, Krzysztof J. Filipiak	95
Nadciśnienie tętnicze	Czy nadciśnienie tętnicze może mieć źródło w chorej jamie ustnej? Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego — przegląd literatury i badań klinicznych Can arterial hypertension come from a sick mouth? Influence of periodontitis on the risk of arterial hypertension — a review of the literature and clinical studies Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Justyna Witalińska-Łabuzek, Krzysztof Łabuzek, Krzysztof J. Filipiak	121
Prewencja	Produkty typu HNB (<i>heat-not-burn</i>) a tradycyjne papierosy — nasze teoretyczne rozważania okazały się prawdziwe Heat-not-burn (HNB) products versus ordinary cigarettes: our theoretical considerations proved to be real Krzysztof J. Filipiak	139
Farmakoterapia chorób układu krążenia	Fenofibrat w leczeniu zaburzeń lipidowych — przegląd najnowszych doniesień Fenofibrat in the treatment of dyslipidemia: review of most recent data Filip M. Szymański, Grzegorz Dzida, Agnieszka Mastalerz-Migas	148
EKG w praktyce	Załamki P w stymulacji komory — część 1 P waves in ventricular pacing, part 1 Rafał Baranowski	166

CROSUVO

Rosuvastatinum

Crosuvo (Rosuvastatinum) 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg. Każda tabletką zawiera rozuwastatinę w postaci soli wapniowej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletką powlekana. Crosuvo 5 mg - okrągłe, różowe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie i „6” po drugiej. Crosuvo 10 mg - okrągłe, różowe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „10” po jednej stronie i „6” po drugiej. Crosuvo 20 mg - okrągłe, różowe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „20” po jednej stronie i „6” po drugiej. Crosuvo 40 mg - okrągłe, różowe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym oznakowaniem „40” po jednej stronie i „6” po drugiej. **Wskazania do stosowania (wyszczególnione wskazania):** Leczenie hipercholesterolemii: Pierwotna hipercholesterolemia lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym:** Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka. **Dawkowanie i sposób podawania** Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie. Crosuvo może być przyjmowany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu. **Leczenie hipercholesterolemii** Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz poniżej). Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć (patrz punkt 5.1). Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą. Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty. **Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym** W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę. **Dzieci i młodzież** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży. Doświadczenie ze stosowaniem u dzieci i młodzieży jest ograniczone do niewielkiej liczby pacjentów (w wieku 8 lat lub starszych) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią. **Pacjenci w podeszłym wieku** Zalecana dawka początkowa u pacjentów starszych niż 70 lat wynosi 5 mg. **Pacjenci z niewydolnością nerek** Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) wynosi 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu Crosuvo w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. **Pacjenci z niewydolnością wątroby** Nie stwierdzono zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatinę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ustrojowej na rozuwastatinę. U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu Crosuvo jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby. **Przeciwwskazania.** Stosowanie produktu Crosuvo jest przeciwwskazane: u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), u pacjentów z miopatią, u pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną, u pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży. Stosowanie produktu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy, do których należą: umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min), niedoczynność tarczycy, genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny, wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów, nadużywanie alkoholu, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi, jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Działanie na nerki** – U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano przemijające lub sporadyczne występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek. **Działanie na mięśnie:** U pacjentów leczonych produktem Crosuvo, zwłaszcza dawkami powyżej 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii oraz rzadko rhabdomyolizy. **Pomiar aktywności kinazy kreatynowej:** Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub, kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli w badaniu kontrolnym CK >5 x GGN. **Przed rozpoczęciem leczenia:** Produkt Crosuvo, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy. Do czynników tych zalicza się: zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny, wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów, nadużywanie alkoholu, wiek >70 lat, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia substancji czynnej w surowicy. **W trakcie leczenia:** Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Nie należy stosować produktu Crosuvo, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub usposabiające do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rhabdomyolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka). **Działanie na czynność wątroby:** Produkt Crosuvo, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu Crosuvo, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest ponad 3-krotnie większa niż górna granica normy. **Inhibitory proteazy:** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy. **Nietolerancja laktozy:** Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Śródmiąższowe zapalenie płuc:** W wyjątkowych przypadkach zgłaszano występowanie śródmiąższowego zapalenia płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia. **Cukrzyca** Doniesienia wskazują, że statyny wykazują efekt klasy zwiększając poziom cukru we krwi, zaś u niektórych pacjentów zagrożonych wystąpieniem cukrzycy mogą wywoływać hiperglikemię, która powinna być leczona zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Jednakże, nad wspomnianym ryzykiem przeważa korzyść w postaci redukcji ryzyka powikłań naczyniowych u osób stosujących statyny i dlatego nie powinno ono skutkować przerwaniem leczenia statynami. **Barwniki azowe,** Ze względu na obecność żółcieni chinolinowej (E 104) lek może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. **Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy. **Zaburzenia endokrynologiczne:** cukrzyca. **Zaburzenia układu nerwowego:** bóle głowy, zawroty głowy. **Zaburzenia żołądka i jelit:** zaparcia, nudności, bóle brzucha, zapalenie trzustki. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** świąd, zaczerwienienie oraz pokrzywka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** bóle mięśni, miopatia (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** ginekomastia. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** osłabienie. **Działanie na nerki.** U pacjentów leczonych rozuwastatiną obserwowano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, stwierdzonej testem paskowym. U pacjentów leczonych rozuwastatiną obserwowano występowanie hematurii. **Działanie na mięśnie szkieletowe.** U pacjentów leczonych rozuwastatiną, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, stwierdzano występowanie działania na mięśnie szkieletowe, np. bólów mięśni, miopatii (w tym zapalenie mięśni oka) oraz rzadko rhabdomyolizy z lub bez ostrej niewydolności nerek. **Działanie na wątrobę.** U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatiną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. **Zaburzenia układu nerwowego:** polineuropatia, utrata pamięci. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** kaszel, duszności. **Zaburzenia żołądka i jelit:** biegunka. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** żółtaczka, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** zespół Stevensa – Johnsona. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** artalgia. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** hematuria. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** obrzęki. **Podmiot odpowiedzialny** Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych przez Prezesa URPL:** Crosuvo 5 mg, tabletki: 20669, Crosuvo 10 mg, tabletki: 20670, Crosuvo 20 mg, tabletki: 20671, Crosuvo 40 mg, tabletki: 20672. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp). **Przez 5 mg, tabletki - Cena umowna. Cena detaliczna urzędowa*:** Crosuvo 10 mg, tabletki – 8,26 zł, Crosuvo 20 mg, tabletki – 15,99 zł, Crosuvo 40 mg, tabletki – 29,87 zł. **Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy*:** Crosuvo 10 mg, tabletki – 2,48 zł, Crosuvo 20 mg, tabletki – 4,80 zł, Crosuvo 40 mg, tabletki – 8,96 zł. **Data aktualizacji:** 11.2021

* Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

Cro-PL-2109-566

Suvaridio®, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg; tabletki powlekane. **Skład:** 1 tabletkę powlekaną zawiera 5 mg, 10 mg, 20 mg lub 40 mg rozuwastatyny wapniowej oraz 57,9 mg, 52,9 mg, 105,8 mg lub 211,7 mg laktozy. **Wskazania:** Pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥ 6 lat, jako uzupełnienie diety, gdy odpowiedź na dietę i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia hipolipemizującego (np. aferezy LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są nieodpowiednie. Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, jako uzupełnienie metod stosowanych w celu skorygowania innych czynników ryzyka.

Dawkowanie: Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia należy stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu. Lek można podawać o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku. **Hipercholesterolemia:** Początkowo 5 mg lub 10 mg raz na dobę, zależnie od stężenia cholesterolu, ryzyka chorób s-n i ryzyka działań niepożądanych. Jeśli to konieczne, po 4 tyg. leczenia dawkę można zwiększyć. Zwiększenie dawki maks. do 40 mg można rozważać tylko u osób z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem chorób s-n (zwłaszcza z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie udaje się uzyskać celu terapii dawką 20 mg, i którzy będą rutynowo kontrolowani. Rozpoczęcie leczenia dawką 40 mg powinien nadzorować specjalista. **Zapobieganie zdarzeniom s-n:** W badaniu zmniejszenia ryzyka zdarzeń s-n stosowano dawkę 20 mg/dobę. **Dzieci i młodzież:** Leczenie pod nadzorem specjalisty. **6-17 lat (w fazie < II-V wg skali Tannera):** Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna: początkowo 5 mg/dobę. U dzieci w wieku 6-9 lat dawki mieszczą się zazwyczaj w zakresie 5-10 mg. Dawek > 10 mg/dobę nie badano. Dzieci w wieku 10-17 lat: dawki mieszczą się zazwyczaj w zakresie 5-20 mg/dobę. Dawek > 20 mg nie badano. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną jest ograniczone. Stosowanie 40 mg u dzieci i młodzieży nie jest odpowiednie. **Dzieci w wieku < 6 lat:** Stosowanie niezalecane. **Osoby w podeszłym wieku:** U osób > 70 lat początkowo 5 mg. **Niewydolność nerek:** Lekka do umiarkowanej: zmiana dawki nie jest konieczna; umiarkowana ($Cl_{kr} < 60$ ml/min): początkowo 5 mg (stosowanie 40 mg jest przeciwwskazane); ciężka: stosowanie Suvaridio jest przeciwwskazane. **Zaburzenia czynności wątroby:** ≤ 7 pkt wg Childa-Pugha: bez zwiększenia ekspozycji ustrojowej na rozuwastatynę; 8-9 pkt wg Childa-Pugha: ekspozycja ustrojowa zwiększona (należy rozważyć ocenę czynności nerek); > 9 pkt wg Childa-Pugha: brak doświadczenia. Stosowanie leku jest przeciwwskazane u osób z czynną chorobą wątroby. **Osoby ras azjatyckich:** Początkowo 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane. **U osób z pewnymi polimorfizmami genetycznymi:** Zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej. **Osoby z czynnikami sprzyjającymi miopatii:** Początkowo 5 mg. Stosowanie dawki 40 mg u niektórych pacjentów jest przeciwwskazane. **Leczenie skojarzone:** Ryzyko miopatii/rabdomiolizy jest większe podczas stosowania z niektórymi lekami (tj. cyklosporyna, pewne inhibitory proteazy, w tym rytonawir z atazanawirem, lopinawirem i/lub tyranawirem), które mogą zwiększyć stężenie rozuwastatyny w osoczu na skutek interakcji z białkami transportowymi (np. OATP1B1 i BCRP). Jeśli to możliwe, rozważyć podanie innych leków, a w razie konieczności przerwać podawanie Suvaridio. Jeśli jednocześnie stosowanie jest konieczne, ocenić stosunek korzyści do ryzyka i dostosować dawkę Suvaridio. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynnica choroba wątroby, w tym niewyjaśnione, trwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz i aktywność jednej z nich $> 3 \times$ GGN. Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_{kr} < 30$ ml/min). Miopatia. Jednoczesne leczenie cyklosporyną. Cięża, karmienie piersią i podawanie kobietom w wieku rozrodczym, niestosującym skutecznej antykoncepcji. Dawka 40 mg jest przeciwwskazana u osób z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rabdomiolizy (umiarkowane zaburzenia czynności nerek z $Cl_{kr} < 60$ ml/min), niedoczynność tarczycy, genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym, wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po wcześniejszym zastosowaniu innej statyny lub fibratów, nadużywanie alkoholu, sytuacje, gdy możliwy jest wzrost stężenia leku w osoczu, pochodzenie azjatyckie, jednoczesne stosowanie fibratu. **Ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Wpływ na nerki:** Podczas leczenia dużymi dawkami (zwl. 40 mg) obserwowano proteinurię, zwykle okresową lub przemijającą oraz ciężkie zdarzenia nerkowe. Podczas stosowania 40 mg należy rozważyć rutynową kontrolę czynności nerek. **Wpływ na mięśnie szkieletowe:** Podczas stosowania wszystkich dawek rozuwastatyny, zwl. > 20 mg, opisywano bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę (częściej występującą po zastosowaniu dawki 40 mg). Rabdomiolizę notowano bardzo rzadko podczas stosowania statyn z ezetymibem – zachować ostrożność. **Pomiar CK:** Jeśli początkowa CK > 5 \times GGN, pomiar powtórzyć w ciągu 5-7 dni. W razie potwierdzenia wyniku, leczenia nie rozpoczynać. **Przed leczeniem:** Lek stosować ostrożnie przy obecności czynników sprzyjających miopatii lub rabdomiolizy [tj. zaburzenia czynności nerek, niedoczynność tarczycy, dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie (również rodzinnym), działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem, nadużywanie alkoholu, wiek > 70 lat, sytuacje, gdy może wystąpić wzrost stężenia leku w osoczu, jednoczesne leczenie fibratami]. Należy rozważyć ryzyko leczenia i kontrolować stan kliniczny. Jeśli CK > 5 \times GGN, leczenia nie rozpoczynać. Pacjentom zalecić niezwłoczne zgłaszanie bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśni lub kurczy, zwłaszcza ze złym samopoczuciem lub gorączką. Leczenie przerwać, jeśli CK > 5 \times GGN lub jeśli objawy mięśniowe są znaczne i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet gdy CK $\leq 5 \times$ GGN). Bardzo rzadko notowano (w trakcie lub po leczeniu) rozwój martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (IMNM, objawy: osłabienie mięśni proksymalnych i zwiększenie aktywności CK utrzymujące się mimo odstawienia statyny). Notowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii podczas stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Nie stosować rozuwastatyny z gemfibrozylem. Jednoczesne stosowanie fibratów i 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazane. Rozuwastatynę nie wolno stosować jednocześnie z podawanym ogólnie kwasem fusydowym ani w ciągu 7 dni od jego odstawienia. Jeśli leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne, podawanie statyny należy na ten czas przerwać. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (również zakończonych zgonem) u osób otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny. Pacjentowi należy zalecić natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną, jeśli wystąpią u niego objawy osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości. Leczenie statyną można wznowić po 7 dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. Wyjątkowo, gdy leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie statyny i kwasu fusydowego należy rozważyć u poszczególnych pacjentów i podawać pod ścisłym nadzorem medycznym. Leku nie stosować u pacjentów z ostrym, ciężkim stanem wskazującym na miopatię lub sprzyjającym rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie, duży zabieg, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawkowe). **Wpływ na wątrobę:** Lek stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu/z chorobą wątroby w wywiadzie. Wykonać testy czynności wątroby przed leczeniem i po 3 miesiącach. Lek należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz $> 3 \times$ GGN. Częstość ciężkich zdarzeń wątrobowych jest większa dla dawki 40 mg. U osób z wrotną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem reumatycznym chorobę podstawową należy leczyć przed rozpoczęciem stosowania tego leku. **Rasa:** Ekspozycja na rozuwastatynę u osób ras azjatyckich jest większa niż u osób rasy kaukaskiej. **Inhibitory proteazy:** Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteaz nie jest zalecane, chyba że dawka Suvaridio będzie dostosowana (obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę). Lek zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy. **Choroba tkanki śródmiąższowej płuc:** Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza długotrwałego, opisywano przypadki choroby tkanki śródmiąższowej płuc (z dusznością, nieproduktywnym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia). W razie podejrzenia tej choroby leczenie należy przerwać. **Cukrzyca:** Statyny zwiększają glikemię i u niektórych osób z dużym ryzykiem cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą leczenia. Należy monitorować pacjentów z ryzykiem (glikemia na czczo 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone TG, nadciśnienie) i kontrolować parametry biochemiczne zgodnie z wytycznymi krajowymi. **Dzieci i młodzież:** Doświadczenie z badań u dzieci i młodzieży jest ograniczone, po 2 latach leczenia nie obserwowano wpływu na wzrastanie, wysokość, BMI lub dojrzewanie. U dzieci i młodzieży rozuwastatyna powodowała częściej niż u dorosłych aktywność CK > 10 \times GGN i objawy mięśniowe po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej. **Działania niepożądane:** Często: cukrzyca, ból głowy, zawroty głowy, zaparcie, nudności, ból brzucha, ból mięśni, astenia. **Niezbyt często:** świąd, wysypka i pokrzywka. **Rzadko:** małopłytkowość, reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, zapalenie trzustki, zwiększenie aktywności aminotransferaz, miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza (z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej), zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia. **Bardzo rzadko:** polineuropatia, utrata pamięci, żółtaczkę, zapalenie wątroby, ból stawów, krwiomocz, ginekomastia. **Częstość nieznaną:** depresja, neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność, koszmary senne), kaszel, duszność, biegunka, zespół Stevensa-Johnsona, IMNM, zaburzenia ściegien (w tym z zerwaniem), obrzęk, białkomocz, zwiększenie aktywności CK. Rabdomioliza, ciężkie zdarzenia nerkowe i wątrobowe są częstsze po podaniu dawki 40 mg. Podczas stosowania niektórych statyn notowano: zaburzenia funkcji seksualnych, śródmiąższową chorobę płuc. Działania niepożądane można zgłaszać do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URP, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> lub do podmiotu odpowiedzialnego. **Podmiot odpowiedzialny:** Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, A-6250 Kundl, Austria. **Pozwolenie MZ nr:** 16945 (5 mg), 16946 (10 mg), 16947 (20 mg), 16948 (40 mg). **Kategoria dostępności:** Lek wydawany na receptę. **Opłatność:** Cena detaliczna urzędowa leków wynosi: 28 tabl.: 5 mg – 4,19 zł, 10 mg – 8,36 zł, 20 mg – 16,01 zł, 40 mg – 30,08 zł; 84 tabl.: 10 mg – 22,54 zł, 20 mg – 42,79 zł, 40 mg – 81,49 zł. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi odpowiednio: 28 tabl.: 5 mg – 1,30 zł, 10 mg – 2,57 zł, 20 mg – 4,80 zł, 40 mg – 9,02 zł; 84 tabl.: 10 mg – 6,76 zł, 20 mg – 12,84 zł, 40 mg – 24,45 zł. Cena detaliczna i wysokość dopłaty świadczeniobiorcy na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r. Pełna informacja o leku dostępna na życzenie w Sandoz Polska Sp. z o.o., ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa, tel.: 22 209 70 00, www.sandoz.pl.

Tadeusz
65 lat

W młodości zawsze chciał grać na instrumentach. Właśnie rozpoczyna naukę gry na gitarze, marzy mu się szalony występ w gronie znajomych.

Tadeusz ma nadciśnienie tętnicze i podwyższony poziom cholesterolu całkowitego. Od 10 lat przyjmuje statyny w niskiej dawce, jednak **wciąż nie osiąga** celów dla LDL-C.

**W czarnym scenariuszu
nie zdąży zagrać
koncertu dla przyjaciół.**



SUVARDIO[®]
rozuwastatyna

Od **SUV**a czarny scenariusz*



SANDOZ A Novartis
Division

* W rozumieniu wystąpienia ryzyka sercowo-naczyniowego¹.
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Suvardio.

Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka

Management of dyslipidemia in Poland: interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot

Filip M. Szymański¹, Agnieszka Mickiewicz², Grzegorz Dzida³, Iwona Gorczyca-Głowacka⁴, Dariusz Kozłowski⁵, Krystyna Widecka⁶, Zbigniew Krasiński⁷, Adam Kobayashi^{8, 9}, Dagmara Hering¹⁰, Katarzyna Mizia-Stec¹¹, Jarosław D. Kasprzak¹², Tomasz Zubilewicz¹³, Krzysztof Narkiewicz¹⁰, Marek Koziński¹⁴, Anna E. Płatek¹⁵, Anna Ryś-Czaporowska¹⁶, Beata Chełstowska¹⁷, Stefan Grajek¹⁸, Marcin Wełnicki¹⁹, Artur Mamcarz¹⁹, Marcin Barylski²⁰, Beata Wożakowska-Kapton⁴, Miłosz J. Jaguszewski², Marcin Gruchała², Krzysztof J. Filipiak²¹

¹Katedra Chorób Cywilizacyjnych Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

²Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świątokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁵Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Zakład Propedeutyki Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁷Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrznej, Angiologii i Flebologii Instytutu Chirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Zakład Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁹Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym Mazowieckiego Szpitala Wojewódzkiego im. św. Jana Pawła II w Siedlcach

¹⁰Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹¹Katedra i Klinika Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹²Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹³Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁴Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁵Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁶Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁷Zakład Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

¹⁸Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²⁰Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²¹Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł publikowany równolegle w: *Cardiology Journal*, doi: 10.5603/CJ.a2021.0147

WPROWADZENIE

Choroby serca i naczyń stanowią nadal najczęstszą przyczynę zarówno hospitalizacji, jak i zgonów na świecie. Klasycznymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego podlegającymi modyfikacji są: nieprawidłowe żywienie, palenie tyto-

niu, mała aktywność fizyczna, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, stan przedcukrzycowy, nadwaga/otyłość, zwiększone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) w osoczu, niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) w osoczu oraz zwiększone stężenie triglicerydów w osoczu. Czynniki niepodlegające modyfikacji są natomiast wiek, płeć i wczesne występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca lub chorób innych tętnic na podłożu miażdżycy. Należy także pamiętać o niekorzystnym wpływie tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka chorób serca i naczyń, takich jak obturacyjny bezdech senny, zanieczyszczenie

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, prof. ucz.
Katedra Chorób Cywilizacyjnych
Wydział Medyczny Collegium Medicum
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie
ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa
e-mail: f.szymanski@uksw.edu.pl

powietrza, choroba przyzębia czy metaboliczna sftuszczeniowa choroba wątroby (MAFLD, *metabolic dysfunction associated fatty liver disease*). Niezależnym czynnikiem ryzyka jest także podwyższone stężenie lipoproteiny (a) — Lp(a).

Prawidłowa ocena ryzyka oparta zarówno na klasycznych, jak i nieklasycznych czynnikach jest kluczowa przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i przez to wpływa na rokowanie pacjenta.

W pierwszych trzech dokumentach [1–3] sformułowano 10 wniosków, które mają stanowić punkt odniesienia w debatach lekarzy praktyków z ekspertami podczas sympozjów/konferencji naukowych dotyczących diagnostyki/terapii zaburzeń lipidowych oraz prewencji chorób serca i naczyń. W obecnym dokumencie dodano 11. wniosek odnoszący się do leczenia hipolipemizującego w dobie pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*).

Powszechnym problemem obserwowanym w codziennej praktyce jest błędne używanie pojęcia „hipercholesterolemia” w celu określenia dowolnego rodzaju zaburzeń lipidowych. Prawidłowe nazewnictwo, szczególnie w dokumentacji medycznej, determinuje nie tylko rodzaj zalecanej terapii, ale także odpowiednie postępowanie. Dyslipidemię definiujemy jako występowanie nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu. Pojęcie dyslipidemii obejmuje wszystkie poniższe zaburzenia lipidowe [4]:

- **hipercholesterolemia** — występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego (*patrz dalej*); pierwotna lub wtórna;
- **rodzinna hipercholesterolemia** — wysokie stężenie LDL-C, zazwyczaj prawidłowe stężenie triglicerydów; uwarunkowana monogenowo (mutacje *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) lub wielogenowo; częstość występowania wynosi 1:200/250;
- **rodzinna mieszana hiperlipidemia** — występowanie podwyższonego stężenia triglicerydów oraz LDL-C, mutacja w genie *USF1* (*upstream stimulatory factor 1*); częstość występowania wynosi 1:100/200;
- **hipertriglicerydemia** — występowanie w osoczu stężenia triglicerydów powyżej 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C;
- **ciężka hipertriglicerydemia** — stężenie triglicerydów 500 mg/dl lub więcej (≥ 5,6 mmol/l);
- **hiperlipoproteinemia (a)** — genetycznie uwarunkowane podwyższone stężenie Lp(a) powyżej 50 mg/dl; częstość występowania wynosi 1:5.

Inne rzadkie dyslipidemie uwarunkowane genetycznie:

- **sitosterolemia** — bardzo wysokie stężenie LDL-C, mutacja genu *ABCG8* i *ABCG5* zaburzająca metabolizm steroli roślinnych, dziedziczona autosomalnie recesywnie; występuje bardzo rzadko, poniżej 1:1 000 000~5 000 000;
- **rodzinna hipoalfalipoproteinemia** — niskie stężenie HDL-C i prawidłowe LDL-C, mutacja w genie apolipoproteiny A-I (*APOA1*), zazwyczaj dziedziczona autosomalnie dominująco; częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **analfalipoproteinemia (choroba tangierska)** — bardzo niskie stężenie HDL-C lub brak tej frakcji cholesterolu, nieznacznie podwyższone triglicerydy, mutacja w genie *ABCA1* (*ATP-binding cassette transporter A1*, białka przenoszącego estry cholesterolu) dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **rodzinna dysbetalipoproteinemia** — podwyższone stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie HDL-C, mutacja w genie *APOE* kodującym apolipoproteinę E, dziedziczona autosomalnie dominująco; częstość występowania wynosi 1–5:10 000;
- **rodzinna chylomikronemia** — stężenie triglicerydów często powyżej 1000 mg/dl (11,3 mmol/l), stężenie LDL-C niskie, dodatni test zimnej flotacji, uwarunkowane między innymi niedoborem lipazy lipoproteinowej (*LPL*, *lipoprotein lipase*) lub rzadziej mutacjami związanymi z funkcją *LPL*, to jest *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi 1–9:1 000 000;
- **wrodzona lipodystrofia (zespół Berardinelli-Seipa)** — podwyższone stężenie triglicerydów, mutacja genów *AGPAT2* lub *BSCL-2* (*seipiny*), dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi 1–9:1 000 000;
- **rodzinny niedobór acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej** — niskie stężenie HDL-C, mutacja w genie *LCAT* (*lecithin cholesterol acyltransferase*); częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona autosomalnie recesywnie** — wysokie stężenie LDL-C, spowodowana homozygotyczną mutacją w białku adapterowym receptora LDL (*LDLRAP1*); częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000.

W procesie diagnostycznym należy zwrócić uwagę na ewentualne **wtórne przyczyny dyslipidemii**, które mogą odpowiadać nawet za 30–40% przypadków dyslipidemii:

- **styl życia** — nadużywanie alkoholu, niewystarczająca aktywność fizyczna, dieta wysokotłuszczowa i bogata w nasycone tłuszcze, wysokie spożycie węglowodanów;
- **choroby** — niedoczynność tarczycy (w tym subkliniczna), nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca, nadwaga, otyłość, przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy, cholestaza wątrobowa, pierwotna marskość żółciowa wątroby, zespół Cushinga, dysgammaglobulinemia, choroby tkanki łącznej, to jest reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń trzewny układuwy;
- **ciąża** — wysokie wartości elementów lipidogramu należą do fizjologicznego obrazu ciąży, zwłaszcza w późniejszej fazie, z normalizacją w porożu. Obserwuje się ilościowe i jakościowe zmiany w lipidogramie. Dominuje wzrost stężenia triglicerydów (nawet kilkakrotnie, rzadko osiągnęte są jednak stężenia > 300 mg/dl), stężenie LDL-C może wzrosnąć nawet o 40%, stężenie HDL-C — o 15–25%. Zmiany te mają charakter adaptacyjny, a stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu wracają do wartości sprzed ciąży w ciągu około pół roku od jej rozwiązania;
- **leki** — kortykosteroidy, steroidy anaboliczne, doustne progestageny i estrogeny (doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza), selektywne modulatory receptora estrogenowego (m.in. tamoksifen), retinoidy, beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe (chlortalidon), cyklosporyna, inhibitory kinazy mTOR (rapamycyna, ewerolimus), cyklofosfamid, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) (m.in. lopinawir, rytonawir), interferon, L-asparaginaza, cyklofosfamid, atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Hipercholesterolemia rodzinna

W codziennej praktyce klinicznej dużym wyzwaniem pozostaje hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*). Ze względu na podłoże molekularne można wyodrębnić FH wielogenową i monogenową.

Przyczyną monogenowej FH są mutacje w genach kodujących białka, które uczestniczą w metabolizmie cząsteczek LDL — receptora LDL (85–95% przypadków), rzadziej apolipoproteiny B-100 (APOB-100) lub

konwertazy proproteinowej subtiliziny/kexiny 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco. Postać heterozygotyczna występuje z częstością 1 na 200–250 urodzeń, natomiast homozygotyczna — 1 na 160 000–300 000 [4, 5].

Najistotniejszą nieprawidłowością w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) jest obserwowane już od urodzenia podwyższone stężenie LDL-C we krwi, zwykle w granicach 200–400 mg/dl. Odkładanie cholesterolu w tkankach może prowadzić do powstania rąbka rogówkowego w młodym wieku (< 45. rż.) i żółtaków ścięgien (Achillesa, podrzepkowych oraz prostowników palców dłoni). Nawracające dolegliwości bólowe ścięgien, ich guzki lub stan zapalny powinny stanowić zatem przesłankę do kontroli lipidogramu.

Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów z pewną lub prawdopodobną HeFH jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Szacuje się, że jeżeli pacjenci z HeFH nie są leczeni, to przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy występuje u około 25% kobiet oraz około 50% mężczyzn. Wcześnie wdrożona, długotrwała i efektywna terapia hipolipemizująca może istotnie zmniejszyć to ryzyko [4, 6, 7].

Diagnostykę w kierunku FH należy rozważyć u dorosłych z przedwczesną chorobą wieńcową (u kobiet < 60. rż. oraz mężczyzn < 55. rż.) i podwyższonym stężeniem LDL-C powyżej 190 mg/dl [1]. Rozpoznanie kliniczne FH stawiamy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN), opierając się na danych klinicznych uwzględniających wywiad, badanie przedmiotowe oraz wyniki lipidogramu, rzadziej na podstawie wykonanych badań genetycznych potwierdzających obecność mutacji w wyżej opisanych genach (tab. 1) [8, 9].

Zgodnie z obecnymi zaleceniami badania genetyczne mogą znacznie ułatwić i przyspieszyć diagnozę, ale nie są konieczne do ustalenia rozpoznania. Ze względu na duże koszty i małą dostępność badań genetycznych zaleca się, aby dalszym badaniom w kierunku HeFH poddawać osoby z rozpoznaniem klinicznym prawdopodobnym lub pewnym w skali DLCN [1]. Badania genetyczne nie mogą jednak stanowić kryterium ewentualnych programów terapeutycznych czy refundacji, ponieważ tym samym będą ograniczać dostępność nowoczesnego leczenia.

Najbardziej efektywnym sposobem identyfikowania nowych przypadków FH jest diagnostyka kaskadowa u krewnych zidentyfikowanego probanda na podstawie

Tabela 1. Zasady rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej (wg skali Dutch Lipid Clinic Network [8, 9])

Wywiad kliniczny

Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) — 2 pkt.

Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych — 1 pkt

Wywiad rodzinny*

Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową — 1 pkt

Krewni I stopnia ze stężeniem LDL-C > 190 mg/dl — 1 pkt

Krewni I stopnia z żółtakami ścięgienia i/lub rąbkiem rogówkowym — 2 pkt.

Dzieci i młodzież poniżej 18 rż. ze stężeniem LDL-C > 155 mg/dl — 2 pkt.

Badanie przedmiotowe

Żółtaki ścięgienia — 6 pkt.

Rąbek rogówkowy < 45. rż. — 4 pkt.

Badania laboratoryjne

LDL-C > 8,5 mmol/l (330 mg/dl) — 8 pkt.

LDL-C 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl) — 5 pkt.

LDL-C 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl) — 3 pkt.

LDL-C 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl) — 1 pkt

Badanie genetyczne

Mutacja genu *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9* — 8 pkt.

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej

Pewne: > 8 pkt.

Prawdopodobne: 6–8 pkt.

Możliwe: 3–5 pkt.

Niepotwierdzone: < 3 pkt.

*Punktacja przydzielana za 1 lub 2 oraz punkt 3 lub 4; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) lub LDL-C albo występowania mutacji *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9* (jeśli badanie było wykonane) [10].

U 20–40% pacjentów z klinicznym rozpoznaniem FH nie udaje się potwierdzić mutacji w genie *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*. Sugeruje to wielogenowe podłoże hipercholesterolemii. Udowodniono, że kumulacja polimorfizmów pojedynczych genów (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), które jednostkowo nieznacznie podwyższają stężenie LDL-C, może zwiększać to stężenie do wartości podobnych jak u pacjentów z monogenową FH. Obraz kliniczny wielogenowej FH jest zbliżony do monogenowej, jednak w przypadku tej pierwszej jedynie u 30% krewnych osoby chorej obserwujemy podwyższone stężenie LDL-C. Ponadto wyniki badań wskazują, że ryzyko sercowo-naczyniowe jest niższe w wielogenowej FH, co wynika prawdopodobnie z obciążenia LDL-C przez lata. W monogenowej FH wysokie stężenie LDL-C występuje już od urodzenia,

natomiast w wielogenowej addytywny wpływ na stężenie LDL-C mają czynniki środowiskowe [11–13].

TEZY DEKLARACJI

1. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki analiz epidemiologicznych z badań WOBASZ i WOBASZ II wskazują, że w latach 2013–2014 (WOBASZ II) hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków [14]. Omawiane dane są tym istotniejsze, że wyniki badań ogólnoeuropejskich, takich jak EUROASPIRE IV, dotyczące pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, pokazują, że w tej grupie osób podwyższone stężenie LDL-C występuje u ponad 80% pacjentów, a mimo bardzo powszechnego stosowania statyn tylko 19,3% chorych osiąga docelowe stężenia lipidów [15, 16].

Jednocześnie wyniki badań dotyczących wpływu modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowanych w ciągu ostatnich dwóch dekad pokazują, że wydłużenie średniego czasu trwania życia Polaków w dużej mierze wiąże się z redukcją śmiertelności z powodu choroby wieńcowej [17]. Na podstawie modelu IMPACT wykazano, że jednym z czynników decydujących w 39% o zmniejszeniu umieralności z powodu choroby wieńcowej była obserwowana w ostatnich dziesięcioleciach redukcja średniego stężenia cholesterolu w polskiej populacji [17]. Tym istotniejsze jest położenie nacisku na szeroko zakrojone starania zmierzające do obniżenia stężenia cholesterolu na poziomie jednostkowym i populacyjnym.

2. Niski stopień wykrywalności zaburzeń lipidowych jest jedną z przyczyn nieskuteczności leczenia.

W dobie pandemii COVID-19 zaobserwowano istotny spadek wykonywanych badań biochemicznych, w tym lipidogramów. Należy przypomnieć, że obecnie zaleca się rutynowe badanie lipidogramu u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 40. rok życia w przypadku mężczyzn, a w przypadku kobiet — gdy przebyły menopauzę lub skończyły 50. rok życia [18]. Tak późne oznaczanie osoczowego stężenia cholesterolu i niewłączanie go do panelu badań okresowych czy pracowniczych, a także bilansów zdrowia u dzieci, może zmniejszyć szansę wczesnego wykrycia ciężkich przypadków hipercholesterolemii. Do wcześniejszego — a więc co najmniej u każdej osoby dorosłej — wykonania badania mogą predysponować następujące sytuacje kliniczne:

- rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego;
- rozpoznana choroba tętnic obwodowych;
- cukrzyca;
- otyłość;
- nadciśnienie tętnicze;
- umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek;
- wysokie, bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- autoimmunologiczne choroby o podłożu zapalnym (takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy czy łuszczyca);
- cukrzyca ciążowych;
- nadciśnienie tętnicze występujące w czasie ciąży;
- kliniczne objawy dyslipidemii (takie jak żółtaki ścięgien i okolic powiek czy zwyrodnienie lipidowe rogówki [rąbek rogówki]);
- wywiad zaburzeń lipidowych lub przedwczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie;
- leczenie antyretrowirusowe.

W każdym przypadku oznaczenia powinny obejmować bezpośredni pomiar stężenia TC, triglicerydów oraz obliczenie stężenia LDL-C (za pomocą wzoru Friedewalda) i nie-HDL-C. W przypadku występowania hipertriglicydemii (> 400 mg/dl [$> 4,5$ mmol/l]) konieczny jest pomiar stężenia LDL-C metodą bezpośrednią. Nie jest uzasadnione oznaczanie pojedynczych frakcji lipidowych bez oceny pełnego lipidogramu, a w wybranych sytuacjach klinicznych można rozważyć poszerzenie oceny o oznaczenie stężenia apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny A (apoA), Lp(a), stosunku apoB do apoA oraz stosunku nie-HDL-C do HDL-C. Tradycyjnie pomiary stężeń lipidów przeprowadza się na czczo, jednak badania pokazują, że również wyniki oznaczenia stężeń większości frakcji lipidowych są podobne zarówno po posiłku, jak i na czczo. Wyjątek stanowią triglicerydy, których stężenie po posiłku wzrasta średnio o około 30 mg/dl (0,3 mmol/l) [19].

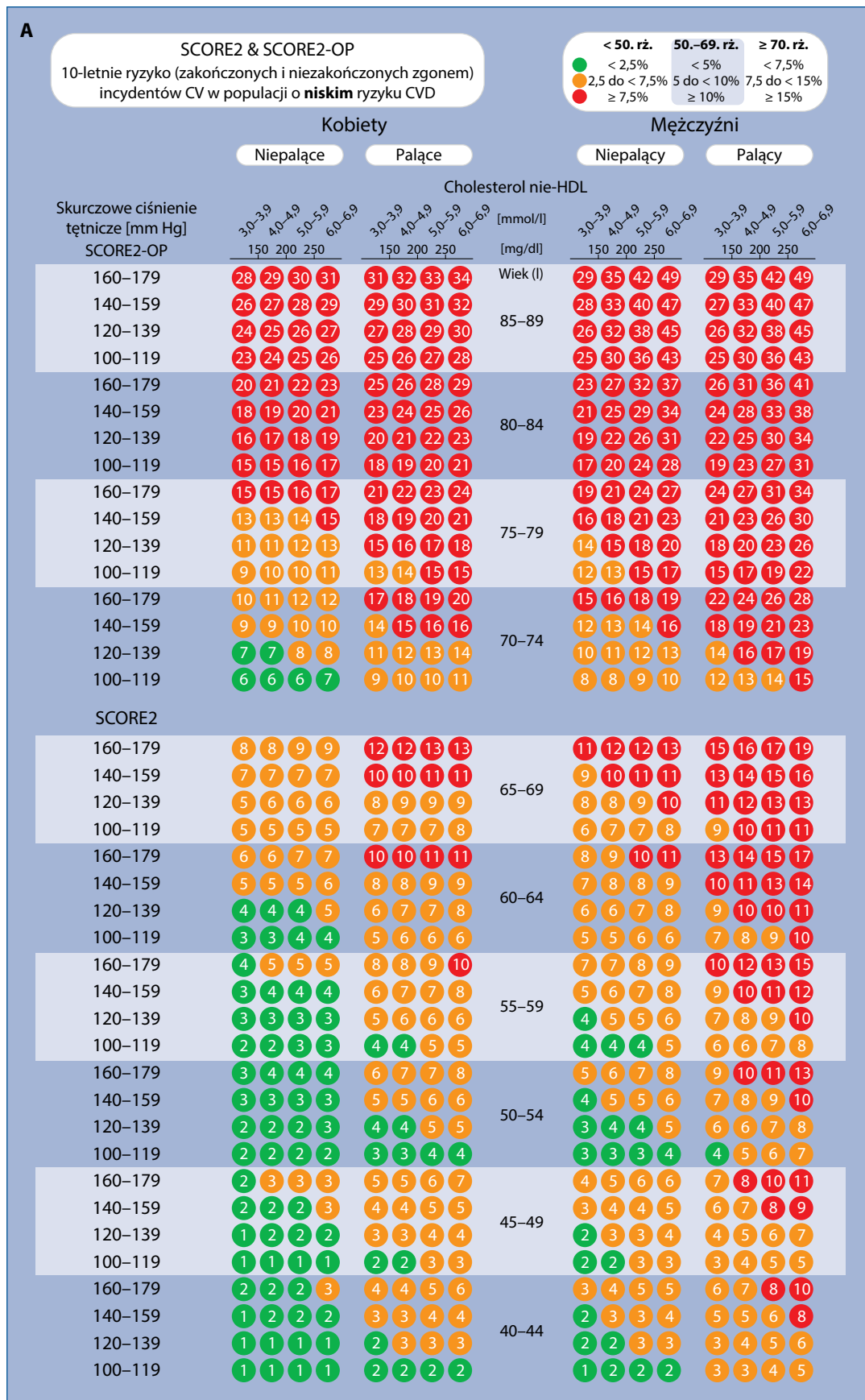
Oznaczanie stężenia Lp(a) zaleca się u wybranych osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub w celu doprecyzowania klasyfikacji w wytycznych europejskich (punkt 7. Deklaracji). Zgodnie z aktualną rekomendacją europejskich ekspertów można rozważyć oznaczenie stężenia Lp(a) przynajmniej raz w życiu u każdego dorosłego [4].

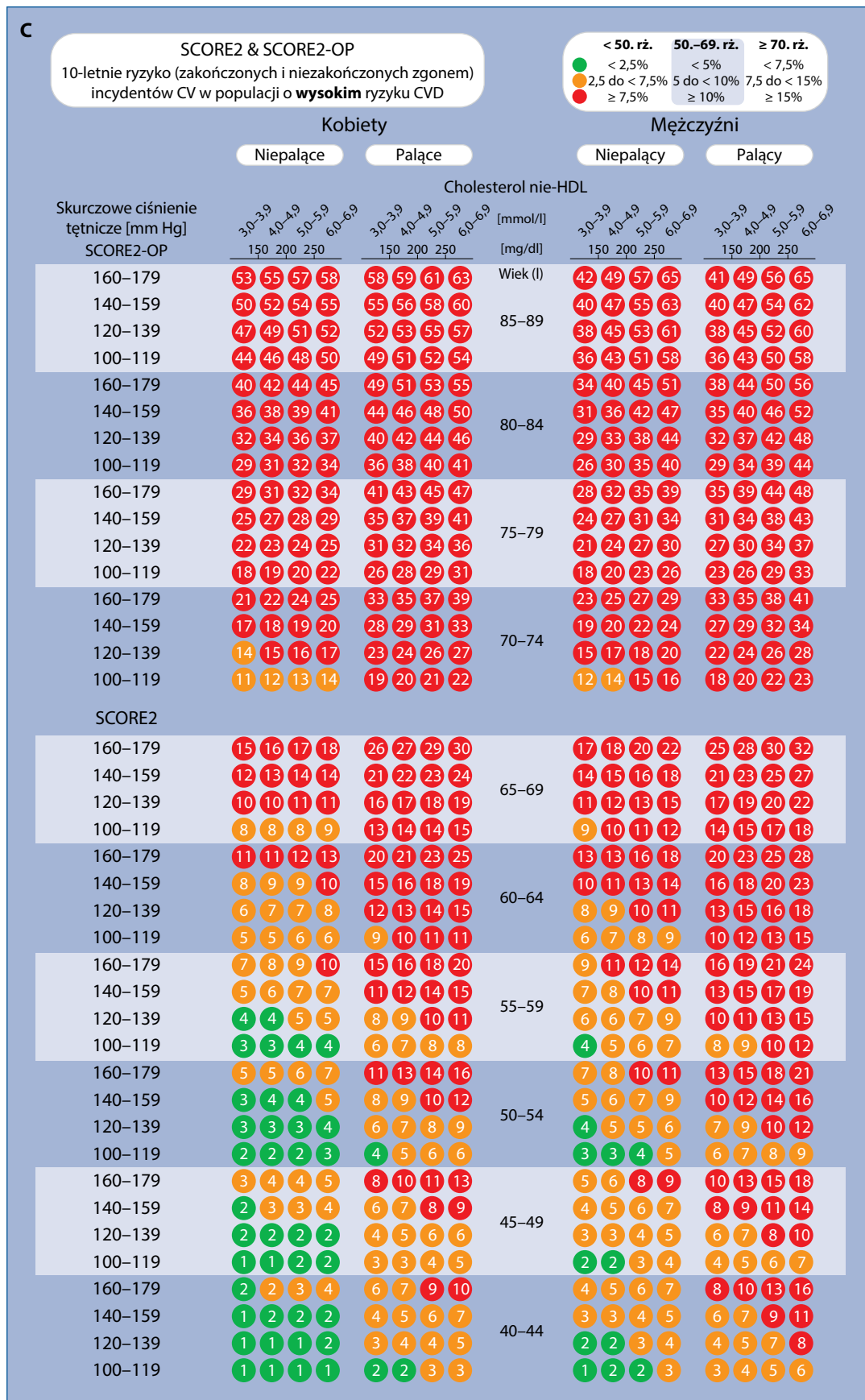
Po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego oznaczenia lipidogramu powinny być wykonywane co 8 ± 4 tygodnie w celu dostosowania terapii, aż do osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. U pacjentów, u których

kontrola stężeń lipidów w czasie leczenia jest zadowalająca, zaleca się ocenę lipidogramu raz w roku. Ponadto przed rozpoczęciem terapii hipolipemizującej należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotrasferase*). Kolejna, jednorazowa ocena ALT jest wskazana po 8–12 tygodniach od włączenia leczenia lub intensyfikacji leczenia. Po tym czasie nie ma konieczności przeprowadzania standardowej oceny aktywności CK ani ALT, jeżeli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, które do tego skłaniają [20].

3. Indywidualny cel leczenia hipolipemizującego zależy od ryzyka sercowo-naczyniowego. W celu zaplanowania leczenia hipolipemizującego ważna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta uwzględniająca występowanie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z dotychczas obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego ryzyko powinno być oceniane na podstawie skali SCORE w modyfikacji zaproponowanej dla populacji polskiej [21]. W ostatnim czasie, na łamach „European Heart Journal”, zaproponowano nową skalę oceny ryzyka SCORE2, opartą na cholesterolu nie-HDL. Nie jest ona, w przeciwieństwie do SCORE, skalibrowana dla danych z naszego kraju, można jednak wykorzystać dla polskich pacjentów kalkulację kategorii krajów wysokiego ryzyka. Skale SCORE2 i SCORE2-OP zostały wprowadzone jako aktualnie obowiązujące do nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób serca i naczyń. W dokumencie zawarto między innymi 4 formularze różniące się wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryc. 1A–D) [22]. Proponujemy także zmodyfikowane na podstawie nowych wytycznych kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego, które zaprezentowano w tabeli 2 [22].

Oprócz kategorii niskiego, umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostawiono grupę ekstremalnie wysokiego ryzyka, którą zdefiniowano jako stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach, przeszłoryn stentowaniu pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i z wielonaczyniową chorobą wieńcową (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej), miażdżycą uogólnioną — wielu łóżysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka czy progresją choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu





D

SCORE2 & SCORE2-OP
10-letnie ryzyko (zakończonych i niezakończonych zgonem) incydentów CV w populacji o **bardzo wysokim** ryzyku CVD

Kobiety **Mężczyźni**

Niepalące Palące Niepalący Palący

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] Cholesterol nie-HDL [mmol/l] [mg/dl]

SCORE2-OP

150 200 250 150 200 250 150 200 250 150 200 250

3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9

160-179 62 63 64 65 65 66 67 68 Wiek (l) 49 54 59 64 49 54 59 64

140-159 60 61 62 63 63 64 65 66 85-89 48 53 58 63 48 53 58 63

120-139 58 59 60 61 61 62 63 65 47 52 56 61 47 52 56 61

100-119 56 57 58 60 59 60 61 63 46 50 55 60 46 50 55 60

160-179 53 54 55 57 59 60 62 63 80-84 44 48 52 56 47 51 55 59

140-159 50 51 52 54 56 57 59 60 42 46 49 53 45 49 52 56

120-139 47 48 49 51 53 54 56 57 40 43 47 51 43 46 50 54

100-119 44 45 47 48 50 51 53 54 38 41 45 48 40 44 48 51

160-179 44 46 47 48 53 55 56 58 75-79 40 42 45 48 45 48 51 54

140-159 41 42 43 45 49 51 52 53 37 39 42 44 42 44 47 50

120-139 37 39 40 41 46 47 48 49 34 36 39 41 39 41 44 47

100-119 34 35 36 37 42 43 44 46 31 33 36 38 36 38 41 43

160-179 37 38 39 41 48 49 51 52 70-74 35 37 39 40 43 45 47 49

140-159 33 34 35 36 43 44 46 47 32 33 35 36 39 41 42 44

120-139 29 30 31 32 39 40 41 43 28 30 31 33 35 36 38 40

100-119 26 27 28 29 34 36 37 38 25 26 28 29 31 33 34 36

SCORE2

160-179 27 28 30 31 41 42 44 46 65-69 26 28 30 32 36 39 42 44

140-159 22 23 24 26 34 36 37 39 22 24 26 27 31 33 36 38

120-139 18 19 20 21 28 30 31 33 18 20 21 23 26 28 30 33

100-119 15 16 16 17 23 24 26 27 15 17 18 19 22 24 26 28

160-179 20 21 22 24 33 35 37 39 60-64 20 23 25 27 31 33 36 40

140-159 16 17 18 19 27 29 30 32 17 19 20 22 25 28 31 33

120-139 12 13 14 15 22 23 25 26 14 15 17 18 21 23 25 28

100-119 10 11 11 12 17 18 20 21 11 12 14 15 17 19 21 23

160-179 14 15 17 18 26 28 31 33 55-59 16 18 20 23 25 28 32 35

140-159 11 12 13 14 21 23 24 26 13 14 16 18 21 23 26 29

120-139 8 9 10 11 16 18 19 21 10 11 13 15 17 19 21 24

100-119 7 7 8 9 13 14 15 16 8 9 10 12 13 15 17 19

160-179 10 11 12 14 21 23 25 28 50-54 12 14 16 19 21 24 28 31

140-159 8 9 9 11 16 18 19 22 10 11 13 15 17 19 22 25

120-139 6 6 7 8 12 13 15 17 7 9 10 12 13 15 17 20

100-119 4 5 5 6 9 10 11 13 6 7 8 9 10 12 14 16

160-179 7 8 9 10 16 18 21 23 45-49 9 11 13 16 17 20 24 28

140-159 5 6 7 8 12 14 15 17 7 8 10 12 13 16 18 22

120-139 4 4 5 6 9 10 12 13 5 6 8 9 10 12 14 17

100-119 3 3 4 4 7 8 9 10 4 5 6 7 8 9 11 13

160-179 5 6 7 8 13 15 17 19 40-44 7 9 11 13 14 17 20 24

140-159 4 4 5 6 9 11 12 14 5 6 8 10 11 13 16 19

120-139 3 3 3 4 7 8 9 10 4 5 6 7 8 10 12 14

100-119 2 2 2 3 5 6 6 7 3 4 4 5 6 7 9 11

Rycina 1. Skala oceny ryzyka SCORE2 & SCORE2-OP: **A.** Niskie ryzyko; **B.** Umiarkowane ryzyko; **C.** Wysokie ryzyko; **D.** Bardzo wysokie ryzyko (źródło [22]); SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; CV (cardiovascular) — sercowo-naczyniowa; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; nie-HDL (non-high-density lipoproteins) — lipoproteiny inne niż o wysokiej gęstości

Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular disease) (źródło [22])

Kategoria pacjentów	Podgrupa	Kategorie ryzyka	Ryzyko CVD oraz oczekiwane korzyści leczenia
Pozornie zdrowe osoby			
Osoby bez rozpoznanej ASCVD, cukrzycy, CKD oraz FH	< 50 rż.	Ryzyko niskie do wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2). Ocena dożywotniego ryzyka oraz korzyści leczenia czynników ryzyka (np. wg Modelu LIFE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad ryzykiem CVD oraz korzyściami z leczenia
	50.–69. rż.	Ryzyko niskie do bardzo wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2). Ocena korzyści z dożywotniego leczenia czynników ryzyka (np. wg modelu LIVE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad korzyściami leczenia
	≥70. rż.	Ryzyko niskie do bardzo wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2-OP). Ocena korzyści z dożywotniego leczenia czynników ryzyka (np. wg modelu LIVE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad korzyściami leczenia
Pacjenci z CKD			
CKD bez współistniejącej cukrzycy oraz ASCVD	Umiarkowana CKD (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² oraz ACR < 30 lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ² i ACR 30–300, lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i ACR > 300)	Wysokie ryzyko	Nie dotyczy
	Ciężka CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² i ACR > 30)	Bardzo wysokie ryzyko	Nie dotyczy
Pacjenci z FH			
Obecne istotnie podwyższone stężenie cholesterolu	Nie dotyczy	Wysokie ryzyko	Nie dotyczy
Chorzy na cukrzycę typu 2			
Do tej kategorii można zakwalifikować chorych na cukrzycę > 40. rż.	Pacjent z dobrze kontrolowaną rozpoznaną niedawno cukrzycą (np. < 10 lat), bez TOD oraz bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD	Umiarkowane ryzyko	Nie dotyczy
	Chorzy na cukrzycę bez ASCVD i/lub ciężkich TOD, nie spełniający kryterium umiarkowanego ryzyka	Wysokie ryzyko	Ocena rezydualnego ryzyka CVD po ustaleniu głównych celów prewencji (np. ocena ryzyka wg skali ADVANCE lub modelu DIAL). Należy rozważyć ocenę dożywotniego ryzyka rozwoju CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model DIAL)
	Chorzy na cukrzycę oraz z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkimi TOD: <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g) białkomocz (ACR > 300 mg/g) obecność choroby małych naczyń w ≥ 3 łożyskach naczyniowych (np. mikroalbuminuria + retinopatia + neuropatia) 	Bardzo wysokie ryzyko	Ocena 10-letniego ryzyka rezydualnego po ustaleniu głównych celów prewencji (np. wg skali ryzyka SMART u osób z CVD lub skali ADVANCE lub modelu DIAL). Należy rozważyć ocenę dożywotniego ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model DIAL).



Tabela 2. cd. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular disease) (źródło [22])

Kategoria pacjentów	Podgrupa	Kategorie ryzyka	Ryzyko CVD oraz oczekiwane korzyści leczenia
Pacjenci z rozpoznaną ASCVD			
Udokumentowana klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych ASCVD. Za udokumentowaną klinicznie ASCVD przyjmuje się przebyty AMI, ACS, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację innych obszarów naczyniowych, udar mózgu oraz TIA, tętniak aorty oraz PAD. Jednoznacznie udokumentowana obrazowo ASCVD to blaszki miażdżycowe w angiografii wieńcowej lub ultrasonografii tętnic szyjnych lub angio-CT. Do udokumentowanej ASCVD NIE zalicza się nasilenia parametrów ciągłych w badaniach obrazowych, takich jak IMT tętnicy szyjnej	Nie dotyczy	Bardzo wysokie ryzyko	Ocena ryzyka rezydualnego po ustaleniu głównych celów prewencji (np. 10-letnie ryzyko określone za pomocą skali ryzyka SMART dla pacjentów z rozpoznaną CVD lub roczne bądź 2-letnie ryzyko określone za pomocą skali EUROASPIRE dla pacjentów z CHD). Należy rozważyć ocenę dożywotnego ryzyka oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model SMART-REACH lub model DIAL w przypadku cukrzycy).

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; FH (*familial hypercholesterolemia*) — hipercholesterolemia rodzinna; SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; LIFE-CVD — model do oceny dożywotniej korzyści z leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ACR (*albumin-to-creatinine ratio*) — wskaźnik albuminy/kreatynina (by [mg/g] wyrazić w [mg/mmol], podzielić przez 10); TOD (*target organ damage*) — uszkodzenie narządów docelowych; ADVANCE — badanie *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*; DIAL (*Diabetes lifetime-perspective prediction*) — skala dożywotniej prognozy chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzyce; SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*) — kalkulator 10-letniego ryzyka kolejnego incydentu naczyniowego u pacjenta z chorobą układu sercowo-naczyniowego; AMI (*acute myocardial infarction*) — ostry zawał serca; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy incydent niedokrwieny; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba naczyń obwodowych; angio-CT (*computed tomography angiography*) — angiografia tomografii komputerowej; IMT (*intima-media thickness*) — grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) — model oceny dożywotniej korzyści z leczenia u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego

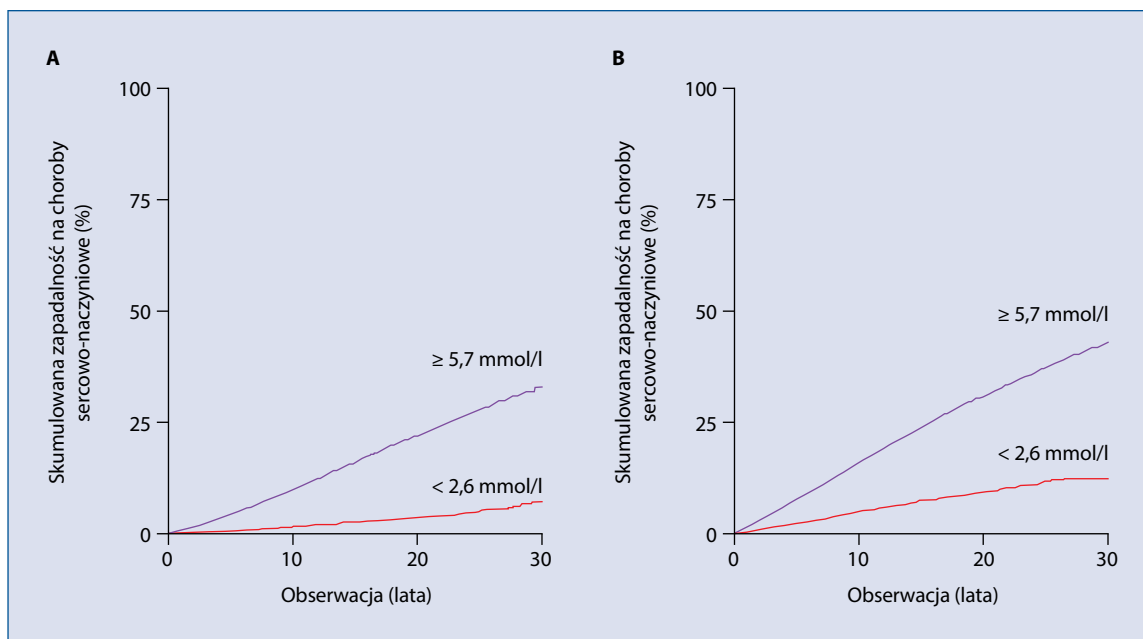
miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C poniżej 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l).

Po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego należy odpowiednio zaplanować interwencję. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C uzależnionego od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Wyniki najnowszych badań wskazują, że osiągnięcie bardzo istotnego obniżenia stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [23, 24]. Za cel drugorzędowy, po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, na-

leży uznać osiągnięcie docelowego stężenia nie-HDL-C. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn obserwuje się istoty wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia nie-HDL-C (ryc. 2) [25].

Po osiągnięciu docelowych stężeń LDL-C oraz nie-HDL-C lekarz praktyk może wyznaczyć dodatkowe cele (np. dotyczące stężenia triglicerydów) (tab. 3).

W niniejszym dokumencie utrzymano kategorię „ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”, która opiera się na III Deklaracji Sopotckiej oraz wytycznych amerykańskich towarzystw endokrynologicznych (tab. 2 i 3) [23].



Rycina 2. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zależnie od wartości cholesterolu innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości (*non-HDL, non-high-density lipoprotein*): **A.** Kobiety; **B.** Mężczyźni; $p < 0,0001$ (opracowano na podstawie [25]; zmodyfikowano)

Tabela 3. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości (*non-HDL, non-high-density lipoprotein*) oraz triglicerydów (TG, *triglycerides*) zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego (opracowanie własne)

Kategoria ryzyka	Cel pierwszorzędowy — LDL-C	Cel drugorzędowy — <i>non-HDL-C</i>	Cel dodatkowy — TG
EKSTREMALNIE WYSOKIE	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	< 65 mg/dl	< 150 mg/dl
BARDZO WYSOKIE	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 85 mg/dl	< 150 mg/dl
WYSOKIE	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 150 mg/dl
UMIARKOWANE	< 100 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 130 mg/dl	< 150 mg/dl
NISKIE	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 145 mg/dl	< 150 mg/dl

4. Konieczne jest wprowadzenie ujednoczonych wzorów wyników laboratoryjnych. Grupa ekspertów proponuje zalecenie ujednoczenia formularzy laboratoryjnych w taki sposób, aby wskazywane na nich zakresy norm były zgodne z najnowszymi zaleceniami i wiedzą medyczną oraz nie wprowadzały ryzyka potencjalnych błędów ze strony pacjentów czy lekarzy. Propozycję takiego formularza przedstawiono na rycinie 3.

Nie ma konieczności oznaczania lipidogramu na czczo. Wyjątek stanowią jedynie **triglicerydy**, które nadal, bezwzględnie, należy oznaczać na czczo. Nawet u osób z prawidłowymi stężeniami triglicerydów (do 150–179 mg/dl na czczo) może jednak istnieć stan nietolerancji lipidów, częsty u pacjentów z cukrzycą, otyłością, nadwagą. Dla tych pacjentów polecany jest obecnie wystandaryzowany test tolerancji tłuszczu, badający lipemię poposiłkową. Wykonuje się go u osób z praw-

idłowymi triglicerydami na czczo, po wstrzymaniu się od posiłku przez 10–12 h, oznaczając triglicerydy ponownie 4 h po podaniu wystandaryzowanego posiłku tłuszczowego (LipidTest Control®). Wartość triglicerydów wynosząca powyżej 220 mg/dl pozwala rozpoznać nieprawidłową lipemię poposiłkową. Inne leki hipolipemizujące poza wymienionymi w niniejszym punkcie, w tym preparaty dostępne w obrocie pozareceptowym, nie mają znaczenia w farmakoterapii hipolipemizującej pacjentów z grupy bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

5. Konieczne jest zalecenie modyfikacji stylu życia u wszystkich pacjentów. Postępowanie nefarmakologiczne stanowi podstawę leczenia i przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawę rokowania oraz funkcjonowania pacjentów. W przy-

LIPIDOGRAM

Data: Nr badania: Lekarz zlecający: Adnotacje laboratorium:

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:.....

PESEL:.....

FRAKCJE LIPIDOWE	WYNIK	WARTOŚCI ZALECANE
Cholesterol całkowity (mg/dl)	...	< 190
LDL-cholesterol (mg/dl)	...	Docelowa wartość zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego
HDL-cholesterol (mg/dl)	...	> 40 (mężczyźni) > 48 (kobiety)
Triglicerydy (mg/dl)	...	< 150
Nie-HDL-cholesterol (mg/dl)	...	
OPCJONALNE FRAKCJE LIPIDOGRAMU		
Lipoproteina (a)	...	
Apolipoproteina B	...	

UWAGA: Pierwszorzędowy cel leczenia to uzyskanie stężenia LDL-cholesterolu, odpowiednio, wg norm dla osób z grup **ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka**: < 35 mg/dl, < 55 mg/dl, < 70 mg/dl, < 100 mg/dl, < 115 mg/dl, a u niektórych osób może być ustalany przez lekarza jako INDYWIDUALNY CEL LECZENIA.

UWAGA: Drugorzędowy cel leczenia to uzyskanie stężenia nie-HDL-cholesterolu, odpowiednio, wg norm dla osób z grup **ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka**: < 65 mg/dl, < 85 mg/dl, < 100 mg/dl, < 130 mg/dl, < 145 mg/dl.

UWAGA: Stężenie LDL-cholesterolu ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) u dorosłych i ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l) u osób poniżej 18. roku życia może wskazywać na hipercholesterolemię rodzinną.

UWAGA: Prosimy o konsultację powyższego wyniku lipidogramu ze swoim lekarzem

LEKARZ KIERUJĄCY: Docelowe wartości LDL-cholesterolu określono na: <

.....
podpis i pieczęć lekarza

Rycina 3. Proponowany wzór prawidłowego formularza zawierającego wynik lipidogramu; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

padku rozpatrywania grup pacjentów z wszelkimi chorobami o podłożu miażdżycowym leczenie nefarmakologiczne polega na szeroko rozumianej modyfikacji stylu życia. Zmiana sposobu odżywiania się jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Jednak korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwia redukcję lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C. W dużej mierze dieta ma znacznie w zapobieganiu oraz leczeniu łagodnej i umiarkowanej hipercholesterolemii w ramach prewencji pierwotnej, a także dyslipidemii aterogennej, zwłaszcza poprzez swój wpływ na stężenie triglicerydów, małych gęstych LDL i obniżone stężenie HDL-C, które związane są

z otyłością i insulinoopornością. Przykładowy wpływ produktów na redukcję LDL-C zebrano w tabeli 4 [26].

Podstawowe zasady modyfikacji diety u osób z zaburzeniami lipidowymi obejmują zmniejszenie całkowitego spożycia tłuszczu do poziomu pokrywającego 25–35% dziennego zapotrzebowania energetycznego, w tym zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych do 7% tego zapotrzebowania oraz zmniejszenie spożycia cholesterolu do poniżej 200 mg na dobę [16–21, 23, 24, 27, 28]. Zwłaszcza nasycone kwasy tłuszczowe są czynnikiem dietetycznym o najsilniejszym wpływie na stężenie LDL-C. Szacuje się, że na każdy dodatkowy 1% energii pochodzącej z tłuszczów nasyconych przypada wzrost stężenia LDL-C w surowicy o 0,8–1,6 mg/dl [17–21, 23,

Tabela 4. Wpływ produktów żywnościowych na obniżenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) (opracowano na podstawie [26], zmodyfikowano)

Produkty	Wpływ na stężenie LDL-C
Produkty bogate w n-6 PUFA i/lub MUFA oraz ubogie w SFA, np. olej rzepakowy	Obniżenie umiarkowane do dużego
Produkty bogate w błonnik rozpuszczalny np. babka płesznik, płatki owsiane i jęczmień	Umiarkowane obniżenie
Produkty z dodatkiem steroli i stanoli roślinnych	Umiarkowane obniżenie
Nasiona Inu (cafe)	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Białko soi	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Pomidory	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Migdały	Niewielkie obniżenie
Ryby	Brak wyraźnego efektu
Kawa bezkofeinowa (zamiast zwykłej/tradycyjnej kawy)	Brak efektu
Kawa parzona z użyciem filtra	Brak efektu
Produkty bogate w SFA lub kwasy tłuszczowe trans (np. twarde lub pochodzenia tropikalnego)	Wzrost umiarkowany do dużego
Kawa niefiltrowana (zamiast kawy parzonej z użyciem filtra)	Wzrost umiarkowany do dużego
Awokado	Obniżenie umiarkowane do dużego
Kurkuma	Obniżenie umiarkowane do dużego
Orzechy laskowe	Obniżenie umiarkowane do małego
Nasiona roślin strączkowych	Obniżenie umiarkowane do małego
Zielona herbata	Przynajmniej małe obniżenie
Błonnik, produkty pełnoziarniste	Małe obniżenie
Orzechy włoskie	Małe obniżenie
Ciemno palona kawa	Brak wyraźnego efektu
Fruktoza (zamiast sacharozy/glukozy)	Brak wyraźnego efektu
Oleje z ryb morskich (bogate w długogałnicuchowe n-3 PUFA)	Bardzo mały wzrost
Cukry dodane do produktów	Mały wzrost
Kawa (zamiast herbaty)	Wzrost mały do umiarkowanego
Czosnek proszkowany	Obniżenie małe do umiarkowanego
Probiotyki i prebiotyki	Obniżenie małe do umiarkowanego
Kmin rzymski	Obniżenie małe do umiarkowanego
Imbir	Małe obniżenie
Jajka	Mały wzrost
Produkty bogate w skrobię oporną (jeden ze składowych błonnika nierozpuszczalnego)	Małe obniżenie
Oliwa z oliwek o wysokiej zawartości polifenoli (zamiast o niskiej zawartości polifenoli)	Małe obniżenie
Produkty bogate w kwas, α -linolenowy, np olej lniany	Brak wyraźnego efektu
Produkty bogate w średniogałnicuchowe SFA (zamiast SFA długogałnicuchowych)	Brak wyraźnego efektu
Grejfruty	Brak efektu
Jagody	Obniżenie małe do umiarkowanego
Czosnek	Obniżenie małe do umiarkowanego
Czarna herbata	Przynajmniej małe obniżenie
Ciemna czekolada/produkty z kakao	Przynajmniej małe obniżenie
Napoje alkoholowe	Małe obniżenie
Produkty mleczne (wszystkie, pełnotłuste, odtuszczone)	Brak wyraźnego efektu
Polifenole z winogron	Brak wyraźnego efektu
Synbiotyki	Brak wyraźnego efektu
Białka serwatkowe	Brak wyraźnego efektu
Soki owocowe	Brak efektu
Czerwone mięso	Brak efektu
Słodziki	Brak efektu

PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) — wielonienasycone kwasy tłuszczowe, MUFA (*monounsaturated fatty acids*) — jednonienasycone kwasy tłuszczowe, SFA (*saturated fatty acids*) — nasycone kwasy tłuszczowe

24, 27, 28]. W leczeniu dietetycznym hipertriglicydemii należy ograniczać spożycie alkoholu, węglowodanów, zwłaszcza prostych, oraz zalecić redukcję masy ciała u osób otyłych. W ciężkiej hipertriglicydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju.

Ważne uzupełnienie modyfikacji stylu życia (prawidłowo dobranej diety oraz aktywności fizycznej o odpowiednim natężeniu) może stanowić preparat zawierający substancje pochodzenia roślinnego o naukowo udowodnionym zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) działaniu hipolipemizującym. Aktualnie należą do nich preparaty zawierające monakolinę K oraz preparaty na bazie bergamoty. Monakolina, pochodna czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, jest naturalną lowastatyną, której stosowanie pozwala na redukcję stężenia LDL-C nawet o 20%. Bergamota jest natomiast odmianą pomarańczy pochodzącej z Kalabrii. Wyciąg z tego owocu korzystnie wpływa na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową. Inny przykład postępowania nefarmakologicznego odnosi się do prawidłowej higieny snu (6–8 h/d./osobę dorosłą), zmniejszenia ekspozycji na zanieczyszczenie powietrza czy rzucenia palenia. Należy pamiętać, że oprócz zaleceń zaprzestania palenia, interwencji farmakologicznej (cytyzyna, nikotynowa terapia zastępcza, bupropion, wareniklina), pewnego rodzaju alternatywą w leczeniu pacjentów uzależnionych od nikotyny, którzy nadal palą, w celu redukcji szkód, mimo wyżej wymienionych interwencji, są produkty, które podgrzewają tytoń zamiast go spalać (*heat-not-burn*, np. IQOS — zatwierdzone m.in. przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków [FDA, *Food and Drug Administration*]) [29].

6. Statyny stanowią podstawę farmakoterapii hipolipemizującej. Zgodnie z brzmieniem poprzednich Deklaracji Sopockich [1–3] należy utrzymać i jeszcze raz podkreślić, że statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich wpływ na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych udowodniono w wie-

lu badaniach klinicznych. Spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najskuteczniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuwastatyna i atorwastatyna.

Najmniejsza zalecana dawka rosuwastatyny, wynosząca 5–10 mg, jest równoważna co do siły działania hipolipemizującego z 20–30 mg atorwastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rosuwastatyny do atorwastatyny odpowiada bardziej stosunkowi 1:3 niż 1:2. Dlatego też dostępność dawek rosuwastatyny 15 mg i 30 mg zwiększa możliwość ich stosowania u pacjentów, którzy dotychczas przyjmowali, odpowiednio, 40 mg i 80 mg atorwastatyny. Pośrednie dawki statyn umożliwiają skuteczniejsze osiągnięcie docelowych wartości LDL-C poprzez indywidualizację terapii. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości intensyfikacji leczenia hipolipemizującego związany z przepisywaniem dawek pośrednich statyn przez lekarzy praktyków. Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rosuwastatyna zaś jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Różnice te są ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rosuwastatyny są bardzo rzadkie. Rosuwastatyna jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m². Popularne wciąż jest mnemotechniczne rozróżnienie: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą nerek” — „rosuwastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą wątroby”, które może być pomocne przy wyborze konkretnej cząsteczki (wyniki badań PLANET I oraz PLANET II nadal nie doczekały się publikacji). Należy jednak uważać, aby zbyt upraszczając to hasło w praktyce, nie pozbawiać najskuteczniejszego leku hipolipemizującego na naszym rynku (rosuwastatyna) chorych, u których funkcja nerek pozwala na jego stosowanie (tj. przy wartości szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min) [30, 31]. Nie można zapominać o konieczności stosowania statyny u chorych po przeszczepieniu nerki i serca. Wiele spośród standardowo stosowanych leków immunosupresyjnych nasila lub wywołuje zaburzenia lipidowe. Niektóre, na przykład cyklosporyna i takrolimus, mogą zwiększać stężenie stosowanych jednocześnie statyn. Należy więc zachować czujność w zakresie występowania ewentualnych działań niepożądanych i indywidualizować schemat dawkowania leków hipolipemizujących.

Nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Tak jak pokazano w nowych zaleceniach zawartych w niniejszym dokumencie, cele terapii są obecnie bardzo rygorystyczne i tylko zastosowanie silnych leków w dużych dawkach pomoże te cele osiągnąć lub pozwoli się do nich zbliżyć. Jeżeli nie osiąga się celu terapii, to należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na skuteczniejszą pod względem redukcji LDL-C. W przypadku atorwastatyny i rosuwastatyny, stosowanych w maksymalnych dawkach, dowiedziono regresji objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (ASTEROID, SATURN) [32, 33].

W 2021 roku w Polsce będzie dostępna kolejna statyna — pitawastatyna. Pitawastatyna obniża stężenie LDL-C o ponad 50%, co lokuje ją w grupie statyn o wysokiej intensywności, obok atorwastatyny i rosuwastatyny. Warto także podkreślić jej znikomy wpływ na glikemię oraz niskie ryzyko interakcji lekowych. Pitawastatyna jest przeciwwskazana jedynie u osób leczonych cyklosporyną oraz lopinawirem/tritonawirem. Zaleca się ostrożność podczas terapii łączonej z fibratami. Zarzutem w stosunku do pitawastatyny jest stosunkowo mały bagaż randomizowanych badań klinicznych, ograniczonych przede wszystkim do osób rasy żółtej.

Rodzinna hipercholesterolemia wymaga intensywnego leczenia hipolipemizującego niezależnie od wyniku badania genetycznego. Cel terapeutyczny u pacjentów z FH zależy od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci z FH z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy lub z innym głównym czynnikiem ryzyka należą do grupy bardzo dużego ryzyka, a celem jest redukcja LDL-C o 50% lub więcej oraz uzyskanie stężenia poniżej 55 mg/dl. Osoby z FH, ale bez wyżej wymienionych czynników, znajdują się w kategorii dużego ryzyka z celem redukcji LDL-C o 50% lub więcej oraz uzyskania stężenia poniżej 70 mg/dl [4].

Lekami pierwszego wyboru są skuteczne statyny (rosuwastatyna i atorwastatyna), następnym krokiem jest terapia skojarzona z ezetimibem [4, 34]. W przypadku pacjentów z FH bardzo dużego ryzyka nieosiągających celu leczenia na maksymalnie tolerowanej terapii skojarzonej silną statyną i ezetimibem oraz u tych z nietolerancją statyn należy włączyć inhibitory PCSK9 (PCSK9i), refundowane w Polsce w ramach programów lekowych. W zakresie nowszych terapii dużą skuteczność wykazano także dla inkłisiranu, podawanego w zastrzyku raz na pół roku, należącego do związków typu siRNA (ang. *small interfering ribonucleic acid*) oraz kwasu bem-

pediowego działającego na liazę ATP-cytrynianową. Nowym kierunkiem jest ponadto ewinakumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne hamujące białka podobne do angiopoetyny 3 (ANGPTL3), o szczególnej, potencjalnej roli przy współistnieniu hipercholesterolemii z hipertriglicerydemią [4, 35, 36]. Istnieją niedostępne w Polsce leki hipolipemizujące o odrębnych mechanizmach, przeznaczone dla homozygotycznych, ciężkich hipercholesterolemii rodzinnych (np. mipomersen).

Należy podkreślić, że celem nadrzędnym leczenia pacjentów z HF jest zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym poprzez wczesne rozpoznanie i efektywne leczenie.

7. Podwyższone stężenie Lp(a) łączy się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Lipoproteina (a) jest to cząstka podobna do LDL, jednakże w odróżnieniu od niej zawiera dodatkowo apolipoproteinę a, która wywodzi się ewolucyjnie z plazminogenu i może wpływać na proces fibrylizacji. Podwyższone stężenia Lp(a) wiążą się ze zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od stężenia LDL-C oraz innych czynników ryzyka. Szacuje się, że 1 na 5 osób ma stężenie Lp(a) powyżej 50 mg/dl, a bardzo wysokie stężenie — Lp(a) powyżej 180 mg/dl — nawet 1 na 100 osób [36, 37]. *Locus* genu *LPA* na chromosomie 6 (6q26–27) jest jednym z najsilniejszych determinantów choroby wieńcowej. Wykazano, że związek pomiędzy wariantami genu *LPA* a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi utrzymywał się u osób z LDL-C wynoszącym maksymalnie 70 mg/dl na terapii statynami [38].

Oznaczenie stężenia Lp(a) powinno się rozważyć u każdego dorosłego raz w życiu, aby wcześniej zidentyfikować chorych z bardzo wysokim stężeniem Lp(a) — powyżej 180 mg/dl — i ryzykiem sercowo-naczyniowym porównywalnym do osób z HeFH [4]. Oznaczenie Lp(a) należy jednak w szczególności wykonać u pacjentów z:

- obciążającym wywiadem rodzinnym przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*);
- ryzykiem sercowo-naczyniowym granicznym, pomiędzy umiarkowanym a wysokim;
- przedwczesną ASCVD lub nawracającą mimo optymalnej kontroli LDL-C;
- wywiadem rodzinnym w kierunku wysokiego stężenia Lp(a) — powyżej 90 mg/dl — u krewnego 1. stopnia [39].

Tabela 5. Związek ryzyka sercowo-naczyniowego ze stężeniem lipoproteiny (a)

Stężenie lipoproteiny (a)		Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe
[mg/dl]	[nmol/l]	
18–40	32–90	Mały
40–90	90–200	Umiarkowany
90–180	200–400	Duży
> 180	> 400	Bardzo duży

Tabela 6. Przykładowe terapie obniżające stężenie lipoproteiny (a)

Terapia	Obniżenie stężenia lipoproteiny (a)	Wpływ na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych
Niacyna	19–39%	Brak redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych
Inhibitory PCSK9	20–30%	Subanalizy z badań klinicznych wskazują na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych ze stężeniem lipoproteiny (a) > 100 mg/dl
Aferesa lipoprotein	70–75%	Długoterminowa terapia obniża roczną częstość dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 80–85%

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stężeniem Lp(a) można oszacować jako małe, umiarkowane, duże i bardzo duże na podstawie zakresów jej wartości (tab. 5) [40].

Zmiana stylu życia, w tym dieta i aktywność fizyczna, mają minimalny wpływ na stężenie Lp(a). Obecnie dostępne komercyjnie leki w niezadowalającym stopniu obniżają stężenie Lp(a), z dostępnych w Polsce terapii efektywna jest aferesa lipoprotein (tab. 6). Szczególnie nieefektywne w walce z podwyższonymi stężeniami Lp(a) są statyny. W dotychczasowych analizach wskazuje się, że obniżenie Lp(a) o 100 mg/dl powinno się przełożyć na długoterminową wynoszącą 45% redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie w 3. fazie badań klinicznych znajdują się nowe leki ukierunkowane na apolipoproteinę a (ASO, *antisense oligonucleotide*), które mogą obniżyć stężenie Lp(a) nawet o 90% (pelakarsen, olpasiran) [40–45].

8. Tolerancja statyn jest regułą z nielicznymi wyjątkami. Wszystkie statyny, także najskuteczniejsze — atorwastatyna i rosuwastatyna — są bardzo dobrze tole-

rowane przez pacjentów, a częstość występowania swoistych działań niepożądanych jest rzadka. Grupa statyn obarczona jest jednak silnym efektem nocebo, a częstość zgłaszanych objawów niepożądanych nie jest zwiększona przy zaślepionym podawaniu leku w stosunku do placebo, co udowodniono między innymi w niedawno przeprowadzonym badaniu SAMSON.

Pacjenci powinni być jednak informowani o objawach związanych z wystąpieniem rzadkich istotnych klinicznie objawów niepożądanych statyn. Objawy, szczególnie te związane z mięśniami, są powodem zaprzestawania leczenia, mimo ich łagodnego charakteru i udowodnionych silnych korzyści statyn w postaci zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym. Objawy mięśniowe pojawiają się u 5–20% chorych leczonych statynami według danych z badań klinicznych i dotyczą zazwyczaj proksymalnych mięśni kończyn i pleców, są symetryczne i mogą mieć różny charakter (ból, skurcze, sztywność, osłabienie). Charakterystyczne jest pojawienie się dolegliwości po włączeniu statyny i ustąpienie po zaprzestaniu jej stosowania. Rhabdomyoliza jest rzadkim, ciężkim powikłaniem (1–3/100 000 pacjentów/rok) i charakteryzuje się współistnieniem dolegliwości bólowych oraz wysokiego stężenia CK, przekraczającym przynajmniej 10-krotnie górną granicę normy. Powikłaniem rhabdomyolizy może być ostre uszkodzenie nerek. Warto zaznaczyć, że mioglobinuria nie jest obecnie warunkiem koniecznym do rozpoznania rhabdomyolizy [46–48].

Jako nietolerancję statyn związaną z objawami mięśniowymi należy definiować nietolerancję co najmniej trzech różnych statyn, także tych stosowanych w zmniejszonych dawkach. Jednymi z istotniejszych czynników ryzyka objawów mięśniowych po statynach są interakcje z powszechnie stosowanymi lekami, to jest z fibratami (gemfibrozil), antybiotykami z grupy makrolidów (erytromycyna, klarytromycyna), lekami przeciwgrzybiczymi (flukonazol, itraconazol), a także cyklosporyną, amiodaronem, werapamilem, diltiazem, amlodipiną, nefazodonem, danazolem, ranolazyną, wybranymi inhibitorami proteazy w terapii zakażeń HIV. Inne czynniki, to jest starszy wiek (> 75 lat), płeć żeńska, niski współczynnik masy ciała (BMI, *body mass index*), upośledzona funkcja nerek i wątroby, wywiad dolegliwości mięśniowych, cukrzyca, zakażenie HIV, rodzaj i dawka statyny, niedoczynność tarczycy, ostra infekcja, niskie stężenie witaminy D3, również sprzyjają wystąpieniu dolegliwości mięśniowych po statynach. W algorytmie postępowania w objawach mięśniowych po statynach należy

uwzględnić oznaczenie CK. W przypadku 10-krotnie podwyższonych wartości powyżej górnej granicy normy niezależnie od tego, czy nadal występują dolegliwości mięśniowe, należy odstawić statynę i monitorować funkcję nerek i CK co 2 tygodnie aż do normalizacji. Następnie wskazane jest ponowne włączenie statyny.

W przypadku objawów mięśniowych i CK podwyższonej 4- do 10-krotnie powyżej normy należy rozważyć odstawienie statyny do czasu ustąpienia objawów i normalizacji CK. Po normalizacji CK można włączyć ponownie inną statynę w mniejszej dawce. W przypadku nawrotu objawów i nieosiągnięcia celu leczenia należy rozważyć dodanie ezetimibu do statyny, a następnie PCSK-9i. Leki te można stosować także w monoterapii [49]. Jeśli stężenia CK pozostają podwyższone, to należy rozważyć diagnostykę miopatii i dalszą diagnostykę neurologiczną, endokrynologiczną, reumatologiczną.

Natomiast w przypadku utrzymujących się dolegliwości mięśniowych i wartości CK poniżej 4-krotności górnej granicy normy można rozważyć odstawienie czasowe statyny na okres 6 tygodni, następnie po ustąpieniu objawów można włączyć tą samą lub inną statynę w mniejszej dawce. Z alternatywnych rozwiązań można rozważyć schemat stosowania atorwastatyny lub rosuwastatyny w mniejszych dawkach, 5–10 mg/dobę, z częstością 1–3 razy w tygodniu [4].

Można także rozważyć oznaczenie stężenia witaminy D3 i wyrównanie jej niedoboru, a także suplementację koenzymem Q10. Zawsze należy ustalić, czy wzrost wartości CK nie wystąpił po wysiłku fizycznym.

Przy takim postępowaniu ponad 90% osób jest w stanie tolerować statyny. Wydaje się więc, że prawdziwa nietolerancja statyn dotyczy jedynie kilku procent chorych [27]. Szczególnie w przypadku objawów mięśniowych po statynach dominującą rolę także odgrywa efekt nocebo, zatem ustalenie związku przyczynowego musi być podejmowane z krytycyzmem.

Innym objawem niepożądanym statyn jest łagodne zwiększenie aktywności ALT, które dotyczy 0,5–2% pacjentów, najczęściej po silnych statynach w dużych dawkach. Klinicznie istotne zwiększenia aktywności ALT 3-krotnie powyżej normy wymaga czasowego odstawienia statyny do czasu normalizacji ALT. Nie udowodniono jednak istotnej hepatotoksyczności statyn, a progresja do niewydolności wątroby jest wyjątkowo rzadka.

W monitorowaniu chorych na terapii statyną o wysokiej intensywności lub z insulinoopornością, zespołem metabolicznym, otyłością nie wolno zapominać o okre-

sowej kontroli glikemii lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych po statynach szczególnie istotne jest edukowanie chorych i podkreślanie niezaprzeczalnych korzyści z ich zastosowania oraz niskiego ryzyka objawów bezpośrednio zagrażających życiu [4].

9. Niestatynowe opcje terapii dyslipidemii: inhibitory PCSK9, ezetimib, fenofibrat, eikozapent, inklisiran i afereza lipoprotein, stanowią ważną część leczenia.

Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie — nawet najsilniejszymi statynami — nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu. Po podaniu doustnym wiąże się on z rąbkami szczoteczki jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroidów roślinnych w jelitach, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U chorych z hipercholesterolemią ezetimib istotnie zmniejsza stężenie TC, LDL-C, apoB oraz triglicerydów, natomiast zwiększa stężenie HDL-C. Na podstawie wyników badania IMPROVE-IT wykazano, że połączenie ezetimibu nawet z jedną z najstarszych i słabo działających statyn — simwastatyną — powoduje, że znacznie więcej pacjentów leczonych ezetimibem i statyną osiągało docelowe stężenia LDL-C, a także charakteryzowało się mniejszym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości niż chorzy leczeni samą statyną [50]. Ponadto osiągnięcie dodatkowych korzyści wyrażonych redukcją procesu zapalnego przekłada się na poprawę rokowania osób leczonych takim połączeniem, powodując zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Według aktualnych wytycznych europejskich ezetimib jest zalecany również jako alternatywa u pacjentów nietolerujących statyn lub osób, u których wartości docelowe LDL-C nie są osiągnięte mimo ich stosowania.

Kolejną metodą leczenia, na którą z pewnością z roku na rok trzeba zwracać coraz baczniejszą uwagę, jest stosowanie PCSK9i. Są one ukierunkowane na białko (PCSK9) regulujące katabolizm receptorów dla LDL (LDLR, *LDL receptor*). Podwyższone stężenia/funkcja tego białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR przez promowanie

katabolizmu lizosomalnego LDLR i zwiększa stężenie LDL-C w osoczu. Inhibitory PCSK9, będące przeciwciałami monoklonalnymi neutralizującymi PCSK9, obniżają stężenie LDL-C o około 60%, niezależnie od zastosowania innej terapii hipolipemizującej [51]. Wyniki najnowszych badań z udziałem PCSK9i wskazują, że osiągnięte bardzo istotne obniżenie LDL-C wiąże się ze zmniejszeniem incydentów sercowo-naczyniowych i redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zmniejszenie objętości blaszek) [52–54]. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania tych leków. Niemniej jednak, mimo udowodnionej skuteczności PCSK9i, istotnym argumentem blokującym powszechne stosowanie tego nowoczesnego leczenia w Polsce jest bariera ekonomiczna i brak refundacji tych leków poza dwoma programami lekowymi — ich zakres został ostatnio znacząco rozszerzony, co stwarza nadzieję, że polscy pacjenci otrzymają dostęp do tej nowoczesnej terapii zbliżony do innych krajów europejskich.

Bardzo obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz mieszaną dyslipidemią jest zarejestrowany w grudniu 2020 roku w Europie inklisiran. Lek ten należy do grupy siRNA i hamuje wytwarzanie białka PCSK9 w wątrobie. Jak wykazano w badaniach klinicznych ORION, inklisiran obniża stężenie LDL-C o około 50% przy niskim odsetku działań niepożądanych, związanych głównie w odczynami w miejscu iniekcji (1:10 osób). Należy podkreślić rewolucyjne w lekach hipolipemizujących dawkowanie leku — podaje się go dwa razy do roku, co rozwiązuje problem *non-compliance*, będący jednym z najistotniejszych problemów związanych ze statynami.

Należy pamiętać, że u pacjentów z dyslipidemią atęrogenną statyna w monoterapii nie zabezpiecza w pełni przed incydentami sercowo-naczyniowymi. U tych osób optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny wraz z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia nie-HDL-C [55]. Ostatnio opublikowane wyniki badania ACCORDION sugerują możliwy wpływ dodanego do statyny fenofibratu

na zmniejszenie wieloletniej śmiertelności całkowitej u cukrzyków [56].

Jeśli występuje izolowana ciężka hipertriglicerydemia, leczenie rozpoczyna się od fibratu w monoterapii, co stanowi również prewencję wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

U pacjentów ze stężeniem triglicerydów 135–499 mg/dl z kategorii dużego i bardzo dużego ryzyka należy rozważyć zastosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega 3 (ester etylowy kwasu eikozapentaenowego 2 × 2 g/d.) w połączeniu ze statynami. Leki te mogą obniżyć stężenie triglicerydów nawet o 30–45%.

Jak wykazano w badaniu REDUCE-IT, ikozapent (nie-dostępny w Polsce ester etylowy kwasu eikozapentaenowego [EPA, *eicosapentaenoic acid*]) stosowany w dawce 2 g dwa razy dziennie w połączeniu ze statyną zmniejszył istotnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz obniżył stężenie triglicerydów o 18%. Danych tych nie można ekstrapolować na inne dawki i inne preparaty omega 3, z reguły niewykazujące działania na kliniczne zdarzenia niepożądane. Terapia kwasami z grupy omega 3 jest bezpieczna, a działania niepożądane obejmują głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego [4].

Ostatnią formą leczenia, o której należy w tym miejscu wspomnieć, jest afereza lipoprotein. Afereza lipoproteinowa jest bardzo skutecznym zabiegiem pozaustrojowego oczyszczenia krwi lub osocza z cząstek LDL, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*) i Lp(a), jednak musi być cyklicznie powtarzana co 1–2 tygodnie. Jednorazowo można usunąć 60–80% LDL-C i Lp(a). Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów, którzy mimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących i diety, nadal charakteryzują się stężeniem LDL-C powyżej rekomendowanego celu. Obecnie jest to jednak terapia dedykowana raczej pacjentom z wysokim stężeniem Lp(a) — powyżej 100 mg/dl — i z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy.

Podsumowując, podstawę modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii ujęto graficznie na piramidzie farmakoterapii hipolipemizującej (ryc. 4). Aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a następnie leczenie statyną, leczenie statyną w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym (ezetimib/fenofibrat/kwasy omega 3) i ewentualnie uzupełnienie farmakoterapii o kolejny, nowoczesny lek hipolipemizujący (PCSK9i/inklisiran) stanowią standard leczenia pacjentów. Inhibitory PCSK9, alirokumab i ewoloku-



Rycina 4. Piramida farmakoterapii hipolipemizującej; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9; SPC (*single-pill combination*) — preparat złożony

mał zostały już wprowadzone do rutynowego leczenia w ramach programów lekowych w dwóch wskazaniach: pewnym klinicznym rozpoznaniu FH oraz po przebytym zawale serca (szczegółowe kryteria opisano w punkcie 10. Deklaracji).

10. Dzięki rozwojowi medycyny i farmakoterapii możliwe jest istotne poprawienie skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce. Mimo to, tak jak napisano we wprowadzeniu dokumentu, w dalszym ciągu osiąganie celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii jest niewystarczające i nieznacznie przekracza 10% również w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem. Szczególnie ważne jest identyfikowanie przyczyn tak słabej w naszym kraju kontroli dyslipidemii. Najczęściej popełnianymi błędami w leczeniu statynami jest nihilizm terapeutyczny, stosowanie zbyt małych dawek leków i preparatów zbyt słabych statyn, zaprzestawanie leczenia w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych po statynach [57]. Mimo że u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową leczenie hipolipemizujące powinno być najczęściej bezterminowe, u wielu z nich dawka statyny jest zmniejszana (najczęściej po stwierdzeniu osiągnięcia docelowego LDL-C w badaniu kontrolnym) lub, co gorsza, lek jest odstawiany.

W ostatnim czasie dzięki rozwojowi farmakoterapii dostępnych jest coraz więcej metod, które potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiągnięciu docelowych wartości stężeń lipidów. Należy tu wymienić

zwłaszcza preparaty zawierające pośrednie dawki statyn (rosuwastatyny 15/30 mg), pozwalające na miareczkowanie efektu hipolipemizującego i wyliczenie optymalnej dla leczonego pacjenta dawki, oraz SPC. Zwłaszcza te ostatnie stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym. Obecnie dysponujemy w Polsce SPC zawierającymi w jednej tabletkce dwa leki hipolipemizujące:

- atorwastatynę i ezetimib;
- rosuwastatynę i ezetimib.

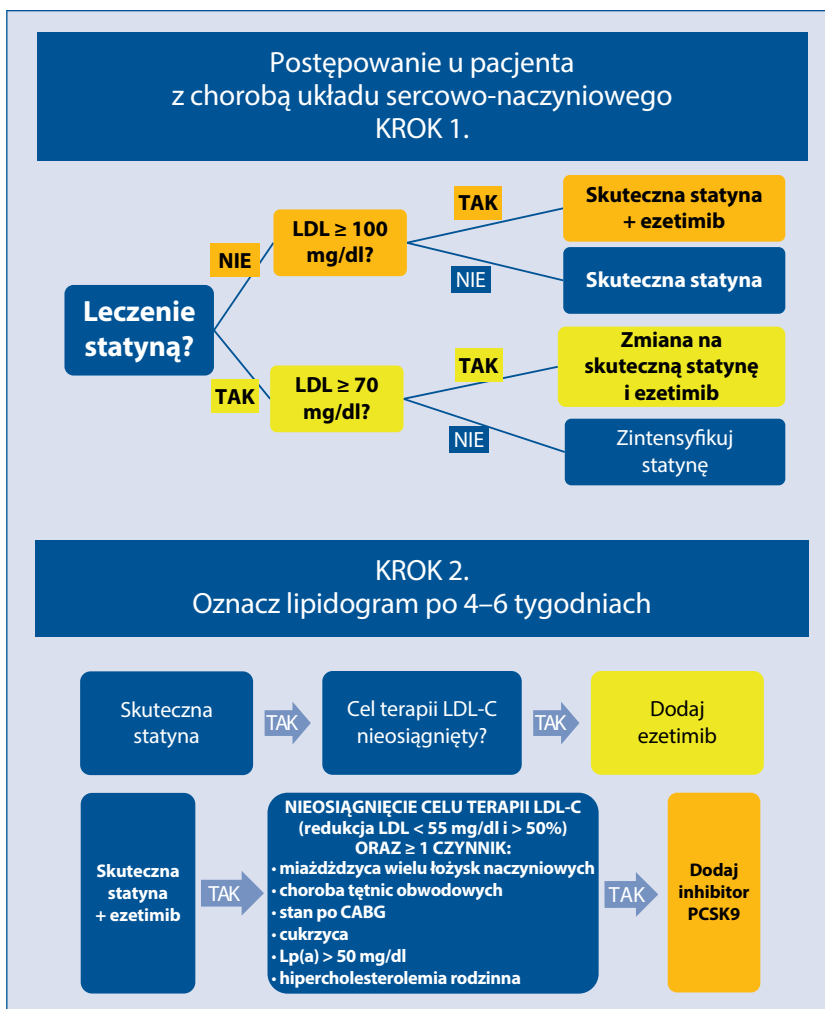
Szczególnie istotne jest pojawienie się na rynku SPC rosuwastatyny i ezetimibu, zawierających najwyższe dopuszczalne dawki tych leków (SPC R/E 40/10).

Zgodnie z nowym stanowiskiem grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, ze stężeniem LDL-C 100 mg/dl lub więcej, którzy dotychczas nie otrzymywali farmakoterapii hipolipemizującej (w tym statyny w monoterapii), terapia skojarzona statyną o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetimibem jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru (ryc. 5) [58]. Należy jednak pamiętać o priorytecie osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki statyn.

Należy także zaznaczyć, że od 2019 roku w Polsce realizowany jest program leczenia FH PCSK9i. Leki te są refundowane w 100%, jeśli spełni się określone kryteria. W Polsce dostępne są dwa preparaty PCSK9i: alirokumab i ewolokumab. Leki te stanowią trzecią linię leczenia hipercholesterolemii oraz stanu po przebytym zawale serca, gdy na dotychczasowej terapii statyną (lek pierwszego rzutu) i ezetimibem (lek drugiego rzutu dodawany do statyny) nie osiąga się zaleconego przez lekarza celu leczenia.

Kryteria włączenia do programu lekowego leczenia FH (wszystkie kryteria muszą być spełnione):

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) pewna diagnoza HeFH, tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*;
- 3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych spełnianie tych kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL aferezą;
- 4) kryteria kwalifikacji do LDL aferezy: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) mimo stosowania diety i:
 - a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, tj.: atorwastatyną w dawce 80 mg lub rosuwastatyną w dawce 40 mg, a następnie atorwastatyną w dawce 40–80 mg lub rosuwastatyną w dawce 20–40 mg w skojarzeniu z ezetimi-



Rycina 5. Nowy algorytm leczenia dyslipidemii zaproponowany przez Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS, *European Atherosclerosis Society*) w 2021 roku (opracowano na podstawie [58], zmodyfikowano); LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; Lp(a) — lipoproteina (a); PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

bem w dawce 10 mg; stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc

lub

b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetimibem w dawce 10 mg, stosowanego przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc.

Dodatkowo w ostatnich miesiącach program został rozszerzony o pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteria włączenia do programu lekowego pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wszystkie wymienione niżej muszą być spełnione):

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) mimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetimibem. Wymaga się, aby całkowity okres leczenia trwał co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetimib). W przypadku pacjentów z podejrzeniem rabdomiolizy związanej z podawaniem statyn okres leczenia ustala lekarz prowadzący zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)/EAS;
- 3) przebyty zawał serca diagnozowany inwazyjnie,

który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz

a) z dodatkowo przeżytym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako wynoszące $\geq 50\%$ zwężenie światła naczyń w ≥ 2 naczyniach

lub

b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:

- choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*), tj.:
 - chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI, *ankle-brachial index*) $< 0,85$
 - przeżyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych,
 - amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej;
- choroba tętnic mózgowych, tj.:
 - przeżyty udar mózgu niedokrwienny
 - przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*).

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być ponadto kwalifikowani pacjenci, którzy są obecnie leczeni ewolokumabem lub alirokumabem i spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego w chwili rozpoczęcia leczenia ewolokumabem lub alirokumabem oraz nie spełnili kryteriów opisanych w punkcie 3).

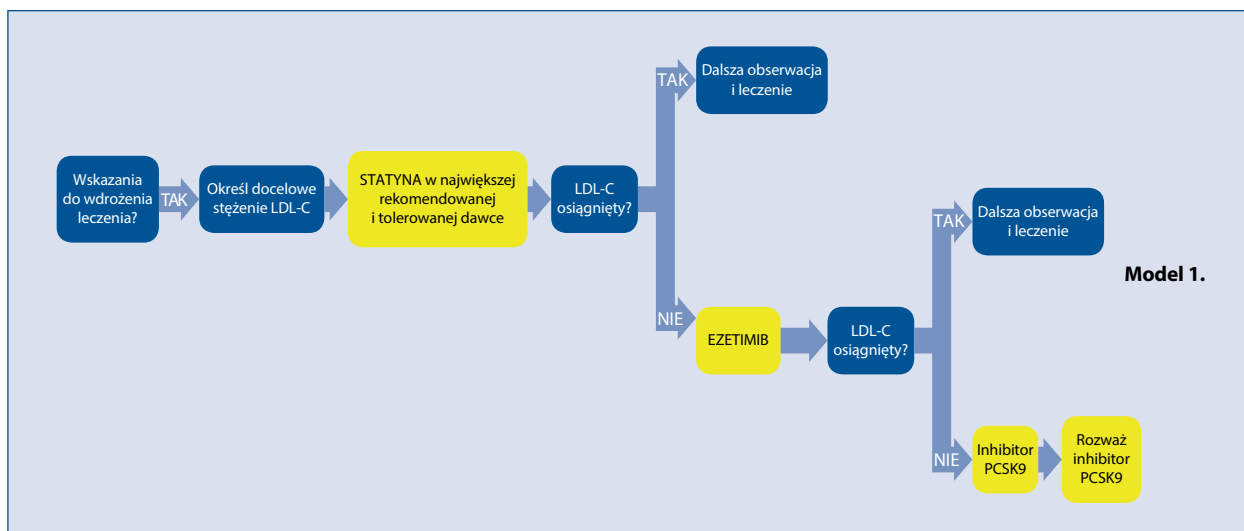
11. Leczenie hipolipemizujące jest istotne w dobie pandemii COVID-19. Od początku pandemii podkreślano, że przewlekłe leczenie dyslipidemii powinno być kontynuowane u każdej osoby zakażonej SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Pandemia spowodowała jednak potwierdzone pogorszenie kontroli czynników ryzyka krążeniowego, wzrost inercji terapeutycznej i ignorowanie koniecznej kontroli efektów i potrzeby eskalacji leczenia. Ukazywały się prace sugerujące, że dodatkowe, immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości statyn mogą wspomagać leczenie COVID-19. Dane takie nie zostały jednak jak dotąd zweryfikowane w kontrolowanych, prospektywnych badaniach klinicznych. Wyniki badań retrospektywnych

wykazują korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z COVID-19, które mogłyby opierać się na ich:

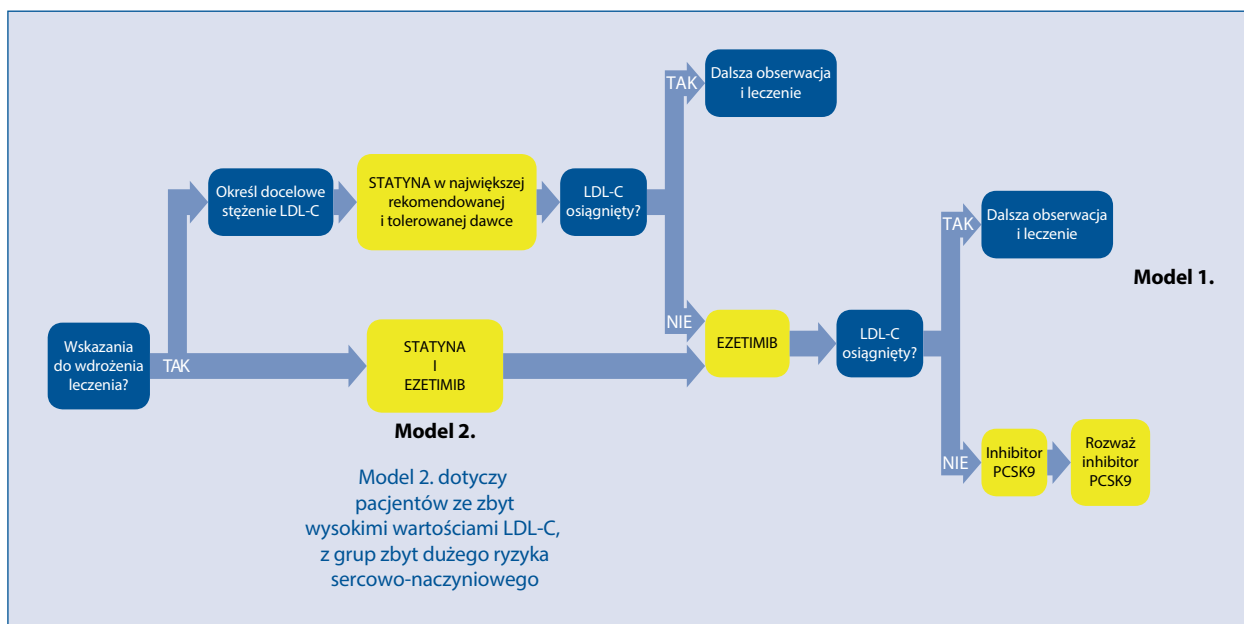
- działaniu przeciwzapalnym (zmniejszanie stężeń interleukiny 6 [IL-6], interleukiny 8 [IL-8], oddziaływanie na aktywację limfocytów T);
- działaniu przeciwzakrzepowym (wzrost wydalania tlenu azotu, poprawa czynności śródbłonna, wpływ na agregację płytek, zmniejszenie produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1);
- potencjalnym efekcie zmniejszania wejścia SARS-CoV-2 (kilka teorii, wzajemnie sprzecznych, związanych z modyfikowaniem składu błon komórkowych);
- potencjalnym wpływie na ekspresję enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*);
- innych mechanizmach, na przykład opisanym hamującym wpływie statyn na Mpro — główną proteazę SARS-CoV-2 (nie wiadomo, czy efekt taki wywierają stężenia statyn obecne w organizmie).

Ograniczenie dostępności do lekarza wymuszać powinno odpowiednie modyfikacje naszych algorytmów postępowania, tak aby pacjent z dyslipidemią w dobie COVID-19 otrzymał jak najszybciej skuteczne leczenie, które mogłoby być kontynuowane w systemie teleporad. Racjonalne wydaje się zatem, aby maksymalnie skrócić algorytmy postępowania, nawet gdy oficjalnie nie zalecają tego jeszcze towarzystwa naukowe. Wydaje się, że skuteczne leczenie powinno być podane jak najszybciej, zwłaszcza w grupach pacjentów wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Tak więc można rozważyć takie postępowanie, w którym na przykład zastrzyk obniżający LDL-C (PCSK9i) powinien podany być ze statyną już w pierwszej dobie leczenia, przy przyjęciu. Takie właśnie podanie ewolokumabu (najlepiej przebadany PCSK9i w świeżym zawałe serca) zapewnia uzyskanie normolipemii (prawidłowy, docelowy LDL-C) już w okresie hospitalizacji, a nie wiele tygodni po opuszczeniu szpitala. Podobnie pacjent z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C powinien co do zasady od razu otrzymać kombinację statyny i ezetimibu, a nie czekać kilka tygodni na określenie skuteczności podanej statyny. Rozumowanie takie zaprezentowano na trzech poniższych modelach, będących swoistą interpretacją obowiązujących wytycznych leczenia w Europie.

Model pierwszy (ryc. 6 [4]) zaczerpnięty jest z obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa



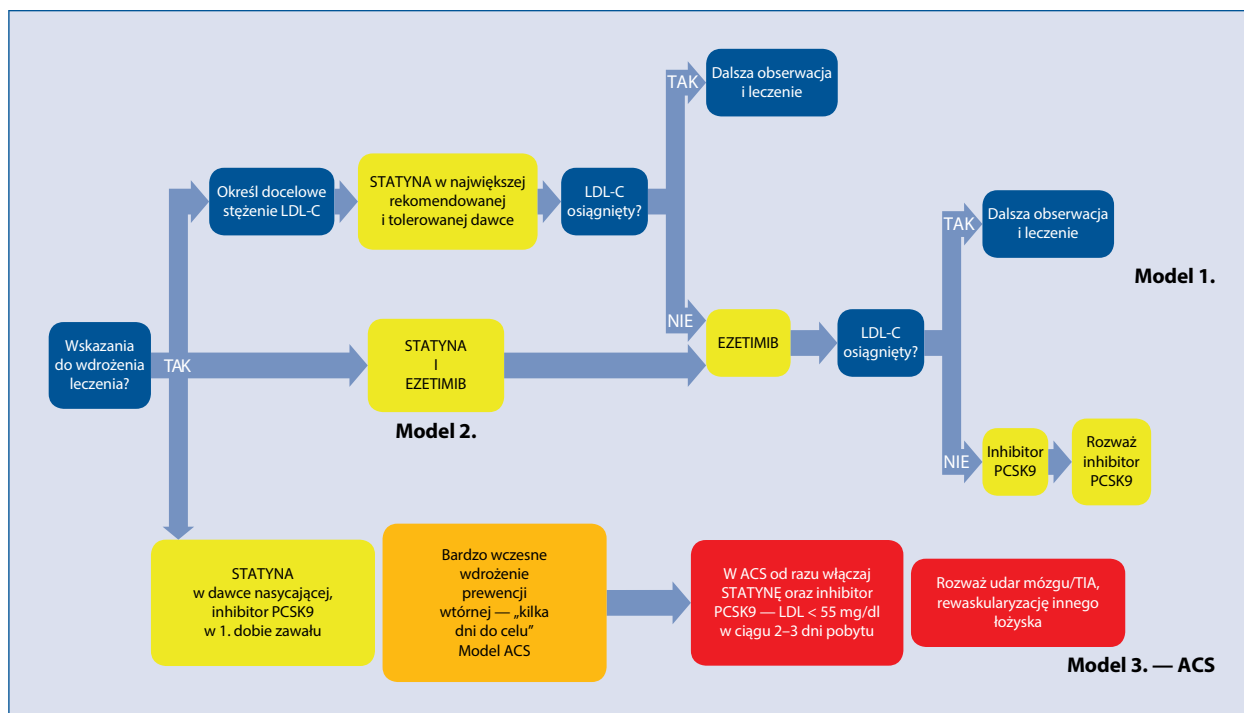
Rycina 6. Model pierwszy — trójstopniowy algorytm leczenia hipercholesterolemii promowany i obowiązujący od 2019 roku dla kardiologów w Europie; model obowiązkowy w 2020 roku, opracowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano); LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9



Rycina 7. Model drugi — przyspieszony algorytm dojścia do ewentualnego leczenia inhibitorem proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); opracowany na podstawie modelu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2020 roku (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano) model autorstwa Krzysztofa J. Filipiaka; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

Kardiologicznego i zaleca rozpoczęcie terapii od statyny, po kilku tygodniach dołączenie ezetimibu (drugi doustny lek o innym mechanizmie działania), a jak to nie zadziała — wdrożenie dodatkowych zastrzyków z PCSK9i.

W obecnej sytuacji, w dobie COVID-19, nie można jednak w wielu przypadkach czekać kilku tygodni na dojście do celu lipidowego (problem z kontaktem z lekarzem zlecającym lub lekarzem rodzinnym), nie warto również u pacjentów rozpoczynać leczenia nawet



Rycina 8. Model trzeci — proponowane postępowanie terapeutyczne dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*), tj. wczesne podanie inhibitora proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 łącznie ze statyną; opracowany na podstawie modelu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2020 roku (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano) model autorstwa Krzysztofa J. Filipiaka do rozważenia w przyszłości także u innych chorych — tych z udarem mózgu, przejściowym incydem niedokrwiennym ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*), rewaskularyzacją innego łóżyska; pozostałe skróty — patrz ryc. 7

najwyższą dawką statyny, jeżeli wiemy, że i taknie zapewni ona osiągnięcia celu lipidowego. W takich wypadkach warto zastosować model drugi — przyspieszyć algorytm — od razu podać statynę z ezetimibem i za kilka tygodni sprawdzić, czy nie potrzeba jeszcze dołożyć PCSK9i (ryc. 7).

Wydaje się jednak, że i to za mało w przypadku pacjentów najwyższego ryzyka — takich jak chorzy ze świeżym zawałem serca. Na podstawie badań EVOPACS i EVACS z ewolokumabem możemy aktualnie postulować łączne podawanie dużej dawki statyny i zastrzyku z ewolokumabu bezpośrednio przy przyjęciu pacjenta do szpitala. Część ekspertów nie widzi już tutaj miejsca na ezetimib. Połączenie statyny i ewolokumabu pozwala bowiem u większości tak leczonych pacjentów dojść do optymalnego LDL-C — poniżej 55 mg/dl — już w trakcie 3–4-dniowej hospitalizacji. To właśnie legło u podstaw zaproponowanego przez nas modelu trzeciego, dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ryc. 8).

Proponowane, zmodyfikowane algorytmy postępowania mogłyby ułatwić opiekę nad pacjentami z dyslipidemią w czasach COVID-19. Ograniczenie kontaktu z lekarzem nie sprzyja bowiem optymalnej opiece, utrud-

niając realizację zarówno programu lekowego z PCSK9i przeznaczonego dla pacjentów z HF, jak i nowego programu lekowego z PCSK9i przeznaczonego dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który ma wejść do praktyki w ostatnich miesiącach 2021 roku.

KONFLIKT INTERESÓW

Filip M. Szymański — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Bausch Health, Sanofi, Adamed, Krka, Sandoz Polska, Zentiva, Viatrix (Mylan), USP Zdrowie sp. z o.o.; Agnieszka Mickiewicz — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych: Krka, Sanofi, Amgen, Novartis, Zentiva, Egis, Servier; Grzegorz Dzida — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Krka, Polpharma, Viatrix (Mylan); Iwona Górczyca-Głowacka — nie zgłasza konfliktu interesów; Dariusz Kozłowski — nie zgłasza konfliktu interesów; Krystyna Widecka — nie zgłasza konfliktu interesów; Zbigniew Krasieński — nie zgłasza konfliktu interesów; Adam Kobayashi — nie zgłasza konfliktu interesów; Dagmara Hering — nie zgłasza konfliktu interesów; Katarzyna Mizia-Stec — nie zgłasza konfliktu interesów; Jarosław D.

Kasprzak — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych: Amgen, Sanofi, Polpharma, Servier, Pfizer, Aflofarm, AstraZeneca, Novartis; Tomasz Zubilewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof Narkiewicz — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Egis, Krka, Servier; Marek Koziński — nie zgłasza konfliktu interesów; Anna E. Piatek — nie zgłasza konfliktu interesów; Anna Ryś-Czaporowska — nie zgłasza konfliktu interesów; Beata Chełstowska — nie zgłasza konfliktu interesów; Stefan Grajek — nie zgłasza konfliktu interesów; Marcin Welnicki — wynagrodzenia za wykłady, szkolenia, materiały edukacyjne przygotowane dla firm farmaceutycznych — Egis, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Apotex, Aurotivas, Polpharma, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Krka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Teva, Valeant; Artur Mamcarz — udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich następujących producentów leków: Adamed, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi-Aventis, Servier, Zentiva; Marcin Barylski — nie zgłasza konfliktu interesów; Beata Wożakowska-Kaplon — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych, badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier; Miłosz J. Jaguszewski — nie zgłasza konfliktu interesów; Marcin Gruchała — nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof J. Filipiak — udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków/testów diagnostycznych: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

1. Wożakowska-Kaplon B, Filipiak KJ, Mamcarz A, et al. [Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2014; 72(9): 847–853, doi: [10.5603/KP.2014.0182](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0182), indexed in Pubmed: [25231425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231425/).
2. Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń.* 2011; 8: 1–4.
3. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J.* 2018; 25(6): 655–665, doi: [10.5603/CJ.2018.0141](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0141), indexed in Pubmed: [30600830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600830/).
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 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/).
5. Akiyama LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(9): e016461, doi: [10.1136/bmjopen-2017-016461](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461), indexed in Pubmed: [28864697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864697/).
6. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, et al. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(24): e013225, doi: [10.1161/JAHA.119.013225](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225), indexed in Pubmed: [31838973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838973/).
7. Bruckert É, Gallo A. L'hypercholestérolémie familiale. *Bull Acad Natl Méd.* 2017; 201(7-9): 1323–1334, doi: [10.1016/s0001-4079\(19\)30398-x](https://doi.org/10.1016/s0001-4079(19)30398-x).
8. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 52–58, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.025), indexed in Pubmed: [27062410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062410/).
9. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Polish Lipid Expert Forum. [Management of familial heterozygous hypercholesterolemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2013; 71(1): 107–111, indexed in Pubmed: [23348551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348551/).
10. Knowles JW, Rader D, Khoury M. Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. *JAMA.* 2017; 318(4): 381, doi: [10.1001/jama.2017.8543](https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543).
11. Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic hypercholesterolemia and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21(6): 43, doi: [10.1007/s11886-019-1130-z](https://doi.org/10.1007/s11886-019-1130-z), indexed in Pubmed: [31011892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011892/).
12. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet.* 2013; 381(9874): 1293–1301, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)62127-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62127-8).
13. Futema M, Bourbon M, Williams M, et al. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 457–463, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006), indexed in Pubmed: [30270085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270085/).
14. Pająk A, Szafranek K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 642–652, doi: [10.20452/pamw.3464](https://doi.org/10.20452/pamw.3464), indexed in Pubmed: [27452484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452484/).
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–648, doi: [10.1177/2047487315569401](https://doi.org/10.1177/2047487315569401), indexed in Pubmed: [25687109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687109/).
16. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 243–250, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018), indexed in Pubmed: [26812002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812002/).
17. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ.* 2012; 344: d8136, doi: [10.1136/bmj.d8136](https://doi.org/10.1136/bmj.d8136), indexed in Pubmed: [22279114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22279114/).
18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: [27567407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/).
19. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9(3): 258–270, doi: [10.2174/157016111795495549](https://doi.org/10.2174/157016111795495549), indexed in Pubmed: [21314632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314632/).
20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015; 36(17): 1012–1022, doi: [10.1093/eurheartj/ehv043](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043), indexed in Pubmed: [25694464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694464/).
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members.; Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy). Document Reviewers.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives

- of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(11): NP1–NP96, doi: [10.1177/2047487316653709](https://doi.org/10.1177/2047487316653709), indexed in Pubmed: 27353126.
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
 23. Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay J, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 207–238, doi: [10.4158/ep161682.cs](https://doi.org/10.4158/ep161682.cs).
 24. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(5): 471–482, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037), indexed in Pubmed: 28153102.
 25. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2173–2183, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32519-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32519-X), indexed in Pubmed: 31810609.
 26. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: [10.1016/j.numecd.2020.12.032](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.032), indexed in Pubmed: 33762150.
 27. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998; 339(1): 12–20, doi: [10.1056/NEJM199807023390103](https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390103), indexed in Pubmed: 9647874.
 28. Varady KA, Jones PJH. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr.* 2005; 135(8): 1829–1835, doi: [10.1093/jn/135.8.1829](https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1829), indexed in Pubmed: 16046704.
 29. Szymanski FM, Senczuk-Kaczmarek K, Kuna P. „Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up: comment”. *Intern Emerg Med.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s11739-021-02753-5](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02753-5), indexed in Pubmed: 33983473.
 30. deZeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Dialysis and Transplant Association Congress. Munich, Germany, June 27, 2010.
 31. Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(11): 1018–1028, doi: [10.5551/jat.9084](https://doi.org/10.5551/jat.9084), indexed in Pubmed: 21921413.
 32. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295(13): 1556–1565, doi: [10.1001/jama.295.13.jpc60002](https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002), indexed in Pubmed: 16533939.
 33. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(22): 2078–2087, doi: [10.1056/NEJMoa1110874](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874), indexed in Pubmed: 22085316.
 34. Mickiewicz A, Futema M, Œwiklińska A, et al. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolaemia: a propensity score analysis. *Life (Basel).* 2020; 10(5), doi: [10.3390/life10050073](https://doi.org/10.3390/life10050073), indexed in Pubmed: 32443900.
 35. Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol. *Postgrad Med.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1080/00325481.2020.1751422](https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1751422), indexed in Pubmed: 32243228.
 36. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: new horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol J.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2021.0006](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0006), indexed in Pubmed: 33470417.
 37. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301(22): 2331–2339, doi: [10.1001/jama.2009.801](https://doi.org/10.1001/jama.2009.801), indexed in Pubmed: 19509380.
 38. Wei WQ, Li X, Feng Q, et al. LPA variants are associated with residual cardiovascular risk in patients receiving statins. *Circulation.* 2018; 138(17): 1839–1849, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031356](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031356), indexed in Pubmed: 29703846.
 39. Nicholls SJ, Bubb KJ. The riskier lipid: what is on the HORIZON for lipoprotein (a) and should there be Lp(a) screening for all? *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23(8): 97, doi: [10.1007/s11886-021-01528-w](https://doi.org/10.1007/s11886-021-01528-w), indexed in Pubmed: 34196823.
 40. Cegla J, Neely RD, France M, et al. HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action. *Atherosclerosis.* 2019; 291: 62–70, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011), indexed in Pubmed: 31704552.
 41. Rhainds D, Brodeur MR, Tardif JC. Lipoprotein (a): when to measure and how to treat? *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(9): 51, doi: [10.1007/s11883-021-00951-2](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00951-2), indexed in Pubmed: 34235598.
 42. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Pro(a)LiFe Study Group*. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128(24): 2567–2576, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.113.002432](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.113.002432), indexed in Pubmed: 24056686.
 43. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(6): 894–900, doi: [10.1016/j.jacl.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.010), indexed in Pubmed: 31753721.
 44. Mickiewicz A, Marlega J, Kuchta A, et al. Cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia (a): Indications for lipoprotein apheresis in Poland. *J Clin Apher.* 2021; 36(3): 370–378, doi: [10.1002/jca.21872](https://doi.org/10.1002/jca.21872), indexed in Pubmed: 33386762.
 45. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020; 41(44): 4245–4255, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa649](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649), indexed in Pubmed: 33051646.
 46. Banach M, Mikhailidis DP. Statin intolerance: some practical hints. *Cardiol Clin.* 2018; 36(2): 225–231, doi: [10.1016/j.ccl.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.12.004), indexed in Pubmed: 29609752.
 47. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb.* 2019; 26(3): 207–215, doi: [10.5551/jat.RV17030](https://doi.org/10.5551/jat.RV17030), indexed in Pubmed: 30662020.
 48. Ward NC, Watts GF, Eckel RH, et al. Statin toxicity. *Circ Res.* 2019; 124(2): 328–350, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.312782](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782), indexed in Pubmed: 30653440.
 49. Diaconu CC, Iorga RA, Furtunescu F, et al. Statin intolerance: new data and further options for treatment. *Curr Opin Cardiol.* 2021; 36(4): 487–493, doi: [10.1097/HCO.0000000000000874](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874), indexed in Pubmed: 33929368.
 50. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015; 132(13): 1224–1233, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381), indexed in Pubmed: 26330412.
 51. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2016; 164(9): 600–607, doi: [10.7326/M15-2994](https://doi.org/10.7326/M15-2994), indexed in Pubmed: 26999484.
 52. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489–1499, doi: [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031), indexed in Pubmed: 25773378.
 53. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500–1509, doi: [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858), indexed in Pubmed: 25773607.
 54. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 273–293, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025), indexed in Pubmed: 24160703.
 55. Szymański F, Filipiak K, Woźakowska-Kaplon B, et al. Dyslipidemia aeterna w codziennej praktyce — interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. *Folia Cardiol.* 2017; 12(1): 33–49, doi: [10.5603/fo.a2016.0106](https://doi.org/10.5603/fo.a2016.0106).
 56. Zhu L, Hayden A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 28, doi: [10.1186/s12933-020-01002-x](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x), indexed in Pubmed: 32138746.
 57. Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, et al. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol Pol.* 2013; 71(3): 253–259, doi: [10.5603/KP.2013.0037](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0037), indexed in Pubmed: 23575780.
 58. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021; 325: 99–109, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039), indexed in Pubmed: 33892925.

Czy nadciśnienie tętnicze może mieć źródło w chorej jamie ustnej? Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego — przegląd literatury i badań klinicznych

Can arterial hypertension come from a sick mouth? Influence of periodontitis on the risk of arterial hypertension — a review of the literature and clinical studies

Stanisław Surma^{1, 2}, Monika Romańczyk¹, Maciej R. Czerniuk³, Justyna Witalińska-Łabuzek⁴, Krzysztof Łabuzek⁵, Krzysztof J. Filipiak⁶

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klub Młodych Hipertensjologów, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

³Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Specjalistyczna Praktyka Stomatologiczna w Jaworznie

⁵Specjalistyczna Praktyka Lekarska w Jaworznie

⁶Instytut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Na świecie około 45% ludzi choruje na nadciśnienie tętnicze, natomiast dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego osiąga jedynie około 50% wszystkich leczonych chorych z nadciśnieniem. Przyczyną jego częstego występowania i słabej kontroli jest zbyt mała wiedza na temat czynników ryzyka jego wystąpienia. Jeden z takich czynników to zapalenie przyzębia — choroba o znaczeniu cywilizacyjnym. Wykazano, że występowanie zapalenia przyzębia prowadzi do zwiększenia ryzyka nadciśnienia tętniczego. Zapalenie przyzębia może również prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej. W niektórych badaniach interwencyjnych wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia jest złożo-

na i dotyczy przede wszystkim zaburzenia czynności śródbłonna naczyń. Higiena jamy ustnej i leczenie zapalenia przyzębia powinny stanowić metodę zapobiegania nadciśnieniu tętniczemu i zwiększania skuteczności leczenia przeciwnadciśnieniowego, przy czym zbyt częste stosowanie przeciwbakteryjnych płynów do higieny jamy ustnej może prowadzić do zwiększenia ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 121–138

Słowa kluczowe: zapalenie przyzębia, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease. In the world, about 45% of people suffer from arterial hypertension while good blood pressure control is achieved by only approximately 50% of all hypertensive patients treated. The

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych
Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
Pałac Lubomirskich
Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

reason for the high prevalence of arterial hypertension and its poor control is low knowledge of hypertensinogenic factors. One such factor is periodontitis, which is a disease of civilization importance. It has been shown that the occurrence of periodontitis leads to an increase in blood pressure, increasing the risk of arterial hypertension. Periodontitis can also lead to the ineffectiveness of antihypertensive treatment. Some interventional studies have shown that treatment of periodontitis reduced blood pressure in patients with arterial hypertension. The pathogenesis of arterial

hypertension in periodontitis is complex and concerns mainly the impairment of the vasodilatation properties of the endothelium. Oral hygiene and the treatment of periodontitis should be a means of preventing arterial hypertension and increasing the effectiveness of anti-hypertensive treatment, while too frequent use of oral antimicrobial mouthwash may lead to an increased risk of arterial hypertension.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 121–138

Key words: periodontitis, arterial hypertension

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorobą cywilizacyjną. W badaniu Beaney i wsp. [1] wykazano, że na nadciśnienie tętnicze choruje około 34% dorosłych na świecie. W Polsce odsetek dorosłych osób z tym schorzeniem, według wyników badania przeprowadzonego w niereprezentatywnej grupie ochotników przez Sęk-Mastej i wsp. [2], może sięgać nawet 55,4%. Co więcej, w Polsce zadowalającą kontrolę ciśnienia tętniczego, tj. jego wartość poniżej 140/90 mm Hg, uzyskuje jedynie 47% chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Przyczyną tak dużej częstości występowania nadciśnienia tętniczego i jego niewystarczającej kontroli są przede wszystkim niska świadomość społeczna dotycząca klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka jego występowania oraz niestosowanie się do zaleceń terapeutycznych (niski *compliance*) [3–5].

W literaturze pojawia się coraz więcej danych wskazujących na istotną rolę schorzeń jamy ustnej w patogenezie nadciśnienia tętniczego [6]. W niniejszym przeglądzie literatury dokonano próby podsumowania wiedzy dotyczącej wpływu zapalenia

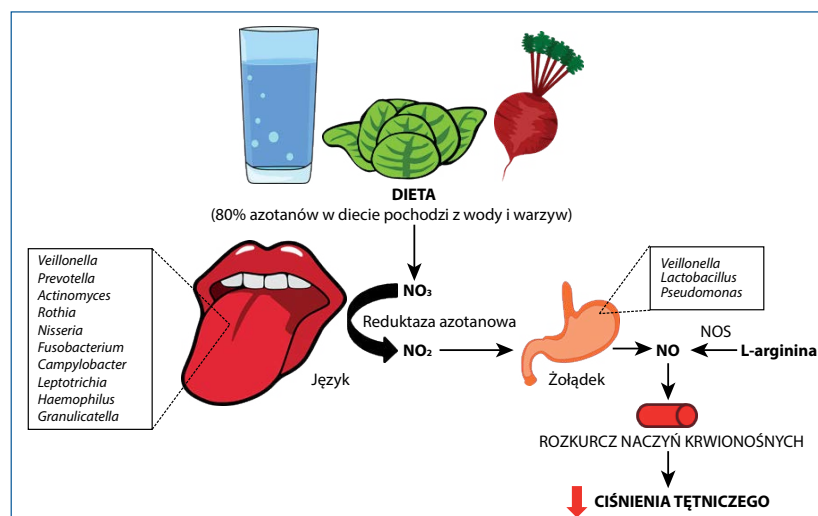
przyzębia na ciśnienie tętnicze i ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego.

ROLA MIKROBIOMU JAMY USTNEJ W REGULACJI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

U zdrowej osoby w kryptach języka znajdują się komensalne bakterie, takie jak: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *V. dispar*, *H. parainfluenzae*, *N. subflava*, *V. parvula*, *E. nucleatum subsp. nucleatum*, *C. concisus*, *L. buccalis*, a także *P. intermedia*, które biorą udział w produkcji tlenu azotu z azotanów pokarmowych (szlak redukcji

$\text{NO}_3\text{--NO}_2\text{--NO}$). Dzięki tej aktywności bakterie te są ważnym źródłem, obok endogennej syntezy, tlenu azotu (ryc. 1) charakteryzującego się właściwościami rozszerzającymi naczynia krwionośne [7–10].

Bakterie redukujące azotany/azotyny współpracują synergistycznie, tworząc optymalną społeczność bakterii jamy ustnej do generowania tlenu azotu. Działają ochronnie na układ krążenia, w przeciwieństwie do bakterii chorobotwórczych przyzębia, których obecność grozi zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [7].



Rycina 1. Wzajemne oddziaływanie między azotanami w diecie i bakteriami komensalnymi jamy ustnej a regulacją ciśnienia tętniczego (opracowano na podstawie [7–10]); NOS (*nitric oxide synthase*) — syntaza tlenu azotu

W badaniu Gordona i wsp. [11] obejmującym 446 kobiet po menopauzie analizowano zmiany składu mikrobioty jamy ustnej w zależności od ciśnienia tętniczego. Skład mikrobiomu poddziąsłowego określono za pomocą sekwencjonowania 16S rRNA przy użyciu systemu Illumina MiSeq. Badanych podzielono na cztery grupy: 1) z prawidłowym ciśnieniem tętniczym; 2) z podwyższonym ciśnieniem tętniczym/nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia; 3) z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia; 4) chorych stosujących leki przeciwnadciśnieniowe (niezależnie od ciśnienia tętniczego). Sześćdziesiąt pięć gatunków bakterii wykazało istotne różnice we względnej liczebności u kobiet z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub stosujących leki przeciwnadciśnieniowe w porównaniu z kobietami z pra-

widłowym ciśnieniem tętniczym. Po korekcie ze względu na wielokrotne testy istotne pozostały dwa gatunki bakterii, *Prevotella oral* i *Streptococcus oralis*, a ich liczebność u kobiet przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe była mniejsza niż u kobiet z prawidłowymi wartościami ciśnienia ($p < 0,05$). Stwierdzono, że skład bakterii jamy ustnej i ciśnienie tętnicze są ze sobą wzajemnie skorelowane [11].

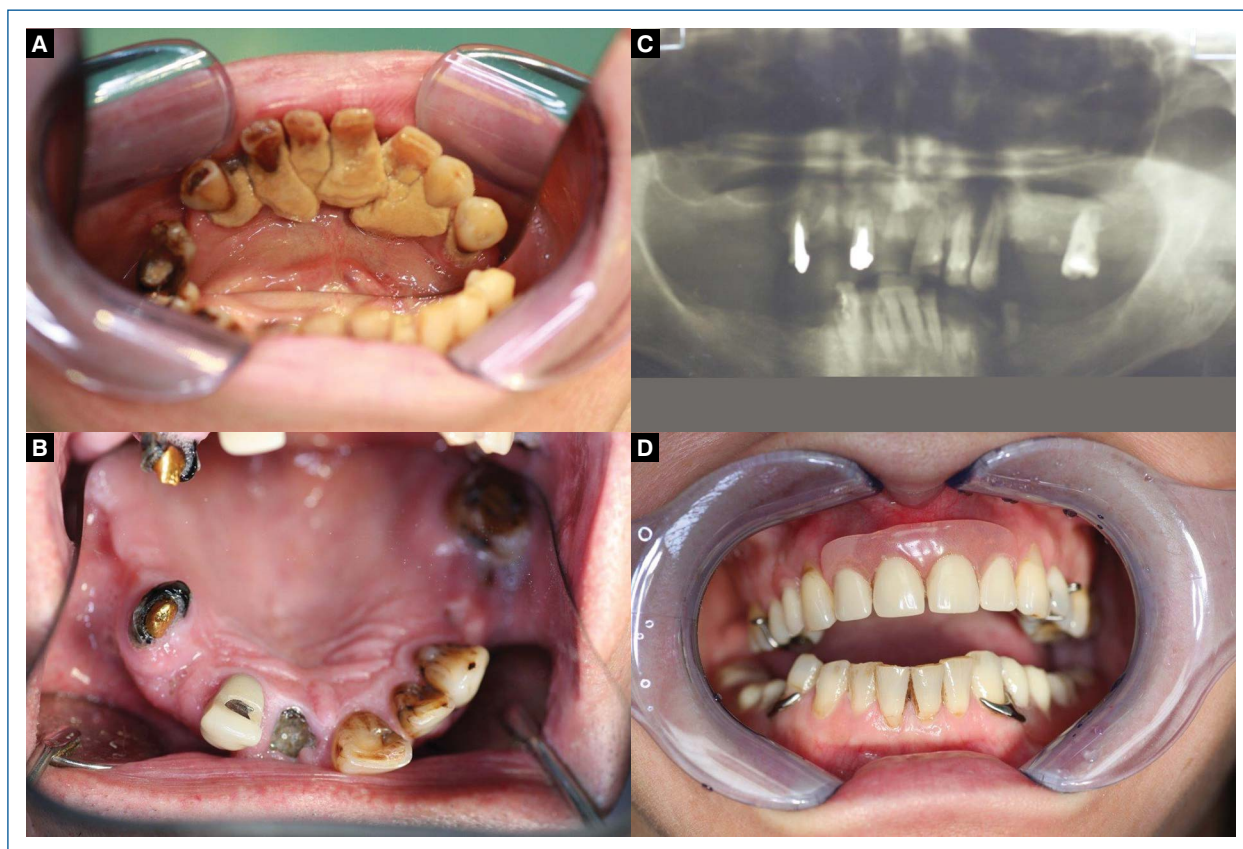
Podsumowując, mikrobiota jamy ustnej bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego. Ponadto skład mikrobioty jamy ustnej i ciśnienie tętnicze są ze sobą skorelowane.

ZAPALENIE PRZYŻĘBIA

Zapalenie przyzębia jest przewlekłą, wieloczynnikową chorobą zapalną, wywołaną dysbiozą mikrobioty jamy ustnej, powodującą postępujące

niszczenie tkanek otaczających zęby i w konsekwencji ich utratę (ryc. 2) [12].

W jamie ustnej stwierdzono ponad 500 gatunków mikroorganizmów, w tym bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki. Nie wszystkie obecne w jamie ustnej bakterie są chorobotwórcze, a większość z nich, w warunkach zdrowia, to saprofity. Zapalenie przyzębia jest związane z mieszaną mikrobiotą, z ewidentną przewagą bakterii beztlenowych i mikroaerofilnych. Bakterie wywołujące zapalenie przyzębia to między innymi: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (*Bacteroides forsythus*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus sanguis*, *Fusobacterium nucleatum* itp. [12]. W jamie ustnej, gdy dochodzi do zaniedbań higienicznych, bakterie kolonizują



Rycina 2. Zdjęcia przedstawiające zmiany w obrębie jamy ustnej u chorych z zapaleniem przyzębia: ubytki w uzębieniu (A, B i C — pantomogram), złogi kamienia nazębnego (A) i stan po leczeniu periodontologicznym (D)

przyszyjkowe obszary koron zębów, tworząc biofilm bakteryjny wraz z płytką nazębną, z którego po mineralizacji powstaje kamień nazębny często zauważalny od strony językowej przednich zębów żuchwy. Biofilm ten stanowi dla bakterii specyficzną niszę ekologiczną, chroniącą je przed działaniem antyseptyków i antybiotyków. Do czynników ryzyka zapalenia przyzębia należą: zła higiena jamy ustnej, płeć męska, podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, predyspozycje genetyczne i osłabienie układu immunologicznego [12]. W tym miejscu warto przytoczyć wyniki interesującego badania przekrojowego przeprowadzonego przez Coelho i wsp. [13], w którym oceniano wpływ nadmiernego stresu na występowanie zapalenia przyzębia. Badaniem objęto 621 osób, spośród których 48,47% zaklasyfikowano jako obciążone stresem (wg *Perceived Stress Scale*). Wykazano, że w zależności od nasilenia stresu, po uwzględnieniu takich czynników, jak wiek, płeć, wykształcenie, palenie papierosów, choroby płuc oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), ryzyko zapalenia przyzębia uległo zwiększeniu o 15–36% (PR [*prevalence ratio*; wskaźnik rozpowszechnienia] = 1,15; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,01–1,31 i PR = 1,36; 95% CI: 1,01–1,83) w porównaniu z osobami nieobciążonymi nadmiernym stresem. Dlatego też częste sytuacje stresowe mogą zwiększać ryzyko zapalenia przyzębia [13].

Etiopatogenezę zapalenia przyzębia przedstawiono na rycinie 3.

Szacuje się, że zapalenie przyzębia występuje u ponad 50% światowej populacji [14–16]. Częstość jego występowania jest różna i, zależnie od wieku badanej populacji, wynosi od około 30% wśród osób w wieku

30–44 lat do około 60% wśród seniorów w wieku co najmniej 65 lat [17]. Ciężkie postaci zapalenia przyzębia występuje u około 11% światowej populacji [13, 14].

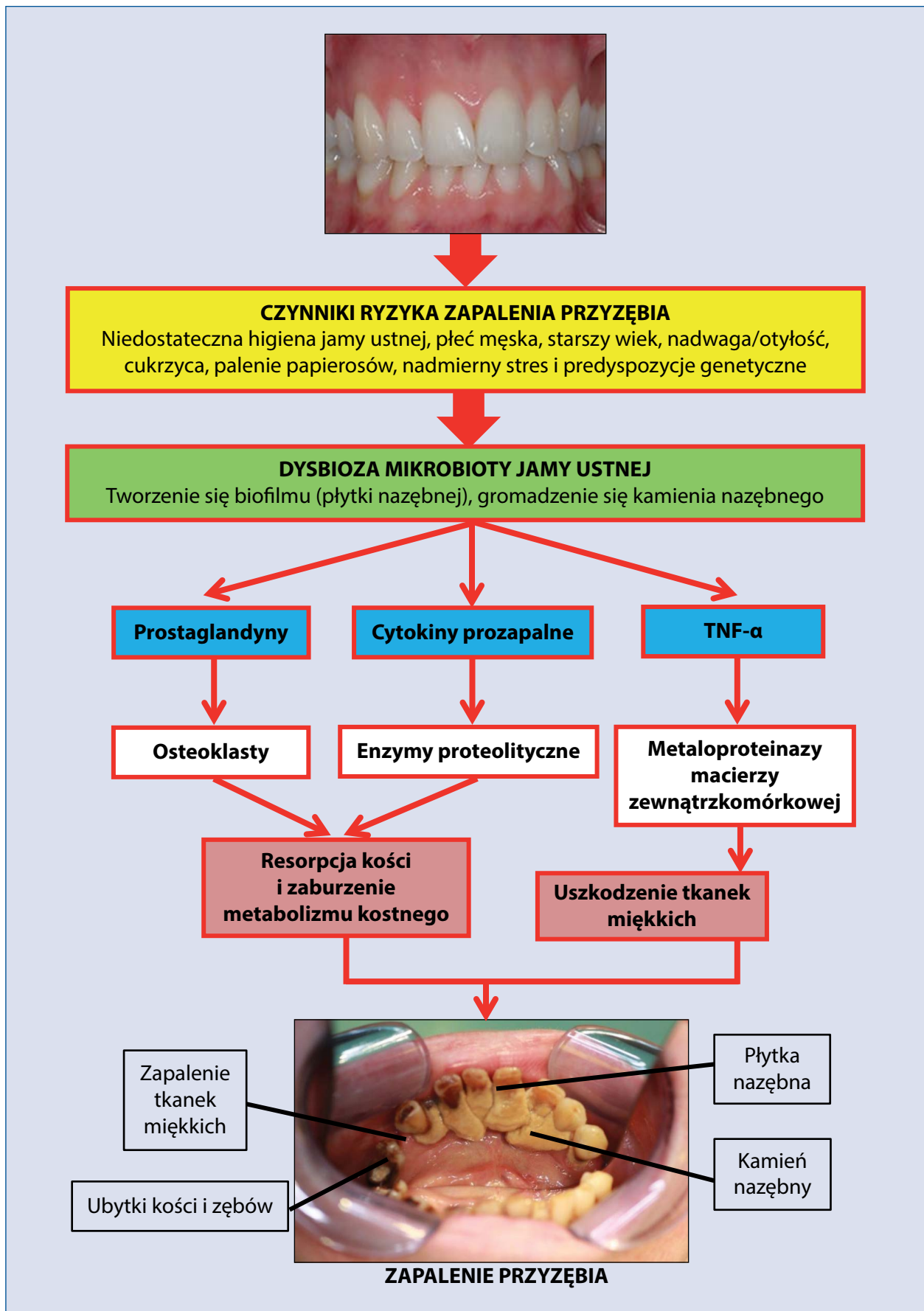
Choroba ta częściej dotyczy mężczyzn, u których szczyt zapadalności występuje zazwyczaj około 60. roku życia [13, 14].

Zapalenie przyzębia u osoby, która na przykład pali papierosy, prawdopodobnie zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, w wyniku czego może być uznane za modyfikowalny nieklasyczny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [18, 19]. Nadciśnienie tętnicze i zapalenie przyzębia często współistnieją, zwłaszcza u osób starszych, mężczyzn, palących tytoń, chorych z nadwagą/otyłością, chorych na cukrzycę, osób o niskim statusie socjoekonomicznym oraz osób słabo wykształconych [7].

ZWIĄZEK MIĘDZY ZAPALENIEM PRZYŻĘBIA A CIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Wpływ bakterii płytki nazębnej zlokalizowanych poddziąsłowo wokół posiadanych zębów na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze oceniali Desvarieux i wsp. [20] w badaniu obserwacyjnym obejmującym 653 osób bez udaru mózgu i zawału serca w wywiadzie. Od badanych pobrano 4533 próbki płytki poddziąsłowej (średnio po 7 od każdego chorego), a następnie techniką hybrydyzacji DNA-DNA przeanalizowano pod względem występowania bakterii. Wszystkie analizy dostosowano do wieku, rasy, pochodzenia etnicznego, płci, wykształcenia, BMI, palenia tytoniu, obecności cukrzycy, stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-densi-*

ty lipoprotein) w surowicy. Wykazano, że skurczowe ciśnienie tętnicze było tym wyższe, im większe było obciążenie płytki poddziąsłowej bakteriami — od 136 mm Hg do 138 mm Hg i 143 mm Hg odpowiednio w 1., 2. i 3. tercylu ($p = 0,0004$). Rozkurczowe ciśnienie tętnicze również uległo zwiększeniu i wynosiło 77 mm Hg, 79 mm Hg i 81 mm Hg odpowiednio w 1., 2. i 3. tercylu obciążenia bakteriami płytki poddziąsłowej ($p < 0,0001$). Konkludując, stwierdzono bezpośrednią dodatnią zależność między obciążeniem płytki poddziąsłowej bakteriami a skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym oraz występowaniem nadciśnienia tętniczego [20]. W badaniu przeprowadzonym przez Inoue i wsp. [21], obejmującym 364 osób (w wieku $39,8 \pm 11,1$ roku), oceniano wpływ zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze. Wykazano, że chorzy z zapaleniem przyzębia charakteryzowali się zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym zarówno na początku badania (odpowiednio $128 \pm 2,1$ mm Hg *vs.* $120,8 \pm 0,8$ mm Hg; $p < 0,001$ i $76 \pm 1,5$ mm Hg *vs.* $71,2 \pm 0,6$ mm Hg; $p = 0,003$), jak i po rocznej obserwacji (odpowiednio $129,2 \pm 2,3$ mm Hg *vs.* $123,0 \pm 0,8$ mm Hg; $p = 0,011$ i $80,5 \pm 1,7$ mm Hg *vs.* $75,4 \pm 0,7$ mm Hg; $p = 0,004$) [21]. W badaniu przeprowadzonym przez Arowojolu i wsp. [22], którym objęto 100 osób (w wieku $51,0 \pm 13,6$ roku), również stwierdzono istotny związek między zapaleniem przyzębia a zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (odpowiednio $p < 0,000$ i $p < 0,010$). Podobne wyniki uzyskali Pietropaoli i wsp. [23] w badaniu obejmującym dane 7928 dorosłych osób z NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*). W badaniu tym oceniano



Rycina 3. Etiopatogeneza zapalenia przyzębia (opracowano na podstawie [6, 12]); TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa

skład mikrobioty przyzębia poprzez oznaczenie przeciwciał przeciwko 21 patogenom jamy ustnej. Trzy spośród ocenianych patogenów (*C. rectus*, *V. parvula* i *P. melaninogenica*) zidentyfikowano jako bardziej związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (HOP, *hypertension-associated oral pathogens*), pozostałe natomiast jako niezwiązane z tym ryzykiem (NHOP, *non-hypertension-associated oral pathogens*). Występowanie przeciwciał HOP wiązało się ze wzrostem wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o odpowiednio 3 mm Hg i 2 mm Hg oraz z 10–13-procentowym ryzykiem występowania wysokiego, niekontrolowanego ciśnienia tętniczego. Ponadto występowanie tych przeciwciał wiązało się z bardziej aktywną chorobą przyzębia i większymi zmianami parametrów klinicznych zapalenia przyzębia. Najsilniejszy związek z ciśnieniem tętniczym wykazywało występowanie przeciwciał przeciwko *C. rectus*. Badacze doszli do wniosku, że istnieje zależność między występowaniem konkretnych patogenów przyzębia a ciśnieniem tętniczym [23].

Warto podkreślić, że obecność zapalenia przyzębia wiąże się nie tylko z występowaniem wyższego ciśnienia tętniczego w tętnicach obwodowych. W badaniu Franka i wsp. [24], w którym wzięło udział 99 chorych z zaawansowanym zapaleniem przyzębia ($n = 50$) i z umiarkowanym zapaleniem przyzębia ($n = 49$), oceniono różnice pod względem centralnego ciśnienia tętniczego. Wykazano, że zaawansowane zapalenie przyzębia wiązało się istotnie ze zwiększeniem centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (124 ± 17 mm Hg *vs.* 116 ± 15 mm Hg; $p < 0,05$) [24].

Najnowsza metaanaliza Aguilera i wsp. [19] obejmująca 40 badań dotyczyła między innymi wpływu zapale-

nia przyzębia na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Dowiedziano, że chorzy z zapaleniem przyzębia, w porównaniu z osobami zdrowymi, charakteryzowali się zwiększeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o odpowiednio 4,49 mm Hg (95% CI: 2,88–6,11 mm Hg; $p < 0,00001$) i 2,03 mm Hg (95% CI: 1,25–2,81 mm Hg; $p < 0,00001$) [19]. W badaniach obserwacyjnych wykazano zatem dodatnią korelację między zapaleniem przyzębia a zwiększonym ciśnieniem tętniczym.

ZWIĄZEK MIĘDZY ZAPALENIEM PRZYŻĘBIA A RYZYKIEM NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego był przedmiotem wielu badań obserwacyjnych. Oceniano go na przykład w metaanalizie 16 badań przeprowadzonej przez Martin-Cabezas i wsp. [25]. Udowodniono, że umiarkowane zapalenie przyzębia jest związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego wyższym o 50% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,50; 95% CI: 1,27–1,78), a ciężkiego zapalenia przyzębia — wyższym o 64% (OR = 1,64; 95% CI: 1,23–2,19). Autorzy metaanalizy wskazują, że obecność wspólnych czynników ryzyka zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego utrudnia dokładniejszą analizę tego zagadnienia. Po uwzględnieniu najważniejszych wspólnych czynników ryzyka, takich jak wiek i płeć, ujawniono, że ryzyko nadciśnienia tętniczego u osób z zapaleniem przyzębia było wyższe o 16% (OR = 1,16; 95% CI: 1,07–1,26). Występowanie choroby przyzębia, zwłaszcza o ciężkim nasileniu, wiąże się zatem ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego [25]. Zhao i wsp. [26] w retrospektywnym badaniu przekrojowym oceniali

wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego w populacji chińskiej. Badaniem objęto 3952 osób w wieku 30–69 lat, w tym 2761 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Po uwzględnieniu czynników zakłócających wykazano, że ryzyko nadciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia uległo zwiększeniu o 27–81% w porównaniu z osobami zdrowymi. Analiza podgrup wykazała, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego było najwyższe u chorych z zapaleniem przyzębia w wieku do 40 lat (OR = 1,694; 95% CI: 1,196–2,398, z BMI > 25 kg/m²; OR = 1,395; 95% CI: 1,104–1,763), ze zwiększonym stężeniem LDL w osoczu (OR = 1,582; 95% CI: 1,185–2,112) oraz ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego w osoczu (OR = 1,783; 95% CI: 0,298–10,671). Stwierdzono więc, że zapalenie przyzębia jest istotnie i dodatnio skorelowane ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego w populacji chińskiej [26]. W innym badaniu, tym razem z udziałem reprezentatywnej grupy Portugalczyków, Machado i wsp. [27] także oceniali wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego. Badaniem objęto 1057 osób w wieku $60,9 \pm 16,3$ roku, spośród których 532 przyjmowało leki przeciwnadciśnieniowe, a stopień zaawansowania zapalenia przyzębia oceniano na podstawie utraty przyczepu łącznotkankowego (CAL, *clinical attachment loss*), stanowiącego faktyczny miernik choroby przyzębia. Udowodniono, że ryzyko nadciśnienia tętniczego w zależności od nasilenia zapalenia przyzębia (I, II i III stopień) wynosiło 1,72 (95% CI: 1,10–2,57) w I stopniu, 2,60 (95% CI: 1,82–3,72) w II stopniu oraz 2,20 (95% CI: 1,57–3,08) w III stopniu. Wszystkie korelacje były istotne statystycznie, nawet po uwzględnieniu

wpływu wieku, BMI i palenia tytoniu. Warto jednak podkreślić, że po skorygowaniu analizy o wiek otrzymane zależności traciły istotność statystyczną. Analiza podgrupy osób, które nie przyjmowały leków przeciwnadciśnieniowych, wykazała istotny statystycznie związek umiarkowanego zapalenia przyzębia (II stopień) z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (OR = 2,60; 95% CI: 1,61–4,21), ale po uwzględnieniu wieku zależność ta straciła istotność statystyczną. Na tej podstawie stwierdzono, że chorzy z zapaleniem przyzębia charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, ale wiek ma istotny wpływ na tę zależność [27]. Inne badanie przekrojowe dotyczyło wpływu zapalenia przyzębia na ryzyko wystąpienia stanu przednadciśnieniowego i nadciśnienia tętniczego u japońskich studentów. Badanie dotyczyło 2588 studentów, którzy przed rozpoczęciem studiów i przed ich ukończeniem (po 3 latach) poddali się badaniom lekarskim. Stwierdzono istotny związek między występowaniem zapalenia przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego (OR = 2,74; 95% CI: 1,19–6,29; $p = 0,02$). Nie wykazano jednak związku między zapaleniem przyzębia a ryzykiem stanu przednadciśnieniowego (OR = 0,93; 95% CI: 0,51–1,70; $p = 0,82$). W podsumowaniu stwierdzono, że występowanie zapalenia przyzębia wiązało się ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego u młodych osób [28].

W celu dokładniejszego określenia związku między zapaleniem przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego Aguilera i wsp. [19] w 2020 roku przeprowadzili cytowaną wcześniej metaanalizę. Wykazano istotny statystycznie wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko wystąpienia nadciś-

nienia tętniczego. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększało się o 22–49% zależnie od ciężkości zapalenia przyzębia (umiarkowane do ciężkiego: OR = 1,22; 95% CI: 1,10–1,35 i ciężkie: OR = 1,49; 95% CI: 1,09–2,05). Badacze podsumowali, że zapalenie przyzębia może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego [19].

Celem niedawno przeprowadzonego przez Pietropaoli i wsp. [29] badania, obejmującego 8614 osób w wieku ponad 30 lat (uczestnicy badania NHANES III), była ocena związku między powierzchnią dotkniętą zapaleniem przyzębia (PISA, *periodontal inflamed surface area*) i krwawieniem podczas sondowania (BoP, *bleeding on probing*) a ryzykiem nadciśnienia tętniczego, przy czym PISA traktowano zarówno jako zmienną ciągłą (mm^2), jak i kategorię (tercyle z odcięciami przy 0, < 37,6 i $\geq 37,6 \text{ mm}^2$). Według tercylu PISA badanych zidentyfikowano jako osoby „bez zapalenia przyzębia” (PISA = 0 mm^2), „z umiarkowanym zapaleniem przyzębia” (0 < PISA < 37,6 mm^2) i „z ciężkim zapaleniem przyzębia” (PISA $\geq 37,6 \text{ mm}^2$). W porównaniu z brakiem zapalenia przyzębia duża PISA i ciężkie BoP były związane z większym o 43% ($p < 0,001$) i 32% ($p = 0,006$) prawdopodobieństwem wysokiego, niekontrolowanego ciśnienia tętniczego ($\geq 130/80 \text{ mm Hg}$) i zwiększonego o około 4 mm Hg ($p < 0,001$) i 5 mm Hg ($p < 0,001$) skurczowego ciśnienia tętniczego. W badaniu tym wykazano istotny związek między zapaleniem przyzębia a ryzykiem nadciśnienia tętniczego [29].

W tym miejscu warto wspomnieć o wynikach badania Taguchi i wsp. [30], którzy oceniali wpływ braków w uzębieniu na ryzyko nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

Badaniem objęto 67 kobiet po menopauzie z brakami w uzębieniu i 31 kobiet z prawidłowym uzębieniem. Wykazano, że braki w uzębieniu wiązały się ze zwiększonym skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym ($129,1 \pm 2,3 \text{ mm Hg}$ vs. $121,6 \pm 2,9 \text{ mm Hg}$ i $78,9 \pm 1,5 \text{ mm Hg}$ vs. $73,1 \pm 1,7 \text{ mm Hg}$). Nadciśnienie tętnicze występowało częściej u kobiet z brakami w uzębieniu (35,8% vs. 12,9%). Iloraz szans wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet z brakami w uzębieniu po uwzględnieniu otyłości, hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii wynosił 3,59 (95% CI: 1,10–11,7). Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze może być ważnym czynnikiem łączącym utratę zębów i zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u kobiet po menopauzie [30]. Z jednej strony wyniki te potwierdzono w badaniu Dar-Odeh i wsp. [31], które dotyczyło 1768 kobiet w wieku 18–55 lat. Wykazano w nim, że braki w uzębieniu były istotnie związane z ryzykiem nadciśnienia tętniczego ($p = 0,005$). Co interesujące, nie stwierdzono związku między liczbą zębów objętych próchnicą a ryzykiem nadciśnienia tętniczego [31]. Z drugiej strony w badaniu Darnauda i wsp. [32], obejmującym 102 330 osób, w podgrupie w wieku co najmniej 65 lat nie stwierdzono istotnego związku między brakami w uzębieniu, obecnością płytki nazębnej, obecnością kamienia nazębnego lub występowaniem zapalenia dziąseł a ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Natomiast wśród osób poniżej 65. roku życia stwierdzono zależność między brakami w uzębieniu (utrata > 10 zębów), dużą ilością płytki nazębnej, dużą ilością kamienia nazębnego i zapaleniem dziąseł a ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Ryzyko to

wynosiło odpowiednio 1,17 (95% CI: 1,04–1,31), 1,90 (95% CI: 1,55–2,33), 1,18 (95% CI: 1,07–1,29) i 1,56 (95% CI: 1,35–1,80). Stwierdzono zatem, że osoby poniżej 65. roku życia są bardziej narażone na rozwój nadciśnienia tętniczego w przypadku niedostatecznej higieny jamy ustnej [32].

Konkludując, w badaniach obserwacyjnych wykazano dodatnią korelację między zapaleniem przyzębia a zwiększonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego. Czynnikiem modulującym tę zależność są stopień zaawansowania zapalenia przyzębia oraz wiek badanych. Ponadto utrata zębów, płytka nazębna, kamień nazębny i zapalenie dziąseł znacznie zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego.

ZWIĄZEK MIĘDZY ZAPALENIEM PRZYŻĘBIA A KONTROLĄ CIŚNIENIA TĘTNICZEGO U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Pietropaoli i wsp. [33] oceniali wpływ zapalenia przyzębia na kontrolę ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu wzięło udział 11 753 dorosłych w wieku co najmniej 30 lat z nadciśnieniem tętniczym i z zapaleniem przyzębia lub bez tego schorzenia. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między występowaniem zapalenia przyzębia a zwiększonym skurczowym ciśnieniem tętniczym (133,18 mm Hg *vs.* 130,12 mm Hg; $p < 0,001$). Ponadto zapalenie przyzębia wiązało się z wyższym o około 20% ryzykiem niepowodzenia leczenia przeciwnadciśnieniowego. Autorzy wnioskują, że występowanie zapalenia przyzębia istotnie pogarsza kontrolę ciśnienia tętniczego i skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [33].

ZWIĄZEK MIĘDZY LECZENIEM ZAPALENIA PRZYŻĘBIA A CIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań, istotny wydaje się wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze i kontrolę leczenia nadciśnienia tętniczego. Do tej pory przeprowadzono kilkanaście badań interwencyjnych z udziałem różnych grup chorych z zapaleniem przyzębia (tab. 1) [19, 34–47].

Z jednej strony wyniki badań interwencyjnych [19, 34–47] dotyczących wpływu leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze były niespójne. W dziewięciu badaniach nie wykazano takiego wpływu. Z drugiej strony, w pięciu badaniach klinicznych ujawniono przeciwnadciśnieniowy efekt u chorych leczonych z zapalenia przyzębia. Efekt ten był zróżnicowany i sięgał nawet 12 mm Hg i 10 mm Hg, odpowiednio dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że sposób pomiaru ciśnienia tętniczego miał znaczenie w ocenie skuteczności leczenia zapalenia przyzębia w zakresie działania przeciwnadciśnieniowego. W badaniach, w których dokonywano pomiarów metodą 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), wykazano największe obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Obserwowane różnice w obniżeniu ciśnienia u chorych po leczeniu zapalenia przyzębia mogą również wynikać z predyspozycji genetycznych. W badaniu Cześnikiewicz-Guzik i wsp. [47] wykazano, że polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) w loci LOC107984137 (rs729876), MTND1P5 (rs16870060), DEFA1A3 (rs2738058) i SIGLEC5 (rs4284742) wiązały się z zapaleniem

przyzębia i równocześnie z zwiększonym ciśnieniem tętniczym [47].

W kwietniu 2021 roku została opublikowana metaanaliza autorstwa Shrama i wsp. [48] dotycząca 8 randomizowanych badań klinicznych, w której dokonano próby podsumowania wiedzy na temat wpływu leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze u zdrowych osób oraz u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym. Porównywano intensywne leczenie periodontologiczne z leczeniem konwencjonalnym. Wyniki tej metaanalizy przedstawiono na rycinie 4.

W metaanalizie tej wykazano, że intensywne leczenie periodontologiczne znamienne zmniejszało skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym. U osób zdrowych leczonych periodontologicznie nie obserwowano istotnego wpływu takiej interwencji na ciśnienie tętnicze [48].

Biorąc pod uwagę wyniki badań interwencyjnych i metaanalizy, wydaje się, że leczenie zapalenia przyzębia może być ważną metodą prewencji nadciśnienia tętniczego i zwiększenia efektywności jego terapii [19, 34–48].

JAK MOŻNA WYTŁUMACZYĆ ZWIĄZEK PATOFIZJOLOGICZNY MIĘDZY ZAPALENIEM PRZYŻĘBIA A NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM?

Patogeneza nadciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia jest złożona i zapewne, jak się wydaje, nie do końca poznana, dlatego niektórzy autorzy sugerują określenie „nadciśnienie zębowe” (*dental hypertension*), aby podkreślić wagę i odrębność tego problemu klinicznego [49–52]. Przypuszczalnie głównymi patomechanizmami

Tabela 1. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Seinost i wsp., 2005 [34]	Nie RCT	N = 61: 30 chorych z ciężkim zapaleniem przyzębia 31 zdrowych osób jako grupa kontrolna	Leczenie niechirurgiczne (2 sesje) oraz antybiotykoterapia przez 7 dni	3 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
D'Aluoto i wsp., 2006 [35]	RCT	40 osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia: 20 osób poddanych SPT 20 osób poddanych IPT	Grupa poddana SPT: leczenie niechirurgiczne (1 sesja) Grupa poddana IPT: leczenie niechirurgiczne (1 sesja) i minocyklina stosowana miejscowo	1, 2, 6 mies.	Przebiegowe obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego w grupie poddanej IPT Brak wpływu na rozkurczowe ciśnienie tętnicze
Tonetti i wsp., 2007 [36]	RCT	120 chorych z ciężkim zapaleniem przyzębia: 59 osób poddanych interwencji 61 jako grupa kontrolna	Grupa poddana interwencji: OHI, jednorazowa sesja leczenia niechirurgicznego + minocyklina stosowana miejscowo oraz ekstrakcja chorych zębów Grupa kontrolna: OHI, jednorazowa sesja skalingu i polerowania naddziąsłowego	Dni: 1., 7., 30., 60., 180.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze po 6 mies. obserwacji
Higashi i wsp., 2008 [37]	RCT	Protokół 1.: n = 52: 32 chorych z zapaleniem przyzębia losowo przydzielonych do leczenia przyzębia (16) lub niepoddania interwencji (16) 20 zdrowych osób jako grupa kontrolna Protokół 2.: n = 64: 26 chorych z zapaleniem przyzębia losowo przydzielonych do leczenia przyzębia (17) lub niepoddania interwencji (9) 38 zdrowych osób jako grupa kontrolna	Protokoły 1 i 2: • grupa poddana terapii przyzębia: OHI, leczenie niechirurgiczne i 4–7-dniowa antybiotykoterapia ogólnoustrojowa oraz płyn do płukania jamy ustnej przez 24 tyg. • grupa kontrolna i nieobjęta interwencją nie były poddane leczeniu periodontologicznemu	Protokoły 1. i 2.: 24 tyg.	Nieistotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego
Higashi i wsp., 2009 [38]	RCT	Wśród badanych byli chorzy z nadciśnieniem tętniczym N = 101 pacjentów z chorobą wieńcową: 48 chorych z przewlekłym zapaleniem przyzębia 53 chorych bez zapalenia przyzębia jako grupa kontrolna	Chorzy z zapaleniem przyzębia losowo przydzieleni do leczenia przyzębia, czyli leczenia niechirurgicznego i 4–7 dni antybiotykoterapii oraz stosowania płynu do płukania jamy ustnej przez 24 tyg. (24) lub niepoddani interwencji (24) Grupa kontrolna niepoddana leczeniu zapalenia przyzębia Obie grupy: dotętniczy wlew acetylocholin i nitroprusydku sodu przed leczeniem przyzębia u 48 chorych z zapaleniem przyzębia i 53 chorych z grupy kontrolnej oraz u 24 chorych leczonych z zapaleniem przyzębia i 24 chorych nieleczonych przed i po 24 tygodniach obserwacji	24 tyg.	Nieistotne statystycznie zmniejszenie ciśnienia tętniczego



Tabela 1. cd. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

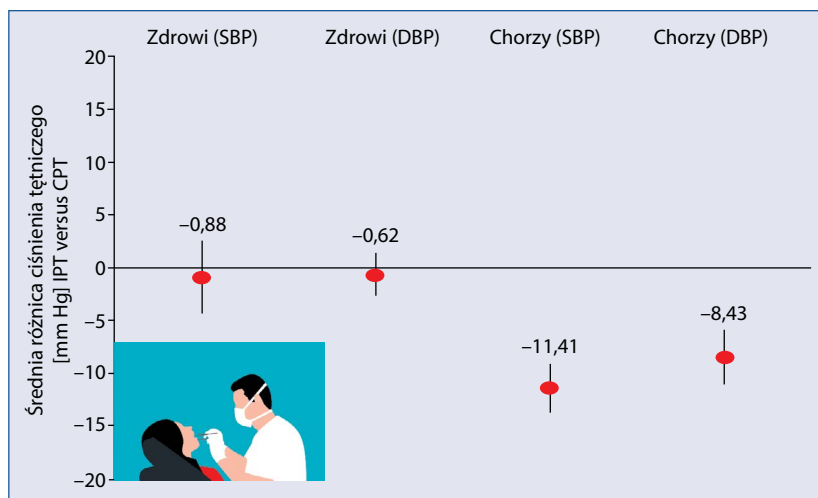
Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Taylor i wsp., 2010 [39]	RCT	N = 125 chorych z zapaleniem przyzębia: • 61 chorych poddanych interwencji • 64 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: OHI, ekstrakcje nienadających się do leczenia zębów, leczenie niechirurgiczne Grupa kontrolna: ekstrakcje nienadających się do leczenia zębów w celu złagodzenia bólu, brak leczenia zapalenia przyzębia	3 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze (informacje uzyskane przez Aguilera E. i wsp. 2020)
Graziani i wsp., 2010 [40]	Nie RCT	N = 14 chorych z ciężkim przewlekłym zapaleniem przyzębia Tylko grupa poddana interwencji	OHI, skaling i wygładzenie bocznych powierzchni zębów podczas 2 wizyt, operacja płytowa Widmana 180 dni po zakończeniu leczenia niechirurgicznego	Dni: 1., 7., 30., 90., 180., 181., 187., 200., 201., 207., 270.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
López i wsp., 2012 [41]	RCT	N = 165 chorych z zapaleniem przyzębia i zespołem metabolicznym: • 82 chorych poddanych interwencji • 83 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: kontrola płytki nazębnej, leczenie niechirurgiczne oraz stosowanie amoksyliny i metronidazolu Grupa kontrolna: instrukcje dotyczące kontroli płytki nazębnej, skaling naddziąsłowy i stosowanie dwóch substancji placebo	12 mies.	Brak wpływu na ciśnienie tętnicze
Vidal i wsp., 2013 [42]	Nie RCT	N = 26 chorych z przewlekłym zapaleniem przyzębia i opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym. Tylko grupa poddana interwencji	OHI, leczenie niechirurgiczne Ciśnienie tętnicze oceniane za pomocą ABPM	6 mies.	Statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 12,5 mm Hg i 10 mm Hg
Hada i wsp., 2015 [43]	RCT	N = 70 osób z chorobą wieńcową i zapaleniem przyzębia: • 35 chorych poddanych interwencji • 35 chorych z grupy kontrolnej	Grupa poddana interwencji: leczenie niechirurgiczne przyzębia w formie skalingu i wygładzenie bocznych powierzchni zębów Grupa kontrolna: brak leczenia	1, 3, 6 mies.	Zaobserwowano wysoce istotne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze: • na początku: 130,80 ± 22,58 mm Hg i 82,24 ± 11,68 mm Hg • po 6 mies.: 123,70 ± 15,72 mm Hg i 80,07 ± 9,12 mm Hg
Houcken i wsp., 2016 [44]	Badanie pilotażowe	N = 45 chorych z zapaleniem przyzębia Tylko grupa poddana interwencji	OHI + leczenie niechirurgiczne w 2 sesjach Ogólnoustrojowa antybiotykoterapia (połączenie amoksyliny 375 mg 3 x/d. i metronidazolu 500 mg 3 x/d. przez 7 dni) wspomagająca skaling i wygładzenie bocznych powierzchni zębów w usowo przydzielonych 20 chorych	6 mies.	Statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego (z 119,8 ± 14,6 mm Hg do 116,9 ± 15,1 mm Hg; p = 0,04). Zmniejszenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego (z 74,9 ± 11,8 mm Hg do 73,1 ± 10,6 mm Hg; p = 0,05)



Tabela 1. cd. Badania interwencyjne oceniające wpływ leczenia zapalenia przyzębia na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [34–47])

Autor, rok	Rodzaj badania	Charakterystyka badanej grupy	Zastosowana interwencja	Okres obserwacji	Wpływ zastosowanej interwencji na ciśnienie tętnicze
Zhou i wsp., 2017 [45]	RCT	N = 95 chorych z zapaleniem przyzębia i stanem przednadciśnieniowym: <ul style="list-style-type: none"> • 48 chorych poddanych interwencji • 47 chorych jako grupa kontrolna 	Grupa poddana interwencji: maść z chlorodorkiem minocykliny (raz/tydz. przez 4 tyg.) miejscowo, OHI i leczenie niechirurgiczne. Dodatkowo ekstrakcja zębów niedających się wyleczyć Grupa kontrolna: tylko skaling naddziąstłowy ultradźwiękami i polerowanie na początku badania	6 mies.	Istotne zmniejszenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie poddanej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną: (skurczowe/rozkurczowe: 12,57 mm Hg/9,65 mm Hg, 95-proc. CI: 10,45–14,69 mm Hg i 7,06–12,24 mm Hg; $p < 0,05$)
D'Aluto i wsp., 2018 [46]	RCT	N = 264 chorych z umiarkowanie ciężkim zapaleniem przyzębia i co najmniej 15 zębami oraz cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • 133 chorych poddanych IPT • 131 z grupy kontrolnej 	Grupa leczona intensywnie: wstępna jednorazowa sesja zluszczenia powierzchni korzeni całej jamy ustnej 2 mies. po poddaniu chorych (punktacja płytki nazębnej $\leq 20\%$ i co najmniej jednym PPD ≥ 6 mm) leczeniu chirurgicznemu przyzębia, a następnie powtarzany co 3 mies. skaling Grupa kontrolna: oczyszczenie i wypolerowanie części zębów, widocznych nad dziąslami w tych samych punktach czasowych, co grupa leczona intensywnie (po wizycie początkowej oraz po 2, 6, 9 i 12 mies. po zakończeniu 1. sesji leczenia przyzębia)	12 mies.	Zmiana ciśnienia tętniczego nie różniła się istotnie statystycznie między grupami
Cześniakiewicz-Guzik i wsp., 2019 [47]	RCT	N = 101 chorych z nadciśnieniem tętniczym i zapaleniem przyzębia: <ul style="list-style-type: none"> • 50 chorych poddanych leczeniu intensywnemu • 51 chorych z grupy kontrolnej 	Grupa leczona intensywnie: skaling pod- i naddziąstłowy/chlorheksydyna Grupa kontrolna: skaling naddziąstłowy Ciśnienie tętnicze oceniane za pomocą ABPM	2 miesiące	Statystycznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego: <ul style="list-style-type: none"> • skurczowego: $-11,1$ mm Hg (95% CI: $6,5$–$15,8$ mm Hg) po 2 miesiącach intensywnej terapii ($p < 0,01$) • rozkurczowego: $-8,3$ mm Hg (95% CI: $4,0$–$12,6$ mm Hg) po 2 miesiącach intensywnej terapii ($p < 0,01$)

RCT (randomized controlled trial) — randomizowane i kontrolowane badanie kliniczne; SPT (standard periodontal therapy) — standardowe leczenie periodontologiczne; IPT (intensive periodontal therapy) — intensywne leczenie periodontologiczne; OHI (oral hygiene instructions) — edukacja w zakresie utrzymywania higieny jamy ustnej; ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) — 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego; CI (confidence interval) — przedział ufności; PPD (probing pocket depth) — głębokość kieszonki przyzębnej/dziąstłowej



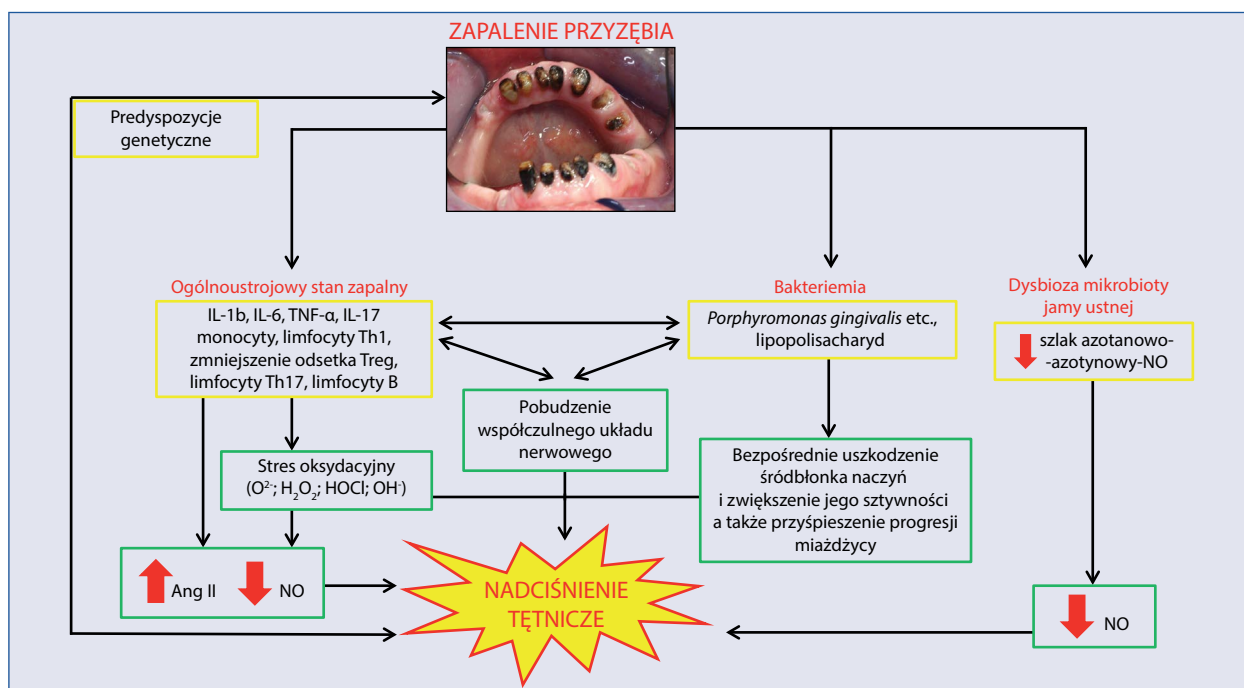
Rycina 4. Wpływ leczenia zapalenia przyzębia (intensywne vs. konwencjonalne) na ciśnienie tętnicze (opracowano na podstawie [48]); IPT (*intensive periodontal therapy*) — intensywne leczenie periodontologiczne; CPT (*conventional periodontal therapy*) — konwencjonalne leczenie periodontologiczne; SBP (*systemic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

odpowiedzialnymi za zwiększenie ciśnienia tętniczego u chorych z zapaleniem przyzębia są ogólnoustrojowy proces zapalny i wtórne do niego uszkodzenie śródbłonna naczyń [49–52]. Jak wskazali Del Pinto i wsp.

[7], szacunkowa powierzchnia przyzębia jest równa powierzchni dłoni. Oddziaływanie miejscowego zapalenia o tak dużym nasileniu występującego podczas uogólnionego zapalenia przyzębia może się w istotny sposób

przyczynić do powstania zapalenia ogólnoustrojowego [7]. Patogenezę nadciśnienia tętniczego w zapaleniu przyzębia przedstawiono na rycinie 5 [6, 14, 43–46, 53, 54].

Zapalenie przyzębia jest przyczyną ogólnoustrojowego procesu zapalnego, w którym pośredniczą między innymi białko C-reaktywne, interleukina 1b (IL-1b, *interleukin 1b*), interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) [55]. Czynniki te mogą bezpośrednio wpływać na śródbłonek naczyń, prowadząc do upośledzenia jego funkcji naczyniorozkurczowej poprzez zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu [19]. Wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia poprawia funkcję śródbłonna naczyniowego zarówno u osób ze współistniejącymi chorobami, takimi jak cukrzyca, jak i u osób bez chorób współistniejących [36–46]. Co interesujące, stwierdzono rów-



Rycina 5. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia (opracowano na podstawie [6, 14, 43–46, 53, 54]; IL-1b (*interleukin 1b*) — interleukina 1b; IL-6 (*interleukin 6*) — interleukina 6; TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa, IL-17 (*interleukin 17*) — interleukina 17; Treg — limfocyty T regulatorowe; Ang II — angiotensyna II; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu

niez, że odpowiedź immunologiczna na powszechny patogen przyzębia — *Porphyromonas gingivalis* — prowadzi bezpośrednio do zwiększenia ciśnienia tętniczego, zapalenia naczyń i upośledzenia funkcji śródbłonka naczyń [47]. Innym niebezpieczeństwem jest zwiększenie aktywności chemotaktycznej limfocytów T, limfocytów B i monocytów, prowadzące do dysfunkcji naczyń, nasilonej progresji miażdżycy i zwiększonego ciśnienia tętniczego [56, 57]. W badaniach z ostatnich lat wykazano istotną rolę limfocytów T w rozwoju nadciśnienia tętniczego [58–61]. W szczególności, pod wpływem bodźców pronadciśnieniowych, aktywowane limfocyty T gromadzą się w tkance okołonaczyniowej, w której uwalniają cytokiny TNF- α , IL-6 i IL-17, które z kolei przyczyniają się do podwyższenia ciśnienia tętniczego [58–61]. Ponadto stwierdzono szczególną rolę określonych podklas limfocytów w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Starzenie się limfocytów T CD8 jest ważną cechą nadciśnienia tętniczego [62]. W cytowanym wcześniej badaniu Cześnikiewicz-Guzik i wsp. [47] wykazano, że leczenie zapalenia przyzębia doprowadziło do zmniejszenia odsetka komórek CD8+ (CD57+CD28 null). Dodatkowo w tym badaniu po leczeniu zapalenia przyzębia wykazano zmniejszenia stężeń interferonu gamma (INF- γ), IL-17A, TNF- α i IL-6 we krwi [47]. Ponadto limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego poprzez wydzielanie IL-17, prowadząc do zwiększenia wytwarzania ponadtlenku, co zaburza zależny od tlenu azotu rozkurcz naczyń krwionośnych [53]. Co interesujące, zależne od dysbiozy zwiększenie odsetka limfocytów Th17 wydaje się mieć również znaczenie w patogenezie zapalenia przyzębia. Wykazano,

że osoby z naturalnym niedoborem Th17 rzadziej chorowały na zapalenie przyzębia [54, 63]. Innym podzbiorem komórek T, które mają znaczenie w patogenezie obu tych schorzeń, są limfocyty T regulatorowe (Treg). Limfocyty te, w przeciwieństwie do Th17, cechuje działanie ochronne w nadciśnieniu tętniczym poprzez antagonizm angiotensyny II (Ang II) i zmniejszanie odsetka krążących, aktywowanych limfocytów T [64]. Ponadto Treg osłabiają nasilenie zapalenia przyzębia poprzez zwiększenie wydzielania cytokin przeciwzapalnych, takich jak interleukina 10 (IL-10, *interleukin 10*) i transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β , *transforming growth factor β*) [65]. W przebiegu zapalenia przyzębia odsetek Treg może się zmniejszyć, nasilając mechanizmy prowadzące do rozwoju nadciśnienia tętniczego [7, 19]. Wspomniane polimorfizmy genetyczne mogą się również przyczyniać do patogenezy nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia [47].

Bardzo ważnym elementem patogenezy nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapalenia przyzębia jest dysbioza mikrobioty jamy ustnej. W warunkach prawidłowych komensalne bakterie jamy ustnej występujące w kryptach języka, takie jak: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *P. melaninogenica*, *V. dispar*, *H. parainfluenzae*, *N. subflava*, *V. parvula*, *F. nucleatum subsp. nucleatum*, *C. concisus*, *L. buccalis*, *P. intermedia*, biorą udział w wytwarzaniu tlenu azotu z azotanów pochodzących z diety (szlak azotanowo-azotynowy-NO). Działanie to sprawia, że bakterie te stanowią istotne źródło, oprócz endogennej syntezy, tlenu azotu charakteryzującego się właściwościami naczyniorozkurczowymi (ryc. 2) [8, 9]. W interesującym,

randomizowanym, kontrolowanym placebo i przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu Kerley i wsp. [66] oceniali wpływ stosowania przez 7 dni diety bogatej w azotany na ciśnienie tętnicze u chorych z niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że — w porównaniu z przyjmującymi placebo — chorzy spożywający dietę bogatą w azotany (np. sok z buraków) charakteryzowali się obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 8 mm Hg ($p = 0,012$) i 4 mm Hg ($p = 0,018$) [66]. W metaanalizie 12 badań przeprowadzonej przez Lara i wsp. [67] dowiedziono ponadto, że stosowanie diety bogatej w azotany poprawiało funkcję śródbłonka naczyń ($p < 0,001$). Podsumowując, patologiczna zmiana składu bakterii jamy ustnej u chorych z zapaleniem przyzębia może prowadzić do zmniejszenia wytwarzania tlenu azotu, co z kolei, oprócz innych opisanych mechanizmów, może się przyczyniać do wzrostu ciśnienia tętniczego [8, 9].

Jak uprzednio nadmieniono, zapalenie przyzębia może przyspieszać postęp miażdżycy, prowadząc do zaburzenia czynności śródbłonka naczyń. Patogeny przyzębia mogą bezpośrednio nasilać progresję zmian miażdżycowych. Bardzo interesujące dane pochodzą z badania Haraszthy i wsp. [68], w którym analizowano skład blaszek miażdżycowych tętnic szyjnych. W badaniu wykorzystano 50 próbek materiału biologicznego pobranego od chorych podczas zabiegu endarterektomii. Wykazano, że w 44% tych 50 blaszek badanie na obecność co najmniej jednego z docelowych patogenów przyzębia okazało się dodatnie. Stwierdzono, że w 30% próbek występowały *B. forsythus*, w 26% — *Porphyromonas gingivalis*,

w 18% — *A. actinomycetemcomitans*, a w 15% — *P. intermedia*. Badacze podsumowali, że patogeny przyzębia obecne w blaszce miażdżycowej mogą być bezpośrednio zaangażowane w progresję zmian miażdżycowych [68]. We wcześniej cytowanym badaniu Arowojolu i wsp. [22] wykazano istotny, dodatni związek między występowaniem zapalenia przyzębia a średnią grubością błony wewnętrznej tętnicy szyjnej i wskaźnikiem higieny jamy ustnej ($p < 0,012$). Ponadto w niedawno przeprowadzonym badaniu klinicznym z udziałem 2888 osób dowiedziono, że zapalenie przyzębia zwiększa sztywność tętnic ocenianą jako wartość wskaźnika naczyniowo-kostkowego (CAVI, *cardio-ankle vascular index*) [69].

Nie można zapominać o genetycznym podłożu zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego. W badaniu asocjacyjnym całego genomu (GWAS, *genome-wide association study*) wykazano, że SNP w loci LOC107984137 (rs729876), MTND1P5 (rs16870060), DEFA1A3 (rs2738058) i SIGLEC5 (rs4284742) był związany z zapaleniem przyzębia [70, 71]. W badaniu Cześniakiewicz-Guzik i wsp., w którym wykorzystano strategię *Mendelian randomization*, udowodniono, że wszystkie cztery badane wcześniej SNP również wykazywały związek zarówno ze zwiększonym ryzykiem zapalenia przyzębia, jak i podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ryc. 4) [47]. Wyniki tego badania wyjaśniają jedną z możliwych przyczyn częstego współistnienia zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego.

ZWIĄZEK MIĘDZY STOSOWANIEM PŁYNÓW DO HIGIENY JAMY USTNEJ A NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Stosowanie płynów do płukania jamy ustnej z chlorheksydyną może

osłabiać wspomniane uprzednio przeciwnadciśnieniowe działanie mikroflory jamy ustnej. W systematycznym przeglądzie literatury, obejmującym pięć badań klinicznych, przeprowadzonym przez Senkus i wsp. [72] oceniano wpływ stosowania płukania jamy ustnej płynami higienicznymi na szlak azotanowo-azotynowy-NO i ciśnienie tętnicze. Wykazano, że stosowanie przeciwbakteryjnych płynów do higieny jamy ustnej prowadziło do zmniejszenia stężenia azotynów w ślinie i w osoczu oraz do zwiększenia skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [72]. W niedawno opublikowanym badaniu Joshipura i wsp. [73], obejmującym 540 osób, analizowano wpływ stosowania płynów do higieny jamy ustnej z chlorheksydyną na ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Dowiedziono, że osoby, które stosowały płyn do higieny jamy ustnej 2 razy dziennie lub częściej, charakteryzowały się zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego w porównaniu z osobami rzadziej go stosującymi (IRR [*incidence rate ratios; współczynniki zachorowalności*] = 1,85; 95% CI: 1,17–2,94) oraz w porównaniu z osobami niestosującymi takiego płynu (IRR = 2,17; 95% CI: 1,27–3,71). Stosowanie płynu do higieny jamy ustnej rzadziej niż 6 razy w tygodniu i raz dziennie w porównaniu z niestosowaniem go nie wiązało się istotnie z ryzykiem nadciśnienia tętniczego (odpowiednio IRR = 1,58; 95% CI: 0,78–3,18 i IRR = 1,30, 95% CI: 0,70–2,41). Autorzy badania stwierdzili, że częste, regularne stosowanie dostępnych bez recepty płynów do higieny jamy ustnej zawierających chlorheksydynę było istotnie związane ze zwiększeniem ryzyka nadciśnienia tętniczego (niezależnie od innych czynników ryzyka nadciśnie-

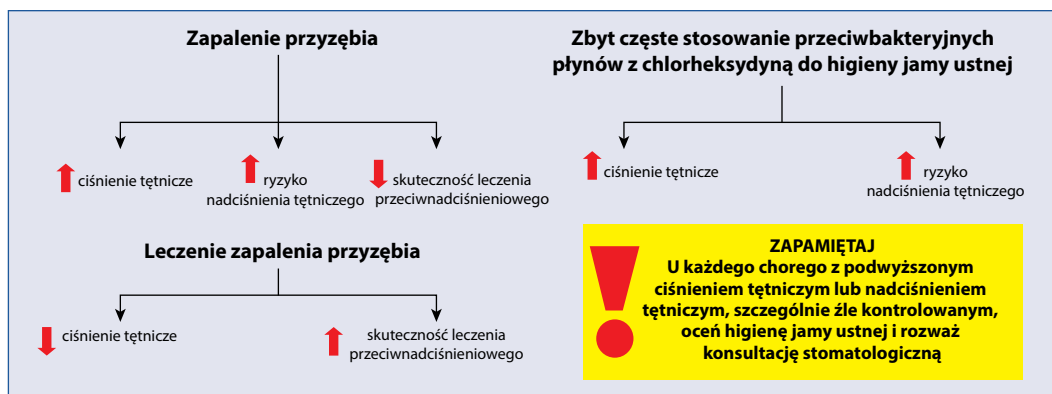
nia i kilku innych potencjalnych czynników zakłócających) [73].

W świetle powyższych wyników badań należy stwierdzić, że zbyt częste stosowanie płynów do higieny jamy ustnej (zwierających chlorheksydynę) może być nieklasycznym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Osoby, którym lekarz stomatolog zalecił stosowanie przeciwbakteryjnego płynu do higieny jamy ustnej, powinny go stosować rzadziej niż 6 razy w tygodniu. Należy rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem takich płynów u osób z nadciśnieniem tętniczym. U innych osób bez wskazań do korzystania z tych płynów podstawami higieny jamy ustnej pozostają szczotkowanie zębów 2 razy dziennie i zrównoważona dieta [72, 73].

PODSUMOWANIE

Zapalenie przyzębia jest chorobą o znaczeniu cywilizacyjnym. Występuje u około 50% światowej populacji. Do czynników ryzyka zapalenia przyzębia należą: zła higiena jamy ustnej, płeć męska, podeszły wiek, otyłość, cukrzyca, palenie tytoniu, stres, predyspozycje genetyczne, osłabienie układu immunologicznego. Nadciśnienie tętnicze występuje u 7–77% chorych z zapaleniem przyzębia i wciąż jest zaniedbywanym obszarem badań, choć choroby przyzębia są często związane z zespołami wieńcowymi lub niewydolnością serca, co wykazano w opublikowanych wcześniej badaniach [74–77]. Zapalenie przyzębia może prowadzić do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Zależnie od ciężkości zwiększa ono ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego o 22–49%. Zapalenie przyzębia wiązało się z wyższym o około 20% ryzykiem niepowodzenia leczenia



Rycina 6. Podsumowanie informacji dotyczących związku między zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym

przeciwnadciśnieniowego. Leczenie zapalenia przyzębia może obniżyć skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze nawet, odpowiednio, o 12 mmHg i 10 mm Hg. Patogeneza nadciśnienia tętniczego w przebiegu zapaleniu przyzębia jest wieloczynnikowa. Podkreśla się ważną rolę układu odpornościowego, upośledzoną funkcję śródbłonna naczyniowego, zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu przez bakterie jamy ustnej i, być może, bezpośrednio przyspieszenie postępu miażdżycy przez patogenne bakterie przyzębia. Zapalenie przyzębia można uznać za nieklasyczny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego. Dbanie o higienę jamy ustnej i leczenie zapalenia przyzębia powinny stanowić metody prewencji nadciśnienia tętniczego i zwiększania skuteczności terapii przeciwnadciśnieniowej. W tym miejscu warto podkreślić konieczność edukowania społeczeństwa, w tym studentów medycyny, w zakresie wpływu zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego. W badaniu własnym obejmującym ponad 300 studentów medycyny wykazano, że odpowiednio 32,8% oraz 25,8% z nich (III–VI rok) uważało, że zapalenie przyzębia nie jest czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego albo nie miało wiedzy w tym zakresie [78].

W celu zachowania higieny jamy ustnej nie należy zbyt często stosować płynów zawierających chlorheksydynę, gdyż może to prowadzić do zmniejszenia korzystnego, przeciwnadciśnieniowego działania mikrobioty jamy ustnej.

Podsumowanie informacji dla lekarza praktyka dotyczących związku między zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym przedstawiono na rycinie 6.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, et al. MMM Investigators*. May Measurement Month 2019: the Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020; 76(2): 333–341, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874), indexed in Pubmed: [32419505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419505/).
2. Sęk-Mastej A, Banach M, Mastej M, et al. May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Poland. *Eur Heart J Suppl*. 2021; 23(Suppl B): B124–B127, doi: [10.1093/eurheartj/suab045](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab045), indexed in Pubmed: [34248436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248436/).
3. Szyndler A, Surma S, Narkiewicz K. [Awareness of selected risk factors for cardiovascular disease in the young population] [in Polish]. *Choroby Serca i Naczyń*. 2017; 14(4): 186–193.
4. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. [Awareness of hypertension and other risk factors for cardiovascular disease in the adult population] [in Polish]. *Choroby Serca i Naczyń*. 2018; 15(1): 14–22.
5. Matschay A, Turostowska R, et al. Ocena jakości pracy lekarza i pacjenta w leczeniu nadciśnienia tętniczego wśród populacji kobiet i mężczyzn. *Now Lek*. 2013; 82(4): 294–302.
6. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Labuzek J, et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects — review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep*. 2021; 23(5): 27, doi: [10.1007/s11906-021-01140-x](https://doi.org/10.1007/s11906-021-01140-x), indexed in Pubmed: [33961166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961166/).
7. Del Pinto R, Pietropaoli D, Munoz-Aguilera E, et al. Periodontitis and hypertension: is the association causal? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(4): 281–289, doi: [10.1007/s40292-020-00392-z](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00392-z), indexed in Pubmed: [32500479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500479/).
8. Pignatelli P, Fabietti G, Ricci A, et al. How periodontal disease and presence of nitric oxide reducing oral bacteria can affect blood pressure. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(20), doi: [10.3390/ijms21207538](https://doi.org/10.3390/ijms21207538), indexed in Pubmed: [33066082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33066082/).
9. Bryan NS, Tribble G, Angelov N. Oral microbiome and nitric oxide: the missing link in the management of blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19(4): 33, doi: [10.1007/s11906-017-0725-2](https://doi.org/10.1007/s11906-017-0725-2), indexed in Pubmed: [28353075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353075/).
10. Alzahrani HS, Jackson KG, Hobbs DA, et al. The role of dietary nitrate and the oral microbiome on blood pressure and vascular tone. *Nutr Res Rev*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–18, doi: [10.1017/S0954422420000281](https://doi.org/10.1017/S0954422420000281), indexed in Pubmed: [33280615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280615/).
11. Gordon JH, LaMonte MJ, Genco RJ, et al. Is the oral microbiome associated with blood pressure in older women? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26(3): 217–225, doi: [10.1007/s40292-019-00322-8](https://doi.org/10.1007/s40292-019-00322-8), indexed in Pubmed: [31236901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236901/).
12. Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, et al. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease — scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Suppl*.


- plements. 2010; 12(Suppl B): B3–B12, doi: [10.1093/eurheartj/suq003](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq003).
13. Coelho JM, Miranda SS, da Cruz SS, et al. Is there association between stress and periodontitis? *Clin Oral Investig*. 2020; 24(7): 2285–2294, doi: [10.1007/s00784-019-03083-9](https://doi.org/10.1007/s00784-019-03083-9), indexed in Pubmed: 31654249.
14. Yadav SK, Khan G, Mishra B. Advances in patents related to intrapocket technology for the management of periodontitis. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2015; 9(2): 129–145, doi: [10.2174/1872211309666150311095424](https://doi.org/10.2174/1872211309666150311095424), indexed in Pubmed: 25760639.
15. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014; 93(11): 1045–1053, doi: [10.1177/0022034514552491](https://doi.org/10.1177/0022034514552491), indexed in Pubmed: 25261053.
16. Pihlstrom BL, Michalowicz B, Johnson N. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005; 366(9499): 1809–1820, doi: [10.1016/s0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67728-8).
17. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, et al. Periodontitis in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc*. 2018; 149(7): 576–588.e6, doi: [10.1016/j.adaj.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.04.023), indexed in Pubmed: 29957185.
18. Hyman JJ, Winn DM, Reid BC. The role of cigarette smoking in the association between periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol*. 2002; 73(9): 988–994, doi: [10.1902/jop.2002.73.9.988](https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.9.988), indexed in Pubmed: 12296599.
19. Aguilera EM, Suvan J, Buti J, et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2019; 116(1): 28–39, doi: [10.1093/cvr/cvz201](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201), indexed in Pubmed: 31549149.
20. Desvarieux M, Demmer R, Jacobs D, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens*. 2010; 28(7): 1413–1421, doi: [10.1097/hjh.0b013e328338cd36](https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328338cd36), indexed in Pubmed: 20453665.
21. Inoue K, Kobayashi Y, Hanamura H, et al. Association of periodontitis with increased white blood cell count and blood pressure. *Blood Press*. 2005; 14(1): 53–58, doi: [10.1080/08037050510008869](https://doi.org/10.1080/08037050510008869), indexed in Pubmed: 15823948.
22. Arowojolu MO, Oladapo O, Opeodu OI, et al. An evaluation of the possible relationship between chronic periodontitis and hypertension. *J West Afr Coll Surg*. 2016; 6(2): 20–38, indexed in Pubmed: 28344945.
23. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. *J Periodontol*. 2019; 90(8): 866–876, doi: [10.1002/JPER.19-0046](https://doi.org/10.1002/JPER.19-0046), indexed in Pubmed: 31090063.
24. Franek E, Klamczynska E, Ganowicz E, et al. Association of chronic periodontitis with left ventricular mass and central blood pressure in treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009; 22(2): 203–207, doi: [10.1038/ajh.2008.330](https://doi.org/10.1038/ajh.2008.330), indexed in Pubmed: 19039308.
25. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016; 180: 98–112, doi: [10.1016/j.ahj.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.018), indexed in Pubmed: 27659888.
26. Zhao MJ, Qiao YX, Wu L, et al. Periodontal disease is associated with increased risk of hypertension: a cross-sectional study. *Front Physiol*. 2019; 10: 440, doi: [10.3389/fphys.2019.00440](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00440), indexed in Pubmed: 31105578.
27. Machado V, Aguilera EM, Botelho J, et al. Association between periodontitis and high blood pressure: results from the Study of Periodontal Health in Almada-Seixal (SoPHIAS). *J Clin Med*. 2020; 9(5), doi: [10.3390/jcm9051585](https://doi.org/10.3390/jcm9051585), indexed in Pubmed: 32456145.
28. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2016; 29(3): 388–396, doi: [10.1093/ajh/hpv117](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv117), indexed in Pubmed: 26208668.
29. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Association between periodontal inflammation and hypertension using periodontal inflamed surface area and bleeding on probing. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(2): 160–172, doi: [10.1111/jcpe.13216](https://doi.org/10.1111/jcpe.13216), indexed in Pubmed: 31680283.
30. Taguchi A, Sanada M, Swei Y, et al. Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women. *Hypertension*. 2004; 43(6): 1297–1300, doi: [10.1161/01.HYP.0000128335.45571.ce](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128335.45571.ce), indexed in Pubmed: 15117916.
31. Dar-Odeh N, Borzangy S, Babkair H, et al. Association of dental caries, retained roots, and missing teeth with physical status, diabetes mellitus and hypertension in women of the reproductive age. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(14): 2565, doi: [10.3390/ijerph16142565](https://doi.org/10.3390/ijerph16142565), indexed in Pubmed: 31323793.
32. Darnaud C, Thomas F, Pannier B, et al. Oral health and blood pressure: the IPC cohort. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1257–1261, doi: [10.1093/ajh/hpv025](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv025), indexed in Pubmed: 25780017.
33. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults. *Hypertension*. 2018; 72(6): 1365–1373, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528), indexed in Pubmed: 30540406.
34. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J*. 2005; 149(6): 1050–1054, doi: [10.1016/j.ahj.2004.09.059](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.059), indexed in Pubmed: 15976787.
35. D’Aiuto F, Parkar M, Nibali L, et al. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J*. 2006; 151(5): 977–984, doi: [10.1016/j.ahj.2005.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.06.018), indexed in Pubmed: 16644317.
36. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007; 356(9): 911–920, doi: [10.1056/NEJMoa063186](https://doi.org/10.1056/NEJMoa063186), indexed in Pubmed: 17329698.
37. Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension*. 2008; 51(2): 446–453, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101535), indexed in Pubmed: 18039979.
38. Higashi Y, Goto C, Hidaka T, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009; 206(2): 604–610, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.037](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.037), indexed in Pubmed: 19410250.
39. Taylor B, Tofler G, Morel-Kopp MC, et al. The effect of initial treatment of periodontitis on systemic markers of inflammation and cardiovascular risk: a randomized controlled trial. *Eur J Oral Sci*. 2010; 118(4): 350–356, doi: [10.1111/j.1600-0722.2010.00748.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00748.x), indexed in Pubmed: 20662907.
40. Graziani F, Cei S, Tonetti M, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010; 37(9): 848–854, doi: [10.1111/j.1600-051X.2010.01585.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01585.x), indexed in Pubmed: 20546085.
41. López NJ, Quintero A, Casanova PA, et al. Effects of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: a controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012; 83(3): 267–278, doi: [10.1902/jop.2011.110227](https://doi.org/10.1902/jop.2011.110227), indexed in Pubmed: 21749167.
42. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, et al. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(7): 681–687, doi: [10.1111/jcpe.12110](https://doi.org/10.1111/jcpe.12110), indexed in Pubmed: 23639076.
43. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: a randomized trial. *J Periodontol*. 2015; 86(11): 1201–1211, doi: [10.1902/jop.2015.150249](https://doi.org/10.1902/jop.2015.150249), indexed in Pubmed: 26205747.
44. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(1): 24–29, doi: [10.1038/jhh.2015.41](https://doi.org/10.1038/jhh.2015.41), indexed in Pubmed: 25972093.

45. Zhou QB, Xia WH, Ren J, et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2017; 88(8): 711–722, doi: [10.1902/jop.2017.160447](https://doi.org/10.1902/jop.2017.160447), indexed in Pubmed: [28452620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452620/).
46. D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, et al. TA-STE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(12): 954–965, doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30038-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30038-X), indexed in Pubmed: [30472992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472992/).
47. Czesnikiewicz-Guzik M, Osmenda G, Siedlinski M, et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. *Eur Heart J.* 2019; 40(42): 3459–3470, doi: [10.1093/eurheartj/ehz646](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz646), indexed in Pubmed: [31504461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504461/).
48. Sharma S, Sridhar S, McIntosh A, et al. Periodontal therapy and treatment of hypertension-alternative to the pharmacological approach. A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021; 166: 105511, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105511](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105511), indexed in Pubmed: [33617973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617973/).
49. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, et al. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis.* 2011; 219(1): 1–9, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030), indexed in Pubmed: [21640351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21640351/).
50. Leong XF, Ng CY, Badiah B, et al. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 768237, doi: [10.1155/2014/768237](https://doi.org/10.1155/2014/768237), indexed in Pubmed: [24526921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24526921/).
51. Ciulla M, Vivona P. Is there an association between periodontitis and arterial hypertension? *Italian J Dent Med.* 2020; 5(1): 17–19.
52. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? *Curr Cardiol Rev.* 2014; 10(4): 355–361, doi: [10.2174/1573403x10666140416094901](https://doi.org/10.2174/1573403x10666140416094901), indexed in Pubmed: [24739001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24739001/).
53. Kao CY, Huang F, Chen Y, et al. Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK-independent but MEK/NF-kappaB-dependent signaling pathway. *J Immunol.* 2005; 175(10): 6676–6685, doi: [10.4049/jimmunol.175.10.6676](https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.10.6676), indexed in Pubmed: [16272323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16272323/).
54. Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers T17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2018; 10(463), doi: [10.1126/scitranslmed.aat0797](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat0797), indexed in Pubmed: [30333238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30333238/).
55. Garlet GP. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction view points. *J Dent Res.* 2010; 89(12): 1349–1363, doi: [10.1177/0022034510376402](https://doi.org/10.1177/0022034510376402), indexed in Pubmed: [20739705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739705/).
56. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, et al. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res.* 2017; 113(9): 1009–1023, doi: [10.1093/cvr/cvx108](https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108), indexed in Pubmed: [28838042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838042/).
57. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J.* 2016; 30(5): 1987–1999, doi: [10.1096/fj.201500088R](https://doi.org/10.1096/fj.201500088R), indexed in Pubmed: [26873938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873938/).
58. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension.* 2011; 57(2): 132–140, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163576), indexed in Pubmed: [21149826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149826/).
59. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007; 204(10): 2449–2460, doi: [10.1084/jem.20070657](https://doi.org/10.1084/jem.20070657), indexed in Pubmed: [17875676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17875676/).
60. Crowley SD, Song YS, Lin EE, et al. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; 298(4): R1089–R1097, doi: [10.1152/ajpregu.00373.2009](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00373.2009), indexed in Pubmed: [20147609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147609/).
61. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010; 55(2): 500–507, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094), indexed in Pubmed: [20038749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20038749/).
62. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013; 62(1): 126–133, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689), indexed in Pubmed: [23716586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716586/).
63. Dutzan N, Abusleme L. T helper 17 cells as pathogenic drivers of periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1197: 107–117, doi: [10.1007/978-3-030-28524-1_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-28524-1_9), indexed in Pubmed: [31732938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732938/).
64. Kvakan H, Kleinewietfeld M, Qadri F, et al. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II-induced cardiac damage. *Circulation.* 2009; 119(22): 2904–2912, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832782](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.832782), indexed in Pubmed: [19470887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470887/).
65. Kobayashi R, Kono T, Bolerjack BA, et al. Induction of IL-10-producing CD4+ T-cells in chronic periodontitis. *J Dent Res.* 2011; 90(5): 653–658, doi: [10.1177/0022034510397838](https://doi.org/10.1177/0022034510397838), indexed in Pubmed: [21335536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21335536/).
66. Kerley CP, Dolan E, James PE, et al. Dietary nitrate lowers ambulatory blood pressure in treated, uncontrolled hypertension: a 7-d, double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr.* 2018; 119(6): 658–663, doi: [10.1017/S0007114518000144](https://doi.org/10.1017/S0007114518000144), indexed in Pubmed: [29553033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29553033/).
67. Lara J, Ashor AW, Oggioni C, et al. Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016; 55(2): 451–459, doi: [10.1007/s00394-015-0872-7](https://doi.org/10.1007/s00394-015-0872-7), indexed in Pubmed: [25764393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25764393/).
68. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, et al. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol.* 2000; 71(10): 1554–1560, doi: [10.1902/jop.2000.71.10.1554](https://doi.org/10.1902/jop.2000.71.10.1554), indexed in Pubmed: [11063387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063387/).
69. Chansawang K, Lertpimonchai A, Siripaibonpong N, et al. The severity and extent of periodontitis is associated with cardio-ankle vascular index, a novel arterial stiffness parameter. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(6): 3487–3495, doi: [10.1007/s00784-020-03670-1](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03670-1), indexed in Pubmed: [33180188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180188/).
70. Munz M, Richter GM, Loos BG, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of aggressive and chronic periodontitis identifies two novel risk loci. *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(1): 102–113, doi: [10.1038/s41431-018-0265-5](https://doi.org/10.1038/s41431-018-0265-5), indexed in Pubmed: [30218097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218097/).
71. Munz M, Willenborg C, Richter GM, et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(13): 2577–2588, doi: [10.1093/hmg/ddx151](https://doi.org/10.1093/hmg/ddx151), indexed in Pubmed: [28449029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449029/).
72. Senkus KE, Crowe-White KM. Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60(17): 2874–2886, doi: [10.1080/10408398.2019.1665495](https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1665495), indexed in Pubmed: [31542940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542940/).
73. Joshipura K, Muñoz-Torres F, Fernández-Santiago J, et al. Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes. *Nitric Oxide.* 2017; 71(2): 14–20, doi: [10.1016/j.niox.2017.09.004](https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.004), indexed in Pubmed: [28939409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939409/).
74. Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, et al. C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(6): 415–420, doi: [10.1111/j.1600-051X.2006.00931.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00931.x), indexed in Pubmed: [16677330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677330/).
75. Czerniuk MR, Górska R, Filipiak KJ, et al. Inflammatory response to acute coronary syndrome in patients with coexistent periodontal disease. *J Periodontol.* 2004; 75(7): 1020–1026, doi: [10.1902/jop.2004.75.7.1020](https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.7.1020), indexed in Pubmed: [15341362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15341362/).
76. Czerniuk MR, Bartoszewicz Z, Dudzik-Niewiadomska I, et al. Simple platelet markers: Mean platelet volume and congestive heart failure coexistent with periodontal disease. Pilot studies. *Cardiol J.* 2019; 26(3): 253–

- 259, doi: [10.5603/CJ.a2017.0085](https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0085), indexed in Pubmed: [28714524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714524/).
77. Czerniuk MR, Bartoszewicz Z, Filipiak KJ, et al. Plasmatic NT-proBNP concentrations in patients with coexistent periodontal disease and congestive heart failure: pilot studies. *Kardiol Pol.* 2017; 75(2): 135–142, doi: [10.5603/KPa2016.0148](https://doi.org/10.5603/KPa2016.0148), indexed in Pubmed: [27714722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714722/).
78. Surma S, Romańczyk M, Sobierajski T, Łabuzek K. Wiedza studentów kierunku lekarskiego w zakresie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka i powikłań nadciśnienia tętniczego. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Gdańsk, 24–26 czerwca 2021.

Produkty typu HNB (*heat-not-burn*) a tradycyjne papierosy — nasze teoretyczne rozważania okazały się prawdziwe

Heat-not-burn (HNB) products versus ordinary cigarettes: our theoretical considerations proved to be real

Krzysztof J. Filipiak 

Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

STRESZCZENIE

Alternatywne produkty zawierające nikotynę w postaci systemów podgrzewających tytoń (HNB, *heat-not-burn products*) z jednej strony tworzą kolejny rynek dla wyrobów zawierających nikotynę, a z drugiej strony mogą pomagać w odzwyczajaniu palaczy od tradycyjnych produktów tytoniowych i ułatwiać całkowite zerwanie z nałogiem. Nowe wyroby tytoniowe są postrzegane jako potencjalny środek zmniejszania obciążenia chorobami wywoływanymi przez tytoń u palaczy oraz jako potencjalny mechanizm pomagający palaczom w rzuceniu palenia. Możliwy wpływ produktów HNB na środowisko, parametry biochemiczne oraz układ sercowo-naczyniowy jest wciąż badany, ale najnowsze badania greckie rzucają nowe światło na potencjał HNB jako środków obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego przy rzuceniu tradycyjnego palenia.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 139–147

Słowa kluczowe: palenie papierosów, podgrzewacze tytoniu, zdrowie układu krążenia

ABSTRACT

Alternative nicotine products on the market in the form of tobacco heating systems (HNB, *heat-not-burn products*), on the one hand, create another market for nicotine-containing products, and on the other hand, can help in weaning smokers from smoking. New tobacco products are seen as a potential means of reducing the burden of tobacco-related diseases in smokers and as a potential mechanism to help smokers quit smoking. The potential impact of HNB products on the environment, biochemical parameters and the cardiovascular system are still evaluated, but the newest Greek study is more and more encouraging our view on HNB as the form of cardiovascular risk reduction when quitting ordinary smoking.



Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 139–147

Key words: smoking, heat-not-burn products, cardiovascular health

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Instytut Nauk Klinicznych
Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Pałac Lubomirskich
Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

Kanały informacyjne autora:

 Profesor Krzysztof J. Filipiak
 @profkrzysztofjfilipiak

WPROWADZENIE

Systemy podgrzewania tytoniu (tzw. systemy *heat-not-burn* [HNB]), a wśród nich komercyjnie dostępny w Polsce i najbardziej popularny system IQOS (od ang. „*I quit ordinary smoking*” — ‘rzucam tradycyjne papierosy’), opierają się na podgrzewaniu, a nie spalaniu prawdziwego tytoniu. Proces ten zachodzi w temperaturze znacznie niższej od temperatury spalania. Powoduje to powstanie aerozolu zawierającego nikotynę oraz mieszaninę związków o znacząco niższej zawartości substancji toksycznych w porównaniu z dymem papierosowym powstałym wskutek spalania tytoniu. Mniejsza zawartość substancji toksycznych powinna się przekładać na mniejszą szkodliwość w stosunku do komórek nabłonka oskrzeli, ale także wszystkich łożysk komórek śródbłonka. Teoretycznie więc stosowanie systemów HNB zamiast tradycyjnych papierosów powinno się przekładać na ograniczenie uszkodzenia naczyń, obniżenie ryzyka miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Obszerniejsze omówienie tych efektów stosowania HNB przedstawiono już w innych publikacjach [1].

Palenie papierosów jest wrogiem publicznym i niezwykle istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednak, gdy wyczerpie się wszystkie możliwości odzwyczajania pacjenta od palenia, nie zadziała farmakoterapia, poradnictwo i konsultacje psychologiczne, to wybór systemów HNB zamiast tradycyjnego palenia papierosów mógłby być strategią obniżania ryzyka sercowo-naczyniowego. W dotychczas przeprowadzonych pracach wskazywano na mniejsze uszkodzenie naczyń, komórek śródbłonka czy mitochondriów w trakcie stosowania systemów HNB niż w czasie palenia papierosów. Dopiero jednak takie prace, jak Ikonomidisa i wsp. [2], wskazują, do jakiego stopnia przejście z palenia tradycyjnych papierosów na system HNB może wpłynąć na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego użytkownika.

DLACZEGO OMAWIANE GRECKIE BADANIE KLINICZNE JEST TAK WAŻNE I CO W NIM OCENIANO?

Grupa Ikonomidisa i wsp., w badaniu klinicznym opublikowanym *on-line* w połowie 2021 roku na łamach „*Scientific Reports*”, oceniała wpływ podgrzewania tytoniu w porównaniu z paleniem tradycyjnych papierosów na przepływ wieńcowy, czynność mięśnia sercowego i naczyń krwionośnych. Materiał kliniczny stanowiła grupa 75 palaczy. W fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania w tym badaniu 50 palaczy przydzielono losowo do grupy palących jednego papierosa lub pod-

grzewających jeden wkład HNB, a po 60 min przestawiono ich na palenie naprzemienne. W fazie przewlekłej badania 50 palaczy przestawiono na HNB i porównano z zewnętrzną grupą 25 palaczy papierosów przed i po 1 miesiącu. Średni wiek 50 uczestników badania wynosił 48 ± 5 lat, 53% stanowiły kobiety, które deklarowały palenie 27 ± 9 papierosów dziennie na osobę, z historią 38 ± 18 paczkolet. Palący tytoń, którzy stanowili grupę kontrolną, liczyli średnio 46 ± 14 lat i zgłaszali palenie 26 ± 8 papierosów dziennie na osobę, a ich historia wynosiła 37 ± 19 paczkolet; 53% stanowiły kobiety. Charakterystyka wyjściowa pod względem sztywności tętnic, odkształcenia mięśnia sercowego, stresu oksydacyjnego i stanu aktywacji płytek krwi wszystkich badanych była podobna. W fazach krótkiego, jednorazowego zastosowania oraz przewlekłej oceniano:

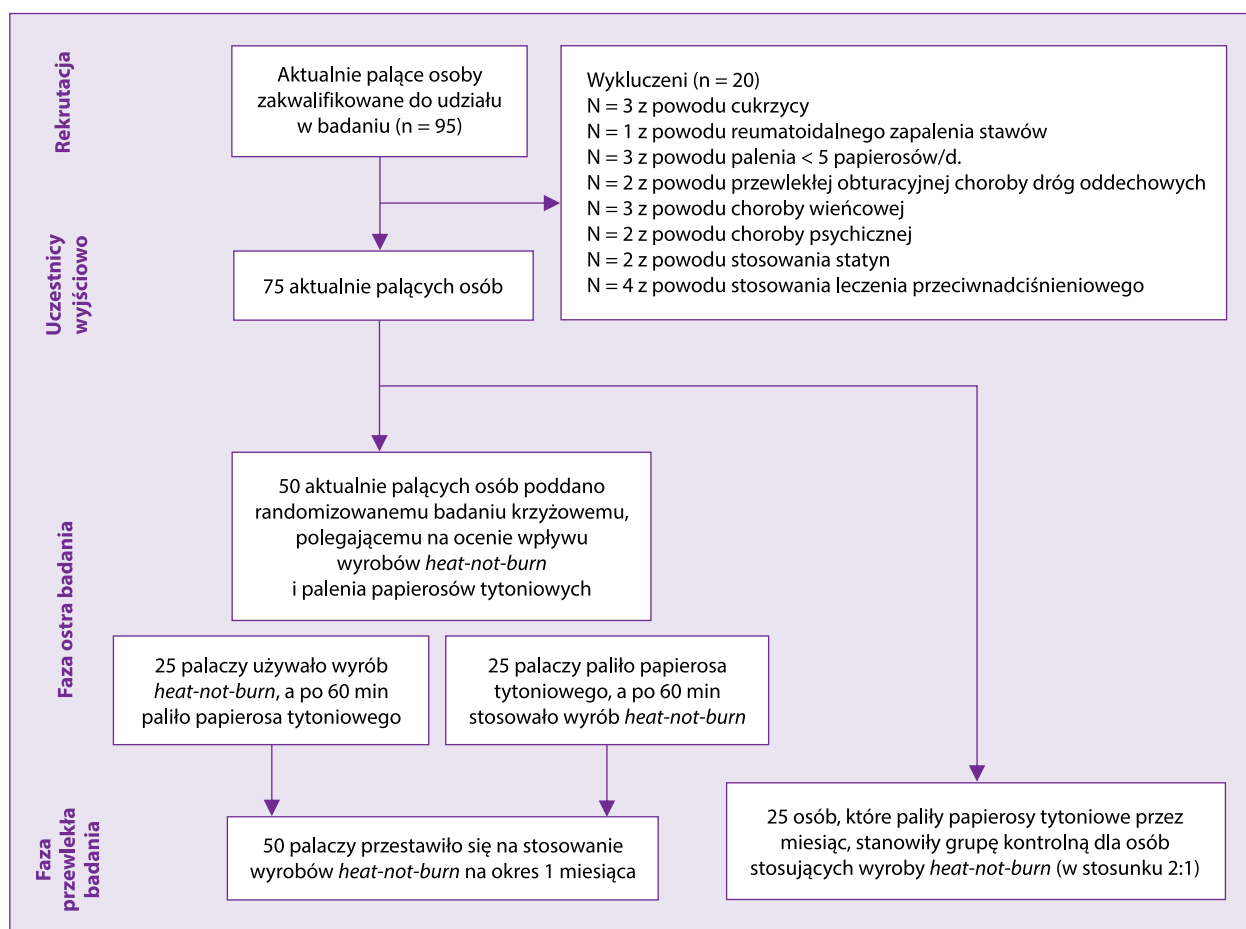
- wydychany tlenek węgla (CO);
- prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*);
- stężenie dialdehydu malonowego (MDA, *malondialdehyde*);
- stężenie tromboksanu B2 (TxB2, *thromboxane B2*).

W fazie przewlekłej oceniano wybrane parametry echokardiograficzne i czynnościowe krążenia wieńcowego:

- całkowite odkształcenie podłużne (GLS, *global longitudinal strain*);
- *Global Work Index* (GWI);
- *Global Wasted Work* (GWW);
- rezerwę przepływu wieńcowego (CFR, *coronary flow reserve*);
- całkowitą podatność tętniczą (TAC, *total arterial compliance*);
- dylatację zależną od przepływu (FMD, *flow-mediated dilation*);
- wartości ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*), jak również ciśnienia centralnego SBP.

Schemat badania zaprezentowano na rycinie 1.

Badanie było niezależną, randomizowaną, krzyżową próbą z fazą krótkiego, jednorazowego zastosowania, po której nastąpiła kontrola przypadków przewlekłych. Zgodnie z pierwotnym projektem badania (<https://clinicaltrials.gov>, NCT03452124) głównym wynikiem fazy krótkiego, jednorazowego zastosowania był wpływ stosowania HNB w porównaniu z tradycyjnymi papierosami na PWV, natomiast głównym wynikiem przewlekłej fazy badania był wpływ stosowania HNB przez miesiąc w porównaniu z paleniem tradycyjnych papierosów przez



Rycina 1. Schemat prezentowanego badania greckiego z 2021 roku (zmodyfikowano wg Ikonmidis i wsp. [2])

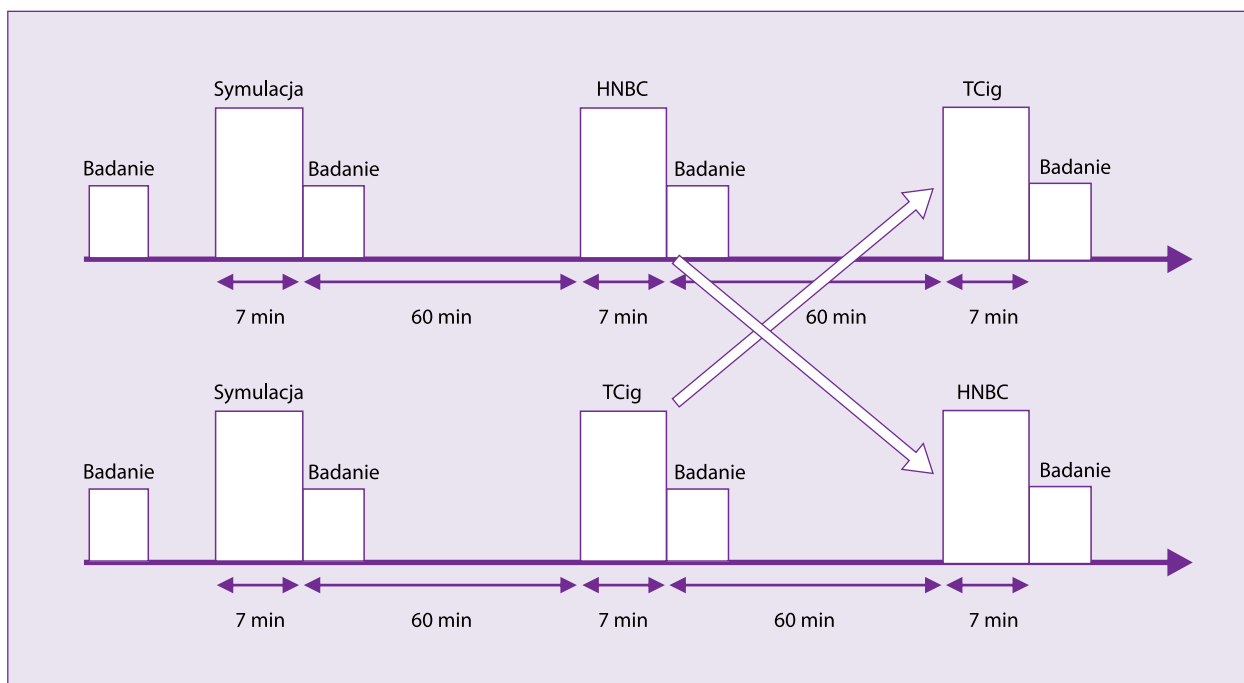
ten sam okres na odkształcenie lewej komory (LV, *left ventricle*). Badanie, finansowane przez *Hellenic Society of Lipidology of Atherosclerosis and Vascular Disease*, zatwierdził komitet etyki naukowej *Attikon University Hospital*. Przeprowadzono je zgodnie z Deklaracją Helsińską, a uczestnicy wyrazili pisemną świadomą zgodę na udział w nim. Badanie zostało zarejestrowane na stronie <https://clinicaltrials.gov>, NCT03452124, 2 marca 2018 roku.

W protokole z fazy krótkiego, jednorazowego zastosowania założono, że po wstępnej sesji symulowanego palenia uczestnicy będą poddani randomizacji do sesji używania wyrobu *heat-not-burn* lub palenia papierosów tradycyjnych; po 60-minutowym okresie „wypalania” przechodzą do sesji palenia naprzemiennego. Po każdej sesji przeprowadzano badanie sztywności naczyń krwionośnych i pobierano próbki krwi do oceny stresu oksydacyjnego i aktywacji płytek krwi. Schemat tego badania przedstawiono na rycinie 2.

Faza badania polegająca na krótkim, jednorazowym zastosowaniu obejmowała wstępną sesję symulowanego palenia polegającą na wdychaniu niezapalonych papie-

rosa przez 7 min, co symulowało średni czas palenia tradycyjnego papierosa. W fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania produktu uczestników poddawano randomizacji do sesji palenia papierosa tytoniowego (TCig, *tobacco cigarette*) — pojedynczego papierosa TCig (Marlboro Red, Papatratos-Philip Morris International [PMI], Ateny, Grecja) lub podgrzewania pojedynczego wkładu HEETS (PMI, *amber favour*) — komercyjnie dostępnego HNB (IQOS, PMI). Randomizację przeprowadzała pielęgniarka badawcza przy użyciu tabeli liczb losowych.

Prawidłowe użycie produktu IQOS demonstrowała wykwalifikowana pielęgniarka badawcza, która pełniła również funkcję nadzorującą podczas sesji używania produktu HNB. Po 60-minutowym okresie „wypalania” badani przechodzili do sesji palenia naprzemiennego (TCig lub produkt HNB, *por.* ryc. 2). Badania naczyniowe i pobieranie próbek krwi wykonywano w czasie 20 min przed rozpoczęciem palenia i w okresie „wypalania”. Decyzję o długości okresu „wypalania” oparto na wcześniejszej wiedzy, zgodnie z którą krótki, jednorazowy wpływ palenia na czynność tętnic ustępuje w ciągu 60 min.



Rycina 2. Schemat fazy krótkiego, jednorazowego zastosowania w prezentowanym badaniu; HNBC (*heat-not-burn cigarette*) — wyrób/system *heat-not-burn*; TCig (*tobacco cigarette*) — papieros tytoniowy

W fazie przewlekłej wszystkich uczestników fazy krótkiego, jednorazowego zastosowania poinstruowano, aby zastąpić palenie papierosów używaniem produktu HNB przez miesiąc i porównano ich z zewnętrzną grupą 25 palaczy, którzy nie zamierzali rzucić palenia (stosunek 2:1) przed tą fazą i po miesiącu jej trwania.

Wydechany CO, elastyczność tętnic i próbki krwi do badania stresu oksydacyjnego i aktywacji płytek krwi oceniano na początku oraz po każdej sesji palenia w fazach krótkiego, jednorazowego zastosowania oraz przewlekłej. Funkcję śródbłonna, CFR i odkształcenie mięśnia sercowego oceniano na początku i po miesiącu, w fazie przewlekłej badania. Badania elastyczności tętnic, mięśnia sercowego i funkcji śródbłonna metodą ślepej próby wykonywał jeden, niezaznajomiony z postępowaniem czy wartościami mierzonych biomarkerów, operator. W fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania czas między inhalacją (dym papierosowy lub aerozol HNB) a oceną markerów naczyniowych wynosił około 10 min. W przewlekłej fazie badania uczestników poinstruowano o konieczności powstrzymania się od palenia i używania (papierosów lub HNB) rano przed oceną naczyniową i echokardiograficzną. Przestrzeganie używania HNB oceniano, prosząc uczestników o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego codziennego stosowania HNB, a także poprzez pomiar wydychanego CO u każdego uczestnika podczas wizyty w klinice

w 15. i 30. dniu przewlekłej fazy badania. Jednorazowe wkłady do HNB dostarczyli uczestnikom badacze na początku i w 15. dniu podczas wizyty w klinice oraz po zwroceniu przez uczestnika pustych pudełek po zużytych wkładach HNB.

Funkcję śródbłonna — FMD tętnicy ramiennej — oceniano ultrasonograficznie i wyrażono jako procentowe zwiększenie wyjściowej średnicy tętnicy. Rezerwę przepływu wieńcowego mierzono w przekłatkowym badaniu echokardiograficznym metodą Dopplera, analizując sygnały doplerowskie z kolorowych fal pulsacyjnych uzyskane z projekcji koniuszkowych w osi długiej. Maksymalną końcową prędkość w dystalnej części lewej tętnicy zstępującej przedniej rejestrowano w spoczynku i po dożylnym podaniu adenozyliny i określano łącznie jako stosunek maksymalnej prędkości rozkurczowej w stanie przekrwienia do maksymalnej prędkości rozkurczowej w spoczynku. Ocena CFR w lewej tętnicy zstępującej przedniej była możliwa u wszystkich uczestników badania, chociaż u 3 z 75 uczestników użyto dożylnego kontrastu (Sonovue, Bracco, Włochy), aby poprawić obrazowanie doplerowskie przepływu wieńcowego.

Sztywność tętnic — PWV między tętnicą szyjną a udową — oszacowano poprzez obliczenie stosunku odległości między miejscem palpacji tętna szyjnego i udowego do czasu przejścia fali tętna (m/s). Zmienność obserwowana wynosiła 6%, zgodnie z istniejącymi do-

wodami z podobnych badań. Całkowitą podatność tętnic oceniano za pomocą stosunku objętości wyrzutowej (SV, *stroke volume*) do ciśnienia tętna (PP, *pulse pressure*) (SV/PP); pomiary SV uzyskano z dwuwymiarowego badania echokardiograficznego.

W fazach krótkiego, jednorazowego zastosowania oraz przewlekłej badania ocenę markerów naczyniowych (FMD, PWV) przeprowadzano w przypadkowej kolejności. Odształcenie mięśnia sercowego oceniano na podstawie dwuwymiarowego pomiaru odształcenia z analizą śledzenia plamki za pomocą odpowiedniego oprogramowania (Echopac 203, GE Horten Norway). Wykonywano projekcje koniuszkowe 2-, 3- i 4-jamowe LV z szybkością 50 klatek/s, a następnie obliczano GLS z odpowiednich projekcji koniuszkowych. Stosunek PWV/GLS (–m/s%) obliczano jako marker interakcji komorowo-tętniczej.

Pracę mięśnia sercowego (MW, *myocardial work*) oceniano, łącząc uzyskane za pomocą echa odształcenie LV z ciśnieniem tętniczym mierzonym na ramieniu w celu nieinwazyjnego skonstruowania krzywych odształcenia i ciśnienia LV. W przewlekłej fazie badania dwuwymiarowe badanie echokardiograficzne poprzedzało ocenę CFR, po zakończeniu badań naczyniowych.

JAKIE WNIOSKI WYPŁYWAJĄ Z BADAŃ IKONOMIDISA I WSP.?

Krótkie, jednorazowe zastosowanie HNB powodowało mniejszy wzrost PWV niż palenie papierosa (zmiana 1,1 vs. 0,54 m/s; $p < 0,05$) bez zmian w CO i biomarkerach w przeciwieństwie do palenia tradycyjnych papierosów. W porównaniu z paleniem papierosów przejście na HNB na 1 miesiąc wpłynęło na poprawę wskaźników: CO, FMD, CFR, TAC, GLS, GWW, MDA, TxB2 (różnice odpowiednio 10,42 ppm, 4,3%, 0,98, 1,8 ml/mm Hg, 2,35%, 19,72 mm Hg%, 0,38 nmol/l i 45 pg/ml; $p < 0,05$). Używanie HNB wywierało zatem mniej szkodliwy wpływ na czynność naczyń krwionośnych i serca niż palenie papierosów tytoniowych.

Mechanizmy patofizjologiczne leżące u podstaw szkodliwego działania palenia papierosów na układ krążenia obejmują wiele różnych elementów, wśród nich:

- upośledzenie elastyczności tętnic;
- upośledzenie odształcenia mięśnia sercowego;
- dysfunkcję śródbłónka;
- nasilenie stresu oksydacyjnego;
- nasilenie aktywacji płytek krwi.

Wszystkie powyższe parametry oceniano w tym pierwszym tej skali badaniu produktu typu HNB. Pomiar

prędkości fali tętna szyjno-piersiowego (PWV) umożliwia powtarzalną, nieinwazyjną ocenę ilościową sztywności tętnic o wartościach diagnostycznej i prognostycznej. Całkowita podatność tętnic stanowi pulsacyjny składnik obciążenia LV i określa ilościowo podatność całego układu tętniczego, co ma istotne znaczenie fizjologiczne i prognostyczne. Określenie rozszerzalności tętnicy ramiennej wywołanej przepływem (FMD) służy ocenie funkcji śródbłónka i przewidywaniu śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Poprawa FMD o 1% wiąże się z 13-procentowym obniżeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [3]. Rezerwa wieńcowa (CFR) oceniana za pomocą pomiarów echokardiograficznych jest z kolei markerem funkcji mikrokrążenia wieńcowego o wartości predykcyjnej dla niekorzystnego wyniku sercowo-naczyniowego. Co ważne, CFR umożliwia prognozowanie śmiertelności i ryzyka zawału serca (MI, *myocardial infarction*) u pacjentów z prawidłowymi lub nieznacznie zmienionymi miażdżycowo tętnicami wieńcowymi oraz zachowaną regionalną i całkowitą funkcją LV — zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku. W innych badaniach wykazano, że palenie tytoniu zmniejsza CFR o 21% u bezobjawowych palaczy bez choroby wieńcowej [4]. Obliczanie GLS za pomocą echokardiografii jest już standardową metodą oceny odształcenia mięśnia sercowego. Wskaźnik czynności mięśnia sercowego jest nowym wskaźnikiem interakcji komorowo-tętniczej, który łączy wskaźnik odształcenia podłużnego mięśnia sercowego z dynamicznymi nieinwazyjnymi pomiarami ciśnienia w LV, tworząc pętle ciśnienie-odształcenie. W ten sposób wskaźnik ten minimalizuje ryzyko błędów w badaniu odształcenia mięśnia sercowego, które wynikają z jego charakteru zależnego od obciążenia. Jeśli chodzi o obciążenie stresem oksydacyjnym, to stężenia MDA i karbonyli białkowych (PC, *protein carbonyl*) służą jako powszechnie stosowane biomarkery, a stężenie TxB2 w osoczu wiąże się ze zwiększoną aktywacją płytek krwi. Jak więc widać, badanie grupy Ikonmidisa starannie zaplanowano i metodologicznie jest obecnie najlepszym, najszerszym i najbardziej wszechstronnym podejściem do oceny skutków stosowania HNB na układ sercowo-naczyniowy.

CO WCZEŚNIEJ WIEDZIELIŚMY O KORZYŚCIACH ZE STOSOWANIA SYSTEMÓW HNB ZAMIAST TRADYCYJNYCH PAPIEROSÓW, A CO WNOŚI NOWE BADANIE GRECKIE?

Wyroby typu HNB opracowano jako bezdymne (pozbawione procesu spalania) formy produktów

tytoniowych nowej generacji. Od początku zauważano, że ich stosowanie powoduje znaczne obniżenie obecności substancji smolistych i substancji rakotwórczych w porównaniu z paleniem tradycyjnych papierosów [5–9]. Już na podstawie tych badań sugerowano wcześniej, że produkty typu HNB mogą stanowić alternatywę dla tradycyjnych, szkodliwych papierosów, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, którzy mimo działań i sugestii terapeutycznych nie rzucają palenia. Aby jednak sprawdzić takie rozumowanie, potrzebne są zarówno badania kliniczne wpływu tych produktów na układ sercowo-naczyniowy, jak i, w przyszłości, prospektywne badania kliniczne w grupie osób niemogących rzucić palenia. Badanie greckie otwiera epokę tych właśnie badań w nowoczesnie rozumianej kardiologii prewencyjnej. Jego celem było bowiem zbadanie wpływu HNB na funkcję śródbłonna, sztywność tętnic, odkształcenie mięśnia sercowego, stres oksydacyjny i aktywację płytek krwi, zarówno w fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania, jak i po miesiącu od przejścia na stosowanie HNB, w porównaniu z tradycyjnymi papierosami tytoniowymi.

Jak wyżej wspomniano, HNB wykazały zdecydowanie mniej niekorzystny wpływ na funkcje naczyń niż tradycyjne papierosy. Palenie papierosów powodowało większy wpływ na PWV. Ale, co ważniejsze, w porównaniu z wartością wyjściową, palenie papierosów spowodowało wzrost SBP i częstości rytmu serca (odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,02$), natomiast stosowanie produktu HNB nie wykazało istotnych zmian w zakresie powyższych wskaźników ($p = 0,14$ i $p = 0,77$). Może to mieć istotne znaczenie dla oceny HNB w porównaniu z papierosami w kontekście wytycznych prewencyjnych i hipertensjologicznych w przyszłości.

W fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania badania papierosy powodowały znaczący wzrost MDA, w przeciwieństwie do braku takiego wzrostu po produktach HNB. Dodatkowo wzrost MDA spowodowany tradycyjnymi papierosami był istotnie skorelowany z odpowiednim wzrostem PWV ($r = 0,825$; $p < 0,001$). W porównaniu z wartością wyjściową krótkie, jednorazowe palenie istotnie zwiększyło stężenie TxB2; wartości TxB2 nie zmieniły się istotnie po użyciu produktów typu HNB.

Podobne zależności stwierdzano w badaniu Ikonmidisa i wsp., analizując ekspozycję na CO. W fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania, w porównaniu z wartością wyjściową, poziom wydychanego CO był istotnie podwyższony po paleniu tradycyjnych papierosów, ale nie wpływało na to wdychanie aerozolu z HNB.

W fazie przewlekłej badania zarówno FMD, jak i CFR były istotnie podwyższone w ciągu miesiąca od przejścia na produkty HNB w porównaniu z tymi parametrami u palaczy tytoniu (różnica w FMD = 4,3%; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,23–7,51; $p = 0,009$; różnica w CFR = 0,98; 95% CI: 0,23–1,80; $p = 0,02$). Centralne SBP było istotnie niższe w grupie używającej produktu HNB niż w grupie palących tytoń (różnica = 10,4 mm Hg⁻¹; 95% CI: 3,05–17,88; $p = 0,02$). Całkowita podatność tętnicza było istotnie niższa w grupie używających HNB niż w grupie palących tytoń (różnica = 1,8 ml/mm Hg; 95% CI: 0,3–3,5; $p = 0,04$). W porównaniu z wartością wyjściową wartości PWV, HR, SBP i DBP nie uległy zmniejszeniu po miesiącu stosowania HNB.

Niezwykle interesująco przedstawiały się wyniki oceny czynności mięśnia sercowego w tym badaniu. Stwierdzono istotną interakcję między zmianami GLS, PWV/GLS, GWI, GWW a statusem palenia w ciągu miesiąca. W grupie stosującej produkty HNB w porównaniu z grupą kontrolną GLS uległo poprawie w okresie obserwacji. Stwierdzono, że stosunek PWV/GLS, jako marker interakcji komorowo-tętniczej, uległ poprawie w ciągu miesiąca od przejścia na produkty HNB w porównaniu z paleniem tytoniu ($p = 0,03$). Co więcej, zarówno wartość GWI, jak i GWW uległy zmniejszeniu w ciągu miesiąca stosowania produktów HNB w porównaniu z paleniem tytoniu. Wzrost TAC był istotnie skorelowany ze spadkiem GWI ($r = 0,344$; $p = 0,03$). W porównaniu z wartością wyjściową wszystkie wskaźniki odkształcenia mięśnia sercowego nie zmieniły się istotnie w grupie kontrolnej palaczy tytoniu po miesiącu ($p > 0,05$).

Podobnie wykazano zdecydowanie mniej niekorzystny wpływ produktów HNB niż tradycyjnych, spalanych papierosów na stres oksydacyjny i aktywację płytek krwi. Stwierdzono istotną interakcję między zmianami MDA, TxB2 i statusem palacza po miesiącu. Stężenia MDA istotnie się obniżyły u osób przechodzących na produkty HNB w porównaniu z palaczami tytoniu. Dodatkowo zastąpienie palenia papierosów wyrobem HNB powodowało znacznie większe obniżenie TxB2 niż palenie tytoniu. W okresie obserwacji zmierzony spadek stężenia MDA w osoczu był istotnie dodatnio skorelowany ze wzrostem FMD ($r = 0,51$; $p = 0,03$).

JAKIE ZALETY TEGO BADANIA PODKREŚLAJĄ SAMI AUTORZY?

Ikonmidis i wsp. podkreślają, że to pierwsze tego typu badanie kliniczne, w którym wiarygodnie oceniono

wpływ produktów typu HNB na układ sercowo-naczyniowy palaczy, korzystając z metodologii próby skrzyżowanej. W fazie krzyżowej krótkiego, jednorazowego zastosowania wykazano, że pojedyncze użycie wyrobu HNB spowodowało mniejszy wzrost PWV niż palenie papierosów tytoniowych i nie wiązało się z dalszym narastaniem stresu oksydacyjnego i aktywacji płytek krwi ani zwiększoną ekspozycją na CO w porównaniu z wartością wyjściową. Krótkie, jednorazowe palenie papierosów tytoniowych wpływało natomiast szkodliwie na badane markery funkcji naczyniowej, stres oksydacyjny i aktywację płytek krwi. Ponadto, w fazie przewlekłej tego badania, przejście z palenia papierosów na produkty HNB na miesiąc wiązało się z poprawą funkcji śródbłonna, CFR, podatności tętnic i MW, jak również ze zmniejszeniem obciążenia stresem oksydacyjnym, aktywacji płytek krwi i narażenia na CO. Zmiany te nie były widoczne w równoległej grupie kontrolnej osób, które kontynuowały palenie papierosów tytoniowych przez miesiąc. Co interesujące, zmniejszenie obciążenia stresem oksydacyjnym po przejściu na produkty HNB wiązało się z odpowiednią poprawą funkcji śródbłonna, natomiast zwiększenie podatności tętnic wiązało się z jednoczesnym zmniejszeniem MW.

Warto zaznaczyć, że istnieją prace kliniczne wskazujące, że zwiększona sztywność tętnic u palaczy jest odwracalna, aczkolwiek po znacznym okresie abstinencji od palenia, wynoszącym od 2 do 10 lat [10–13], zatem przejście na wyroby HNB palacza jest wyjątkową procedurą poprawy podatności naczyń. Autorzy badania podkreślają, że jest to pierwsze na świecie badanie, w którym wykazano, że nawet jednokrotne (tzw. ostre) użycie wyrobu typu HNB wiąże się z mniejszym wzrostem PWV niż tradycyjne palenie tytoniu. Jest to również pierwsze na świecie badanie, w którym wykazano, że przejście z palenia papierosów na produkty HNB skutkuje poprawą TAC i centralnego SBP, co sugeruje mniej szkodliwy wpływ tego produktu na obciążenie LV. Warto pamiętać, że taki parametr, jak TAC, uwzględnia wpływ dużych, centralnych, elastycznych tętnic, jak również małych, obwodowych, mięśniowych tętnic. Poprawa podatności tętnic obwodowych mogłaby więc poprawić TAC, nie wpływając nawet na samą PWV.

Autorzy podkreślają także inny aspekt wyników tego badania. Nasilenie stresu oksydacyjnego jest kluczowym patofizjologicznym mediatorem uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego spowodowanych krótkim, jednorazowym i przewlekłym paleniem tytoniu. Dialdehyd

malonowy to produkt peroksydacji fosfolipidów błony komórkowej i dlatego jest ważnym i powtarzalnym markerem peroksydacji lipidów. Zwykle stężenie MDA jest podwyższone u palaczy, a jego wartość zostaje obniżona po nikotynowym leczeniu zastępczym lub stosowaniu warenikliny w programach wspomaganego medycznie rzucania palenia lub po przejściu na używanie papierosów elektronicznych. W prezentowanym badaniu stężenie MDA nie było podwyższone w fazie krótkiego, jednorazowego zastosowania po użyciu produktu HNB, w przeciwieństwie do palenia zwykłych papierosów. Co więcej, w fazie przewlekłej wykazano obniżone wartości MDA w ciągu miesiąca od zastąpienia papierosów tradycyjnych przez wyrób typu HNB.

Produkty HNB wywołują aktywację płytek krwi w mniejszym stopniu niż tradycyjne papierosy. Stężenie TxB2 w osoczu jest ważnym markerem aktywacji płytek krwi. W prezentowanym badaniu nie wykryto znaczących zmian stężenia TxB2 w osoczu po użyciu produktu typu HNB wobec wartości wyjściowej. Zaobserwowano natomiast zwiększone wartości TxB2 po paleniu papierosa. Wartość TxB2 w osoczu znacznie się obniżyła po miesiącu stosowania HNB, natomiast w równoległej grupie palaczy tytoniu w tym samym okresie nie zaobserwowano żadnych zmian.

Krótkie, jednorazowe stosowanie HNB nie spowodowało wzrostu poziomu wydychanego CO, przy czym uległ on znacznemu obniżeniu podczas miesięcznego badania kontrolnego. W prezentowanym badaniu stwierdzono również znaczący wzrost FMD po przejściu na produkty HNB na okres miesiąca. Prezentowane badanie jest pierwszym, w którym wykazano istotną poprawę CFR w ciągu miesiąca od przejścia na produkty HNB zamiast tradycyjnych papierosów.

Sprawność mięśnia sercowego w przedstawionym badaniu poprawiła się po miesięcznym stosowaniu HNB, na co wskazywały parametry echokardiograficzne — odpowiednia poprawa GLS oraz redukcja wskaźnika czynności mięśnia sercowego (GWI), całkowitej utraty czynności mięśnia sercowego (GWW), a także wzrost całkowitej wydajności pracy mięśnia sercowego (GWE, *global work efficiency*), ocenianych na podstawie odpowiednich krzywych odkształcenia i ciśnienia. Co interesujące, poprawa GWI wiązała się ze wzrostem wartości TAC. Zmniejszenie GWI po zamianie papierosów tradycyjnych na produkty HNB można zatem przypisać zmniejszeniu obciążenia spoczynkowego LV, na co wskazuje równoczesne obniżenie centralnego SBP i wzrost TAC po miesiącu. Co

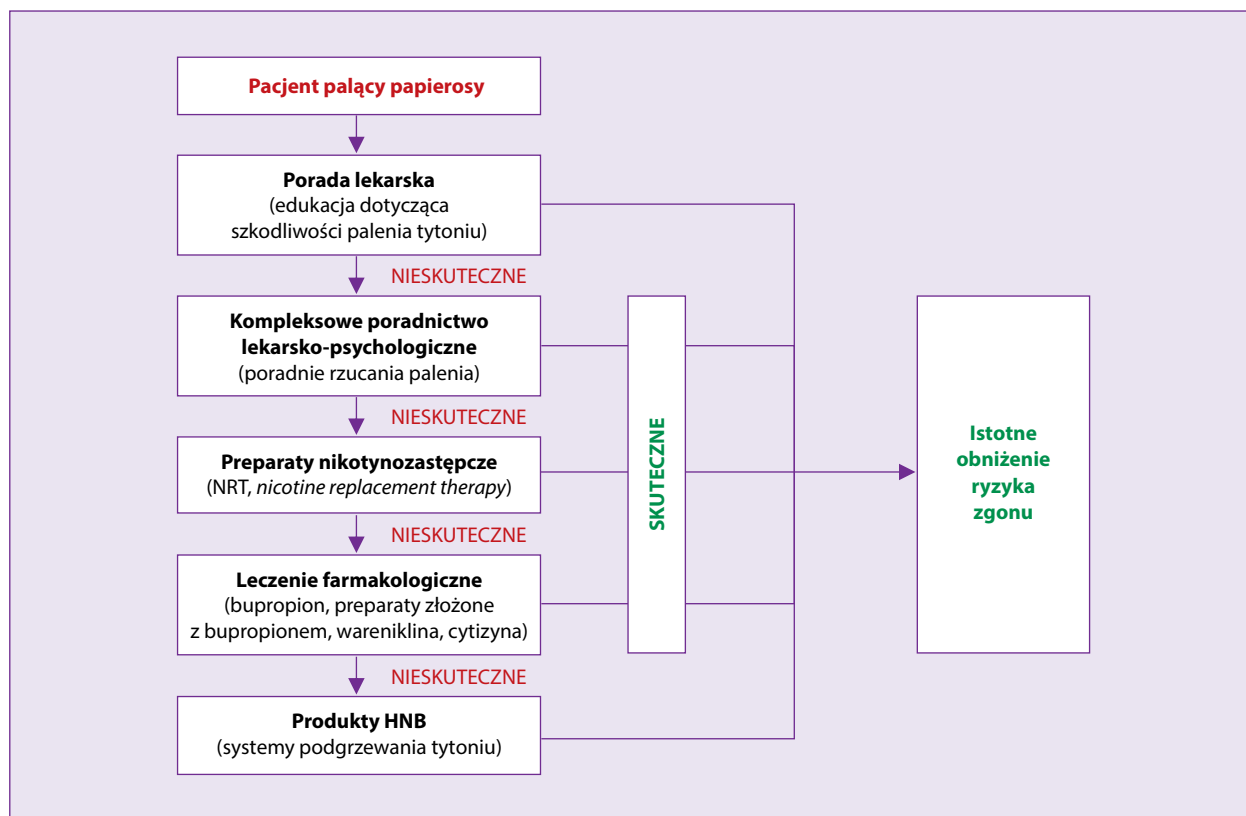
więcej, obserwowana poprawa stosunku PWV do GLS po miesiącu stosowania produktów HNB również sugerowała poprawę interakcji komorowo-tętnicznej. W badaniu zaobserwowano więc, że poprawa funkcji naczyniowej i stresu oksydacyjnego, wynikająca prawdopodobnie ze zmniejszonej ekspozycji na CO, rozwijała się równoległe z poprawą wydajności MW po przejściu z tradycyjnych papierosów na używanie produktów HNB w okresie miesiąca. Alternatywnie, potencjalne zmniejszenie stężenia nikotyny we krwi po przejściu na produkty typu HNB z palenia papierosów mogło również odpowiadać za poprawę markerów sercowych i naczyniowych w fazie przewlekłej opisywanego badania.

JAKIE IMPLIKACJE BĘDZIE MIAŁO BADANIE GRECKIE NAD WPŁYWEM PRODUKTÓW HNB NA PACJENTÓW Z CHOROBIAMI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO?

Ograniczeniem prezentowanego badania jest jego jednośrodkowy charakter. Konieczne są długoterminowe obserwacje, prospektywne badania, które pozwolą ocenić, czy obserwowana poprawa funkcji naczyń i mięśnia sercowego po przejściu na produkty HNB wiąże

się ze zmniejszeniem liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badań takich obecnie nie ma, ale dostępne dane pozwalają na bardziej przyjazne spojrzenie kardiologów na problem stosowania produktów typu HNB. Powinno to zaowocować, zdaniem piszącego te słowa, bardziej racjonalnym, mniej dogmatycznym i bardziej otwartym na nowe dowody kliniczne stanowiskiem kardiologów w tej kwestii niż zaprezentowane w najnowszych wytycznych prewencyjnych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2021 roku. Wytyczne te, przypomnijmy, krytycznie odnoszą się do e-papierosów, praktycznie w ogóle nie formułują opinii odnośnie do produktów HNB [14].

Niezależnie od ograniczeń greckiego badania można już stwierdzić, że krótkie, jednorazowe używanie produktów typu HNB ma mniej szkodliwy wpływ na elastyczność tętnic niż palenie papierosów i nie powoduje dalszego wzrostu obciążenia stresem oksydacyjnym, aktywacji płytek krwi ani narażenia na CO w porównaniu z wartością wyjściową, w przeciwieństwie do krótkiego, jednorazowego palenia papierosów tytoniowych. Przejście z palenia papierosów na używanie produktów typu HNB na miesiąc wywołuje poprawę funkcji śródbłonna,



Rycina 3. Schemat interwencji służących rzuceniu palenia według propozycji polskich ekspertów z 2019 roku; HNB (*heat-not-burn*) — system podgrzewania tytoniu (przedrukowano za zgodą z [15])

zmniejszenie obciążenia stresem oksydacyjnym, a także ograniczenie aktywności płytek krwi i ekspozycji na CO, powodując jednocześnie poprawę CFR i wydajności MW w porównaniu z kontynuacją palenia tytoniu.

Warto raz jeszcze wrócić do rozważań, które podjęliśmy z prof. Markiem Postulą na łamach cytowanej wcześniej pracy [1]. Pisaliśmy wówczas: „(...) **pomimo tak ważnych przesłanek na rzecz szerszego rozpowszechnienia produktów typu HNB zamiast tradycyjnych papierosów, debata nad HNB w środowiskach medycznych napotyka często opór, definiowany pryncypialnym stanowiskiem o niemożności zaakceptowania żadnej formy stosowania wyrobów tytoniowych przez lekarzy i ekspertów promocji zdrowia. Zainteresowanie HNB jako metodą zmniejszania ekspozycji na dym papierosowy, odzwyczajania od palenia czy nawet zastępowania produktów szkodliwych mniej szkodliwymi ma jednak coraz większe uzasadnienie naukowe (...)** również medycyna — z punktu widzenia zasad deontologii — **dopuszcza stosowanie ‘mniej szkodliwych produktów zastępczych’ w celu walki z groźniejszymi skutkami zdrowotnymi, czego typowym przykładem jest program metadonowy oraz stosowanie buprenorfiny w walce z uzależnieniami od groźnych narkotyków (...)** osoby używające tych produktów są narażone na od 50 do 98% mniej potencjalnie szkodliwych związków i 99% mniej wolnych rodników w porównaniu z konwencjonalnymi papierosami”. Wyniki greckiego badania jedynie utwierdzają nas w słuszności formułowanych wówczas poglądów.

Nadal pozostaje ważne właściwe pozycjonowanie produktów typu HNB w strategii walki z paleniem papierosów, zwłaszcza wśród pacjentów niepodatnych na inne, dotychczas stosowane metody leczenia. Propozycję takiego pozycjonowania opracowaną przez polskich ekspertów w 2019 roku przypominam na rycinie 3.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków/testów diagnostycznych: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Novartis, Sandoz, Sanofi, Servier, Viatrix, Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

1. Postula M, Filipiak KJ. Systemy podgrzewania tytoniu — oręż w walce z nalogiem czy kolejne zagrożenie dla zdrowia? *Med Dypł.* 2021; 4: 21–24.
2. Ikonomidis I, Vlastos D, Kostelli G, et al. Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 11808, doi: [10.1038/s41598-021-91245-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91245-9), indexed in Pubmed: 34083663.
3. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010; 26(6): 631–640, doi: [10.1007/s10554-010-9616-1](https://doi.org/10.1007/s10554-010-9616-1), indexed in Pubmed: 20339920.
4. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007; 356(8): 830–840, doi: [10.1056/NEJMra061889](https://doi.org/10.1056/NEJMra061889), indexed in Pubmed: 17314342.
5. Salman R, Talih S, El-Hage R, et al. Free-Base and total nicotine, reactive oxygen species, and carbonyl emissions from IQOS, a heated tobacco product. *Nicotine Tob Res.* 2019; 21(9): 1285–1288, doi: [10.1093/ntr/nty235](https://doi.org/10.1093/ntr/nty235), indexed in Pubmed: 30476301.
6. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(7): 1050–1052, doi: [10.1001/jamainternmed.2017.1419](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1419), indexed in Pubmed: 28531246.
7. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, et al. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH.* 2017; 39(3): 201–207, doi: [10.7888/juoeh.39.201](https://doi.org/10.7888/juoeh.39.201), indexed in Pubmed: 28904270.
8. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, et al. Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction.* 2018; 113(11): 2099–2106, doi: [10.1111/add.14365](https://doi.org/10.1111/add.14365), indexed in Pubmed: 29920842.
9. Li X, Luo Y, Jiang X, et al. Chemical analysis and simulated pyrolysis of tobacco heating system 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2019; 21(1): 111–118, doi: [10.1093/ntr/nty005](https://doi.org/10.1093/ntr/nty005), indexed in Pubmed: 29319815.
10. Ikonomidis I, Marinou M, Vlastos D, et al. Effects of varenicline and nicotine replacement therapy on arterial elasticity, endothelial glycocalyx and oxidative stress during a 3-month smoking cessation program. *Atherosclerosis.* 2017; 262: 123–130, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.012), indexed in Pubmed: 28549278.
11. Ikonomidis I, Tzortzis S, Triantafyllidi H, et al. Association of impaired left ventricular twisting-untwisting with vascular dysfunction, neurohumoral activation and impaired exercise capacity in hypertensive heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(12): 1240–1251, doi: [10.1002/ejhf.403](https://doi.org/10.1002/ejhf.403), indexed in Pubmed: 26443037.
12. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, et al. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2019; 49(2): e13049, doi: [10.1111/eci.13049](https://doi.org/10.1111/eci.13049), indexed in Pubmed: 30422317.
13. Li H, Srinivasan SR, Berenson GS. Comparison of the measures of pulsatile arterial function between asymptomatic younger adult smokers and former smokers: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 2006; 19(9): 897–901, doi: [10.1016/j.amjhyper.2006.02.004](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.004), indexed in Pubmed: 16942930.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
15. Szymański FM, Kuna P, Platek A, et al. Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu (heat-not-burn) a zdrowie pacjentów — opinia grupy ekspertów. *Choroby Serca i Naczyn.* 2019; 16(2): 135–142, doi: [10.5603/chsin.2019.0021](https://doi.org/10.5603/chsin.2019.0021).

LIPANTHYL[®]
FENOFIBRATUM



Najnowsze doniesienia potwierdzają*, że dodanie fenofibratu np. ^{supra}LIPANTHYL 160 do statyny:^{1}**

redukuje śmiertelność całkowitą o 32%^{1*}

redukuje śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych o 37%^{1*}

pozwala na długotrwałe utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych, nawet po zaprzestaniu aktywnego leczenia fenofibratem (tzw. efekt dziedzictwa)
- wielkość i długość uzyskiwanych efektów pogłębia się wraz z czasem trwania terapii.^{1*}

*u pacjentów z dyslipidemią aterogenną oraz cukrzycą

**wskazanie do politerapii ze statyną dotyczy Lipanthyl: 160 supra, 200M, 145 NT

1. Zhu L, Hayden A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study.

Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):28

2. Kim NH, Kim SG. Fibrates Revisited: A Potential Role in Reducing Cardiovascular Risk. Diabetes Metab J. 2020; 44 (2): 213-221

Fenofibrat w leczeniu zaburzeń lipidowych — przegląd najnowszych doniesień

Fenofibrat in the treatment of dyslipidemia: review of most recent data

Filip M. Szymański¹ , Grzegorz Dzida² , Agnieszka Mastalerz-Migas³ 

¹Katedra Chorób Cywilizacyjnych Wydziału Medycznego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Fenofibrat od wielu lat stosuje się w terapii zaburzeń lipidowych. Jego skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w wielu badaniach, a z każdym rokiem baza dowodowa ulega dalszemu rozszerzeniu. W celu uzupełnienia posiadanej wiedzy na temat potencjału leku we wskazaniach rejestracyjnych w niniejszej pracy podsumowano najnowsze doniesienia.

Podobnie jak we wcześniej opublikowanych badaniach, również w bieżących doniesieniach jest potwierdzany ponad wszelką wątpliwość korzystny wpływ fenofibratu na wartości lipidów u pacjentów z hipertriglicerydemią lub mieszaną dyslipidemią (w tym u chorych na cukrzycę). W najnowszych pracach coraz częściej podnosi się także kwestię wpływu fenofibratu na twarde punkty końcowe, istotne zarówno z perspektywy pacjenta, jak i lekarza. Zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzają tezę, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym terapia fenofibratem obniża śmiertelność oraz ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo zaobserwowano długotrwałe utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych, nawet po zaprzestaniu leczenia, a także sygnały wskazujące na potencjalną renoprotekcyjną aktywność leku. W najnowszych doniesieniach są także potwierdzane wcześniejsze obserwacje, zgodnie z którymi terapia fenofibratem jest na ogół dobrze tolerowana i bezpieczna. Biorąc powyższe pod uwagę, zasadnym jest utrzymanie przez ten lek miejsca w nowoczesnym postępowaniu terapeutycznym zaburzeń lipidowych.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 148–165

Słowa kluczowe: fenofibrat, zaburzenia lipidowe, ryzyko sercowo-naczyniowe, efekt dziedzictwa

ABSTRACT

Fenofibrate has been used for many years in the treatment of lipid disorders. Its efficacy and safety have been assessed in many studies, and the evidence base continues to expand with each passing year. To supplement the knowledge on the potential of the drug in the registration indications, this paper summarizes the latest reports.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, prof. ucz.

Katedra Chorób Cywilizacyjnych

Wydział Medyczny *Collegium Medicum*

Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa

e-mail: f.szymanski@uksw.edu.pl

As in previously published studies, also in the current reports, the beneficial effect of fenofibrate on lipid values in patients with hypertriglyceridemia or mixed dyslipidaemia (including diabetic patients) is beyond doubt confirmed. Recent studies also increasingly raise the issue of the effect of fenofibrate on hard endpoints, important both from the patient's and physician's perspective. The identified scientific evidence supports the thesis that in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome, fenofibrate therapy reduces mortality and the risk of cardiovascular events. In addition, long-term maintenance of favourable therapeutic effects, even after treatment discontinuation, was observed, as well as signals indicating potential renoprotective activity of the drug. The latest reports also confirm previous observations, according to which fenofibrate therapy is generally well-tolerated and safe. Taking the above into account, it is reasonable for this drug to maintain its place in the modern treatment of lipid disorders.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (3), 148–165

Key words: fenofibrate, dyslipidemia, cardio-vascular risk, legacy effect

WPROWADZENIE

Fenofibrat to jedna z pochodnych kwasu fibrynowego (fibratów), która na rynku jest obecna już od połowy lat 70. XX wieku, a obecnie dostępna jest w ponad 85 krajach na całym świecie. Należy do agonistów receptorów PPAR α , a, aktywując je, prowadzi do zmiany metabolizmu lipoprotein [1–3]. Fenofibrat zwiększa tym samym lipolizę i eliminację cząsteczek bogatych w triglicerydy (TG, *triglycerides*) z osocza oraz obniża stężenia lipoprotein o niskiej i bardzo niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*/VLDL, *very low-density lipoproteins*), które odgrywają ważną rolę w procesie powstawania blaszki miażdżycowej. Jednocześnie pozwala na wzrost stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoproteins*) — tak zwanego dobrego cholesterolu. Jak sugerują liczne badania, korzystny wpływ fenofibratu może wynikać również z jego działania plejotropowego, w tym: przeciwutleniającego, przeciwzapalnego i przeciwzakrzepowego, ale także zdolności do poprawy funkcji śródbłonna [3, 4]. Ze względu na swoje właściwości fenofibrat stosuje się w leczeniu zaburzeń lipidowych, by zapobiec ich długotrwałym skutkom [5].

Skuteczność i bezpieczeństwo fenofibratu oceniono w wielu badaniach, a z każdym rokiem baza dowodowa ulega dalszemu rozszerzeniu. Niniejszy przegląd przygotowano w celu zidentyfikowania ostatnio opublikowanych prac i uzupełnienia dotychczasowej wiedzy na temat potencjału leku we wskazaniach rejestracyjnych. Przeprowadzono obszerne przeszukanie medycznych baz danych (*PubMed*, *Embase*) w kierunku pełnotekstowych publikacji w języku angielskim lub polskim wy-

danych od 2018 roku, które dostarczałyby nowych, interesujących danych. Zidentyfikowane najciekawsze publikacje zmapowano, uwzględniając populację badania oraz oceniane punkty końcowe. Krótką charakterystykę badań przedstawiono w tabeli 1 [6–17].

WPLYW NA STĘŻENIE LIPIDÓW

Najłatwiejszym do zmierzenia efektem leczenia fenofibratem jest jego wpływ na stężenia TG i cholesterolu (głównie frakcji nie-HDL), których zbyt wysoką wartość uważa się za czynnik ryzyka chorób układu krążenia [18–22]. Skuteczność fibratów w tym zakresie potwierdzono w wielu badaniach, w związku z czym już od wielu lat są one stosowane (w monoterapii lub w skojarzeniu głównie ze statynami) u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi [23–26]. Wyniki opublikowanych niedawno badań są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami.

W randomizowanym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym w Korei Południowej metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym wykazano, że połączenie fenofibratu i statyny jest skuteczne w optymalizacji parametrów lipidowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych z dyslipidemią mieszaną i prawidłowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), uzyskanym w wyniku stosowania monoterapii statyną [12]. U pacjentów, u których włączono terapię kombinowaną, istotne obniżenie stężenia cholesterolu nie-HDL, a więc realizację drugorzędowego celu leczenia zaburzeń lipidowych, obserwowano już w 4. tygodniu, natomiast w grupie kontrolnej, mimo kontynuacji terapii statyną, wartości te zwiększały się z czasem

Tabela 1. Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (opracowano na podstawie [6–17] *)

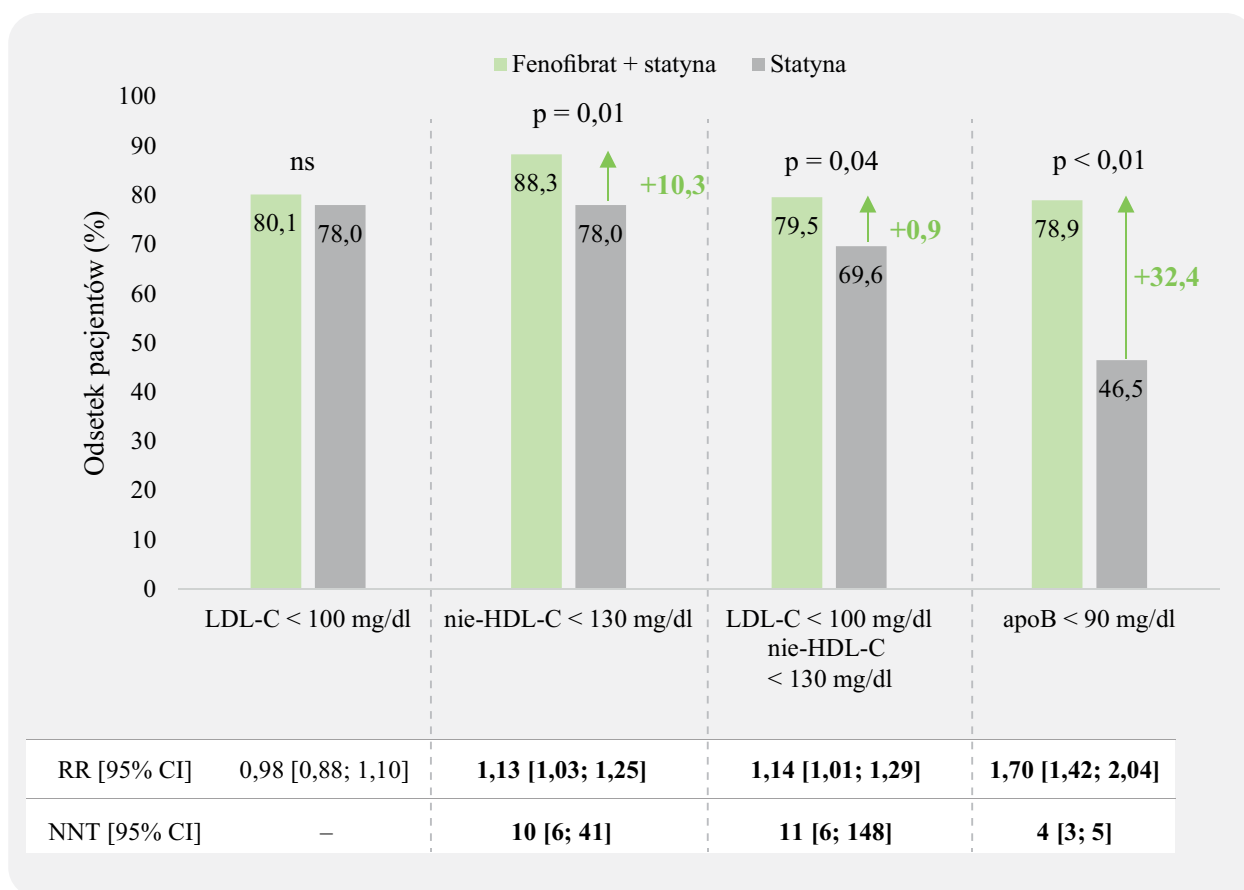
Autor/rok publikacji (akronim badania)	Metodyka	Lokalizacja	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji	Analizowani pacjenci	Punkty końcowe	Finansowanie
Chauhan i wsp., 2019 (ACCORD-Lipid) [6]	Analiza post-hoc badania RCT	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z dyslipidemią lub bez niej u pacjentów, których próbki moczu były dostępne	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	2 lata	G1: 242 G2: 329	Markery biologiczne w moczu: KIM-1, IL-18, MCP-1, YKL40 eGFR, UACR Stężenie kreatyniny	NIDDK (ACCORD: NHLBI)
Frazier i wsp., 2018 (ACCORD-Lipid/ACCORDION) [7]	Analiza post-hoc badania RCT	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z dyslipidemią lub bez niej z oceną eGFR w 4. mies.	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 4 lata	G1: 2636 G2: 2632	eGFR CKD; niewydolność nerek Mikro-/makroalbuminuria	National Institutes of Health, Stany Zjednoczone (ACCORD: NHLBI)
Mott i wsp., 2018 (ACCORD/ACCORDION) [8]	Analiza post-hoc badania RCT i badania kontynuacyjnego	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z towarzyszącą dyslipidemią lub bez niej	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 5, 6 roku	G1: 2736 G2: 2721	Złożony punkt końcowy: • makroalbuminuria • podwójne stężenie kreatyniny • konieczność dializy • zgon niezależnie od przyczyny	Dane niedostępne (ACCORD: NHLBI)
Zhu i wsp., 2020 (ACCORD-Lipid/ACCORDION) [9]	Analiza post-hoc badania RCT i badania kontynuacyjnego	Wieloośrodkowe, Stany Zjednoczone, Kanada	Cukrzyca typu 2 z towarzyszącą dyslipidemią	G1: fenofibrat 160 mg + simwastatyna 20–40 mg G2: placebo + simwastatyna 20–40 mg	Mediana: 9, 7 roku	G1: 484 G2: 456	Zgon sercowo-naczyniowy lub niezależnie od przyczyny Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, zdarzenia wieńcowe)	Brak (ACCORD: NHLBI)
Dolladille i wsp., 2019 [10]	Część 1: badanie kliniczno-kontrolne Część 2: analiza danych z rejestru zdarzeń niepożądanych	Część 1: jednośrodkowe, Caen, Francja Część 2: międzynarodowe	Pacjenci z dyslipidemią Część 1: hospitalizacja z powodu VTE (grupa kliniczna) lub z innego powodu (grupa kontrolna) Część 2: zgłoszenia VTE (grupa kliniczna) lub inne zgłoszenia (grupa kontrolna)	Leczenie hipolipemizujące	Dane niedostępne	Część 1: 677 Część 2: nd	VTE	Brak
Gosho, 2018 [11]	Analiza danych z rejestru zdarzeń niepożądanych	Japonia	Pacjenci stosujący terapię hipolipemizującą	Leczenie hipolipemizujące	Dane niedostępne	468 292	Rabdomioliza	JSPS KAKENHI

cd. →

Tabela 1. cd. Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu (opracowano na podstawie [6–17])*

Ihm i wsp., 2020 [12]	RCT, podwójnie zaslepione	Wieloośrodkowe, Korea	Dyslipidemia mieszana oraz ryzyko sercowo-naczyniowe	G1: fenofibrat 160 mg + pitawastatyna 2 mg G2: placebo + pitawastatyna 2 mg	8 tyg. + 16 tyg. (faza przedłużona)	G1: 174 G2: 173	Profil lipidowy Stężenia fibrynogenu i hs-CRP Bezpieczeństwo, adherence	Hanlim Pharmaceuticals
Jo i wsp., 2021 [13]	Badanie kohortowe z dostosowaniem propensity score	Badanie populacyjne, Korea	Cukrzyca typu 2	G1: fenofibrat G2: brak fenofibratu lub kwasów omega-3	Mediana: 3 lata	10 114	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar, PCI, zgon sercowo-naczyniowy) Zgon niezależnie od przyczyny	Hallym University Research Fund 2020
Kim i wsp., 2019 (EC-LIPSE-REAL study) [14]	Badanie kohortowe z dostosowaniem propensity score	Badanie populacyjne, Korea	Zespół metaboliczny (≥ 40 rz.)	G1: fenofibrat + statyna G2: statyna	Średnia (SD) 29,7 (17,7) mies.	G1: 2156 G2: 8549	Zdarzenia sercowo-naczyniowe (choroba wieńcowa, udar niedokrwienne, zgon sercowo-naczyniowy) Bezpieczeństwo	Abbott Laboratories, Korea
Machado-Duque i wsp., 2020 [15]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednorazowe	Kolumbia	Dyslipidemia mieszana oraz umiarkowane do wysokiego ryzyko sercowo-naczyniowe	Kwas fenofibrynowy + rosuvastatyna	≥ 6 mies.	386	Profil lipidowy Ryzyko sercowo-naczyniowe Ciśnienie tętnicze	Lafranco
Woo i wsp., 2018 [16]	Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednorazowe	Jednośrodkowe, Seul, Korea	Hipertriglicydemia oraz ≥ 1 czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	Fenofibrat 160 mg lub kwas fenofibrynowy 135 mg \pm statyna	Mediana (zakres) 4 (2–9) mies.	1113	Bezpieczeństwo Zmiana stężenia TG	National Research Foundation of Korea
Yen i wsp., 2021 [17]	Retrospektywne badanie kohortowe	Badanie populacyjne, Tajwan	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	G1: brak fenofibratu/statyny G2: fenofibrat G3: statyna G4: fenofibrat + statyna	Średnia (SD) G1: 3,2 (2,8) roku G2: 3,3 (2,6) roku G3: 3,3 (2,7) roku G4: 3,2 (2,5) roku	G1: 27 996 G2: 1774 G3: 22 338 G4: 782	Zgon niezależnie od przyczyny Zgon sercowo-naczyniowy Dializy MACE (zawał serca, udar niedokrwienne, zgon sercowo-naczyniowy)	Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, and the Ministry of Science and Technology

*W niniejszym przeglądzie uwzględniono jedynie badanie ACCORD-Lipid; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; G1/G2 — grupa 1/2; hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) — białko C-reaktywne oznaczone metodą wysokoczułki; IL-18 — interleukina 18; KIM-1 (kidney injury molecule-1) — cząsteczka uszkodzenia nerek 1; MACE (major adverse cardiovascular event) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) — białko chemotaktyczne monocytów 1; nd — nie dotyczy; NHLBI — National Heart, Lung, and Blood Institute; NIDDK — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszłokarna interwencja wieńcowa; RCT (randomized controlled trial) — randomizowane badanie kliniczne; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; TG (triglycerides) — triglicerydy; UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) — wskaźnik albumina/kreatynina; VTE (venous thromboembolism) — żylna choroba zakrzepowo-zatorowa



Rycina 1. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli cele terapeutyczne w zakresie profilu lipidowego w 8. tygodniu terapii raportowany w badaniu Ihm i wsp. (opracowano na podstawie [12]); ↓ różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej; ns — nieistotne statystycznie; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; nie-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości; apoB — apolipoproteina B; RR (*relative risk*) — ryzyko względne; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NNT (*number needed-to-treat*) — liczba osób, które należy poddać interwencji, by zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi

trwania badania (8 tyg.). Największe różnice między grupami odnotowano dla frakcji VLDL, a także TG, których stężenie po zastosowaniu terapii łączonej względem monoterapii zmniejszyło się o około 40%. Obserwowano również istotny wzrost stężenia „dobrego” cholesterolu (HDL-C). Potwierdza to, że w populacji z mieszaną dyslipidemią dodatkowe zastosowanie fenofibratu pozwala na dalszą regulację wartości lipidów innych niż LDL-C, który trudno kontrolować samymi statynami. Co istotne, zastosowanie terapii kombinowanej zamiast monoterapii u 11 pacjentów pozwoliło na osiągnięcie zdefiniowanych celów terapii (tj. utrzymanie wartości LDL-C < 100 mg/dl oraz wartości nie-HDL-C < 130 mg/dl wg lokalnych wytycznych leczenia dyslipidemii) u 1 z nich i to zaledwie w czasie 8 tygodni (ryc. 1). W badaniu zastosowanie terapii skojarzonej wiązało się także z istotnymi statystycznie zmniejszeniami stężeń fibrynogenu i białka C-re-

aktywnego oznaczonego metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*), tj. jednych z najlepiej poznanych markerów zapalenia, ryzyka aterosklerozy i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potwierdza to, że fenofibrat może wpływać na modyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego nie tylko poprzez kontrolę stężeń lipidów we krwi, ale także redukcję innych czynników ryzyka.

Do podobnych wniosków doszli autorzy retrospektywnego badania obserwacyjnego, w którym przeanalizowano dokumentację medyczną 386 kolumbijskich pacjentów z mieszaną dyslipidemią [15]. W warunkach codziennej praktyki klinicznej, tj. braku kontroli adhezencji pacjenta do zaleceń (jak to ma miejsce w badaniach eksperymentalnych), rozpoczęcie intensywnej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem kwasu fenofibrynowego i statyny oraz jej kontynuacja przez około 1 rok pozwoliły na znaczące obniżenie stężenia zarówno cho-

lesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i LDL-C, jak i TG (średnio o 65% względem wartości początkowej) oraz podwyższenie stężenia HDL-C. Wysoki odsetek leczonych pacjentów osiągnął zindywidualizowane cele kontroli lipidycznej (55–78% pacjentów cechujących się niskim, umiarkowanym lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Jedynie w podgrupie obciążonej bardzo wysokim wyjściowym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych cel terapeutyczny osiągnęło mniej niż 50% pacjentów. Należy tutaj zauważyć, że docelowe stężenie LDL-C dla tej kohorty jest znacznie bardziej rygorystyczny niż w przypadku pozostałych grup ryzyka, a proces terapeutyczny w tym przypadku może wymagać podjęcia interdyscyplinarnych działań i zwiększonego monitoringu leczonych.

Podobne wnioski płyną także z innego retrospektywnego opracowania, tym razem z Korei Południowej, w którym przeanalizowano dane 1113 pacjentów z hipertriglicydemią oraz prawidłowym stężeniem LDL-C [16]. Leczenie fenofibratem przez 4 miesiące umożliwiło zmniejszenie mediany stężenia TG o 60% względem wartości wyjściowych, a około połowa pacjentów osiągnęła cel terapeutyczny, tj. TG < 150 mg/dl. Zaobserwowano również znaczną poprawę w zakresie stężeń TC i HDL-C. Takie czynniki, jak starszy wiek, płeć żeńska, brak cukrzycy, historia choroby wieńcowej (czyli zastosowanie fenofibratu w prewencji wtórnej) i wyższe stężenie TG przed leczeniem zidentyfikowano jako związane z osiągnięciem optymalnej wartości tego parametru. Podobnie jak w opracowaniu kolumbijskim zwraca się uwagę, że u niektórych pacjentów, szczególnie słabiej rokujących, konieczne może być dodatkowe monitorowanie i motywowanie pacjenta do terapii, podobnie jak zastosowanie interdyscyplinarnego podejścia.

Implikacje kliniczne

Należy pamiętać, że leczenie z wykorzystaniem statyn w monoterapii u niektórych pacjentów, zwłaszcza u chorych z dyslipidemią aterogenną, nie pozwala na osiągnięcie zindywidualizowanych celów terapeutycznych, a co za tym idzie, nie zabezpiecza w pełni przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. W tej grupie chorych optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny w skojarzeniu z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowego celu terapii, jakim są odpowiednio normalizacja stężenia LDL-C, nie-HDL-C

oraz TG. Podczas doboru odpowiedniej ścieżki terapeutycznej nie można również zapomnieć, że — dzięki plejotropowemu działaniu — fenofibrat wpływa na modyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego nie tylko poprzez kontrolę stężenia lipidów we krwi, ale także redukcję innych czynników ryzyka.

U pacjentów z hipertriglicydemią zastosowanie fenofibratu w monoterapii może przynieść oczekiwane efekty kliniczne, jednak zidentyfikowano grupy pacjentów, w przypadku których prowadzenie leczenia może wymagać większej uwagi od lekarza prowadzącego. Takie czynniki, jak młodszy wiek, płeć męska, współwystępująca cukrzyca, zastosowanie fenofibratu w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz suboptymalne stężenie TG przed włączeniem leczenia zidentyfikowano jako związane z niższą szansą optymalizacji wartości TG — w tych grupach chorych można rozważyć dodatkowe monitorowanie postępu terapii lub zaplanować dodatkowe działania (np. edukacyjne).

W przypadku pacjentów z dyslipidemią aterogenną obciążonych bardzo wysokim lub ekstremalnie wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w celu osiągnięcia zamierzonych stężeń poszczególnych frakcji lipidów konieczne może być zastosowanie szerszego interdyscyplinarnego podejścia do terapii.

PREWENCJA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH I ZGONU

Sygnaly dotyczące pozytywnego wpływu terapii łączonej fenofibratem ze statyną na redukcję ryzyka zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych w uprzednio opublikowanych pracach obserwowano między innymi u chorych z wysokim stężeniem TG, a jednocześnie niskim stężeniem HDL-C. Doprowadziło to do pytania o to, w jakiej populacji włączenie fenofibratu do postępowania terapeutycznego przyniesie największe korzyści, po jakim czasie trwania terapii i jakiej wielkości tego efektu można się spodziewać w codziennej praktyce klinicznej.

W ostatnich kilku latach opublikowano szereg nowych opracowań, które pozwoliły na uzupełnienie bazy dowodowej i wiedzy w tym zakresie (najważniejsze wyniki zestawiono w tab. dodatkowej [9, 13, 14, 17]).

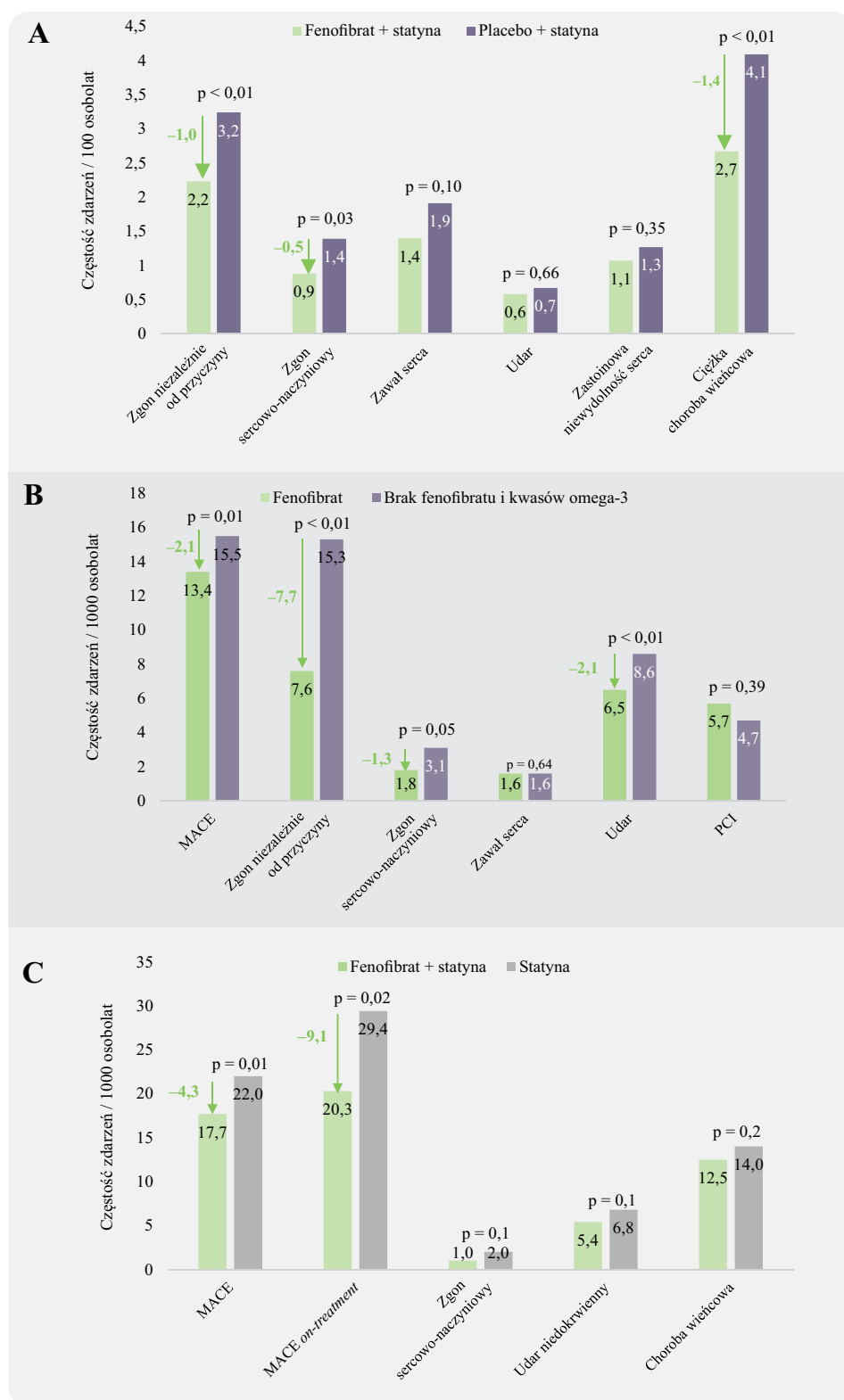
Wtórnią analizę danych pochodzących z badania ACCORD-Lipid oraz badania kontynuacyjnego ACCORDION przeprowadzono w celu oceny wpływu fenofibratu stosowanego przez 5 lat trwania aktywnej fazy badania na śmiertelność i ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE, *major adverse cardiovascular events*) w późniejszym czasie u pacjentów z cukrzycą

typu 2 oraz współtowarzyszącą dyslipidemią (zdefiniowaną jako stężenie TG z najwyższego tercyla [204 mg/dl] i stężenie HDL-C z najniższego tercyla [34 mg/dl] wyjściowo) [9]. Łącznie 940 pacjentów rozpoczęło terapię fenofibratem lub przyjmowanie placebo (w połączeniu ze statyną) podczas randomizowanej fazy badania. Po jej zakończeniu 765 chorych wzięło udział w badaniu obserwacyjnym (terapię statynami w warunkach codziennej praktyki klinicznej kontynuowało w tym okresie ok. 75% pacjentów, zaś fenofibratem 5%). Grupę tę obserwowano łącznie przez 9,7 roku (mediana), w tym 4,9 roku badania kontynuacyjnego. Jak wykazano, mimo zatarcia różnic w profilu lipidowym między pierwotnymi grupami, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie badania ACCORDION było niższe o 35% u pacjentów przydzielonych wyjściowo do grupy leczonej fenofibratem z simwastatyną w porównaniu z grupą kontrolną (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 0,65 [95-proc. przedział ufności {CI, *confidence interval*}: 0,45; 0,94]; ryc. 2). Długotrwałe korzystne efekty stwierdzono również po połączeniu danych z okresów eksperymentalnego i obserwacyjnego. Przydział do grupy leczonej fenofibratem istotnie wpłynął na długookresowe obniżenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,68 [95% CI 0,52; 0,88]) oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,63 [95% CI 0,42; 0,95]), a także ryzyko ciężkiej choroby wieńcowej (HR = 0,66 [95% CI 0,51; 0,86]). Przedstawione dane dowodzą, że w przypadku włączenia intensywnego leczenia hipolipemizującego (fenofibrat + statyna) u pacjentów z cukrzycą oraz dyslipidemią można obserwować długotrwały ochronny wpływ tej terapii nawet kilka lat po jej zakończeniu. Ta utrzymująca się w czasie korzyść jest znana jako „efekt dziedzictwa” (ang. *legacy effect*) [27, 28]. Efekt ten powinien być kolejnym powodem do częstszego podejmowania interwencji mających na celu skuteczną kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Jak wskazuje się w innych opracowaniach, najprawdopodobniej efekt ten jest proporcjonalny do czasu trwania i intensywności terapii, pytaniem pozostaje więc, czy 5–10-letnia intensywna terapia hipolipemizująca byłaby wystarczająco korzystna, aby zapewnić długotrwały i stały w czasie efekt, unikając dożywotniej ekspozycji na leki.

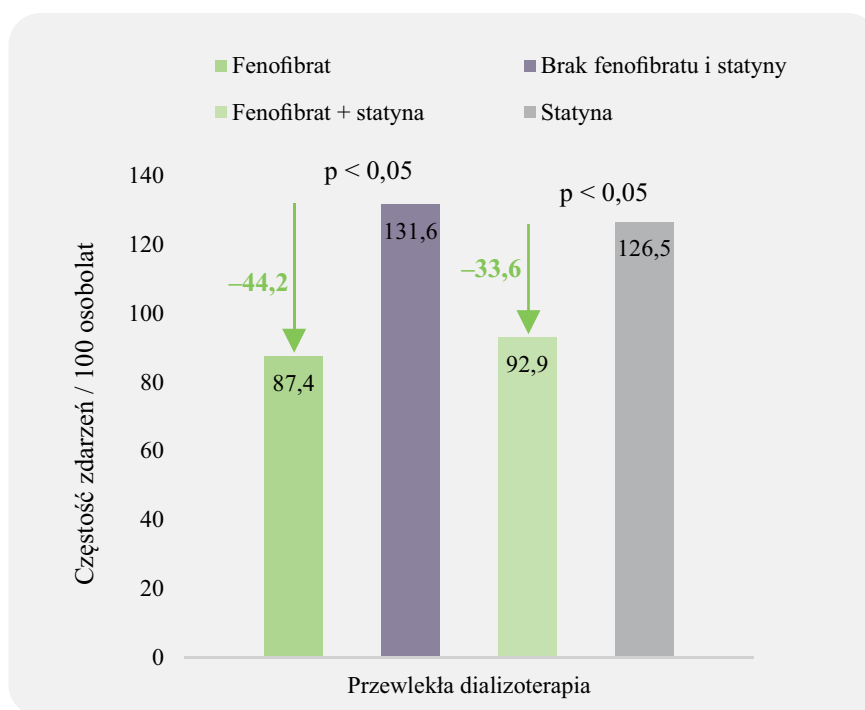
Kwestię wpływu fenofibratu na ryzyko sercowo-naczyniowe podniesiono także w badaniach obserwacyjnych [13, 14, 17]. W Korei Południowej przeprowadzono dwa duże retrospektywne badania z dopasowaniem *propensity score*. Jedno z nich, Jo i wsp. [13], obejmowało 5057

osób dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 stosujących fenofibrat oraz, w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej w stosunku 1:1, osoby niestosujące fenofibratu i/lub kwasów tłuszczowych omega-3. W badaniu wykazano, że stosowanie fenofibratu wiąże się z mniejszymi częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelnością w 3-letnim okresie obserwacji (mediana). Istotne różnice między grupami zaobserwowano w przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego zawał serca, udar mózgu, przezskórną interwencję wieńcową, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (hazard względny [HR, *hazard ratio*] = 0,76 [95% CI 0,617; 0,936]; $p = 0,01$), ale także w przypadku udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezależnie od przyczyn, analizowanych oddzielnie (ryc. 2). W opracowaniu wskazuje się na konsekwentnie korzystne wyniki stosowania fenofibratu we wszystkich podgrupach pacjentów, niezależnie od wyjściowych stężeń TG, HDL-C i LDL-C, także w grupie z wysokim stężeniem TG i niskim stężeniem HDL-C oraz niezależnie od stosowania statyn, co pozostaje w pewnej sprzeczności z wcześniejszymi doniesieniami, w których wskazywano, że korzyści będą obserwowane tylko w grupie ze współistniejącymi zaburzeniami lipidowymi [29, 30]. Obserwowany efekt był natomiast głębiej wyrażony u osób stosujących fenofibrat przez dłuższy czas (> 486 dni), co z kolei koresponduje z wcześniej przedstawionymi wynikami badania ACCORDION.

Drugie badanie prowadzone w populacji koreańskiej, Kim i wsp. [14], obejmowało pacjentów z zespołem metabolicznym poddanych leczeniu skojarzonemu (fenofibrat + statyna, 2156 pacjentów) lub monoterapii statyną (8549 pacjentów). W grupie otrzymującej fenofibrat częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy: choroba wieńcowa, udar niedokrwieniny mózgu, zgon z powodu choroby układu krążenia) była istotnie niższa niż w odpowiednio dobranej grupie kontrolnej (HR = 0,74 [95% CI 0,58; 0,93]) w ciągu 6 lat obserwacji (ryc. 2). Różnice między grupami w zakresie poszczególnych komponentów analizowanego punktu końcowego nie osiągnęły przy tym poziomu istotności statystycznej mimo liczbowo obserwowanych różnic na korzyść terapii kombinowanej. Podobnie jak w przypadku badania Jo i wsp. [13], charakterystyka wyjściowa pacjentów nie wydaje się modyfikować efektów leczenia fenofibratem, jednak numerycznie większe korzyści w odniesieniu do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych obserwowano u pacjentów z niskim stęże-



Rycina 2. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: **A.** U chorych na cukrzycę typu 2 obserwowanych w ramach badań ACCORD i ACCORDION (opracowano na podstawie [9]). Zaprezentowano wyniki dla pełnego okresu obserwacji (badanie ACCORD-Lipid oraz badanie kontynuacyjne ACCORDION); mediana okresu obserwacji — 9,7 roku; **B.** U chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących fenofibrat oraz nieprzyjmujących fenofibratu i suplementacji kwasami omega-3 (opracowano na podstawie badania Jo i wsp. [13]); mediana okresu obserwacji — 3 lata; **C.** U pacjentów z zespołem metabolicznym poddanych terapii złożonej (fenofibrat + statyna) lub monoterapię statynami (opracowano na podstawie badania Kim i wsp. [14]); średni okres obserwacji — 29,7 miesiąca; maksymalny — 6 lat ↓ Różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej; MACE (*major adverse cardiovascular event*) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przeszłokarna interwencja wieńcowa; MACE on treatment (*major adverse cardiovascular event on treatment*) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe podczas aktywnie stosowanej terapii



Rycina 3. Konieczności rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą niewydolnością nerek w zależności od stosowanego schematu terapeutycznego raportowana w badaniu Yen i wsp. (średni okres obserwacji: 3,2–3,3 roku) (opracowano na podstawie [17]); ↓ różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej

niem HDL-C lub wysokim stężeniem TG niż u osób bez tych cech (p dla interakcji = nieistotne).

Wpływ na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano również w populacyjnym retrospektywnym badaniu kohortowym, do którego włączono pacjentów stosujących leczenie hipolipemizujące minimum 3 miesiące przed rozpoznaniem zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) (szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min/1,73 m²) oraz ze współwystępującą hiperlipidemią [17]. Również w tak specyficznej i szczególnie wrażliwej populacji stwierdzono, że kontynuacja przyjmowania fenofibratu wiąże się z niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,84 [95% CI 0,75; 0,94]) oraz z redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR = 0,88 [95% CI 0,81; 0,96]) w porównaniu z brakiem leczenia hipolipemizującego przy średnim okresie obserwacji wynoszącym 3 lata. Dogłębna analiza wykazała, że stosowanie fenofibratu w połączeniu z silnie działającą statyną (atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg) może przynieść dodatkowe korzyści w postaci około 50-procentowej redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (zgon sercowo-naczyniowy, udar niedokrwienny, ostry zawał

serca) w porównaniu z monoterapią fibratem lub statyną. Dodatkowo u pacjentów z CKD terapia fenofibratem pozwoliła na opóźnienie rozpoczęcia dializ średnio o 3 miesiące (HR = 0,78 [95% CI 0,77; 0,80]; ryc. 3) w porównaniu z osobami niestosującymi takiego leczenia, co może wskazywać na renoprotekcyjny charakter fenofibratu. Interesujący może być także fakt, że w przypadku terapii łączonej (fenofibrat + statyna) efekt ten nie jest tak wyraźny (opóźnienie dializoterapii o 1,5 mies.; HR = 0,90 [95% CI 0,89; 0,91] względem braku terapii). Badanie to jest szczególnie ważne, ponieważ jak dotąd w żadnym opracowaniu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa fenofibratu wśród pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² — zgodnie z zaleceniami bowiem, taki stopień upośledzenia nerek jest przeciwwskazaniem do stosowaniu leku. Co prawda konstrukcja tego badania nie pozwala stwierdzić, że terapię fenofibratem powinno się rozpoczynać u pacjentów z zaawansowaną CKD, pokazuje ono jednak, że wśród pacjentów, którzy tolerują możliwe działania niepożądane fenofibratu i kontynuują leczenie do czasu wystąpienia zaawansowanej CKD, fenofibrat może zapewnić dodatkowy efekt ochronny w zakresie wyników sercowo-naczyniowych, a także może opóźnić konieczność rozpoczęcia regularnej dializoterapii.

Implikacje kliniczne

Zastosowanie fenofibratu pozwala nie tylko zoptymalizować parametry lipemiczne pacjenta, ale także — w konsekwencji — prowadzi do zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon czy MACE. Szczególną korzyść z terapii fenofibratem odniosą przy tym pacjenci z zaburzeniami lipidowymi (wysokie stężenie TG przy niskim stężeniu HDL-C) obciążeni dodatkowo współistniejącym zespołem metabolicznym lub cukrzycą.

Efektywne włączenie terapii skojarzonej (fenofibrat + statyna) możliwe jest nie tylko u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą, ale także u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie > 10 lat. Kluczowa wydaje się jednak długość okresu intensywnej terapii — korzyści kliniczne, poza normalizacją parametrów lipemicznych, wynikające z przyjmowania fenofibratu odsunięte są bowiem w czasie.

Włączenie intensywnej terapii hipolipemizującej u chorych na cukrzycę pozwala na uzyskanie dodatkowych efektów terapeutycznych, utrzymujących się w nawet po zakończeniu aktywnego leczenia (tzw. efekt dziedzictwa). Podobnie jak zaznaczono wyżej, należy pamiętać, że wielkość uzyskiwanych efektów i długość utrzymującego się efektu ochronnego pogłębiają się wraz z czasem trwania terapii — u leczonych należy w związku z tym monitorować przestrzeganie zaleceń lekarskich.

BEZPIECZEŃSTWO

Fenofibrat uważa się za lek ogólnie dobrze tolerowany. Chociaż w niektórych wcześniejszych badaniach sugerowano związek między stosowaniem fenofibratu (zwłaszcza w połączeniu ze statynami) a zwiększonym ryzykiem wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych, to należy dodać, że te występują stosunkowo rzadko, a metaanaliza badań z 2013 roku wykazała, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej statyną i fibratem jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa monoterapii statyną [31–35].

Najnowsze doniesienia potwierdzają te obserwacje. We wcześniej opisanym randomizowanym badaniu klinicznym Ihm i wsp. [12], w którym oceniono skuteczność i tolerancję leczenia skojarzonego statyną i fenofibratem w porównaniu z monoterapią statyną, w ciągu 8 tygodni leczenia zdarzenia niepożądane (ogółem) wystąpiły tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (3,5% poddanych terapii skojarzonej i 1,8% poddanych monoterapii) i w większości przypadków dotyczyły

nieprawidłowości laboratoryjnych (stężenia enzymów wątrobowych). W 16-tygodniowej fazie przedłużonej badania, w której wszyscy pacjenci przyjmowali terapię kombinowaną, zdarzenia niepożądane występowały równie rzadko, tj. u 3,5% pacjentów kontynuujących terapię łączoną oraz u 8,7% leczonych, u których dołączono fenofibrat. Autorzy nie wykazali związku między stosowaniem fenofibratu a miopatią (w każdej z grup zdarzenie to raportowano tylko u pojedynczych pacjentów) lub jakimkolwiek innym zdarzeniem niepożądanym — w grupie poddanej terapii skojarzonej żadnego ze zdarzeń nie zgłoszono u więcej niż jednego pacjenta.

Dobry profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej fenofibratem i statyną potwierdzono również w pracach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Machado-Duque i wsp. [15] w retrospektywnej analizie dokumentacji medycznej wykazali, że spośród 386 kolumbijskich pacjentów z mieszaną dyslipidemią otrzymujących fenofibrat oraz statynę przez średnio $10,7 \pm 4,8$ miesiąca (jednak nie krócej niż 3 mies.) tylko 4 zgłosiło zdarzenie niepożądane. Wszystkie sklasyfikowano jako nieciężkie (ból w nadbrzuszu, ból mięśni, refluks żołądkowo-przełykowy). Z kolei w dużym badaniu kohortowym z dopasowaniem *propensity score* badacze Kim i wsp. [14] wskazują, że w populacji osób dorosłych z zespołem metabolicznym leczenie fenofibratem i statyną, nawet w dłuższym czasie (> 12 mies.), nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wzrostu aktywności enzymów wątrobowych w porównaniu z monoterapią statyną. Mimo spodziewanego wzrostu stężenia kreatyniny w czasie terapii fenofibratem i statyną między grupami nie odnotowano istotnych różnic pod względem jej średniego stężenia w surowicy ($p = 0,4$) ani odsetka pacjentów z ponad 2-krotnym wzrostem jej wartości ($p = 0,4$).

Na możliwy związek między stosowaniem fenofibratu (w połączeniu ze statyną) a zwiększonym stężeniem kreatyniny wskazywano między innymi w opublikowanych wcześniej wynikach badania ACCORDLipid (obejmującego chorych na cukrzycę) [29]. Kwestie wpływu interwencji na funkcje nerek podjęto i dokładniej zglebiono w analizach *post-hoc* badania. Należy przy tym pamiętać, że opracowania te mają charakter wyłącznie eksploracyjny; nie testuje się w nim hipotez, a generuje je — w związku z czym przedstawione dane należy interpretować ostrożnie [6–8].

Powtórna analiza danych z badania ACCORD wykazała, że prowadzona przez 2 lata terapia fenofibratem wiąże się ze wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy

(o średnio 22% vs. placebo) oraz spadkiem eGFR (o 18% vs. placebo), jednak nie skutkuje uszkodzeniem kanalików nerkowych, stanem zapalnym ani zwłóknieniem nerek, na co wskazuje brak istotnego wpływu na wartości odpowiednich biomarkerów uszkodzenia nerek w moczu [6].

W ramach kolejnej wtórnej analizy (Frazier i wsp. [7]) szczegółowo prześledzono zmianę stężenia eGFR w czasie w obu grupach objętych badaniem. Gwałtowny spadek wartości eGFR u pacjentów stosujących fenofibrat obserwowano wprawdzie w pierwszych 4 miesiącach terapii, jednak po tym okresie dochodziło do jego stabilizacji — w konsekwencji, obserwowany spadek roczny był niższy w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (średni roczny spadek: $-0,27$ vs. $-1,26$ ml/min/1,73 m²). Odstawienie terapii fenofibratem po zakończeniu aktywnej fazy badania wiązało się z szybkim wzrostem stężenia eGFR do wartości zbliżonych do obserwowanych w grupie przyjmującej placebo lub nawet wyższych. Jednocześnie wykazano, że terapia fenofibratem — mimo wpływu na nerkowe wartości laboratoryjne — nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CKD lub niewydolności nerek (w okresie obserwacji 4,3 roku, mediana). Co więcej, wskazano na możliwy efekt renoprotekcyjny leku, jako że terapia z jego zastosowaniem skutkowała mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju mikroalbuminurii (HR = 0,56 [95% CI 0,43; 0,72]) i makroalbuminurii (HR = 0,72 [95% CI 0,57; 0,91]) w porównaniu z przyjmowaniem placebo.

Wyniki obu analiz są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami wskazującymi, że wpływ fenofibratu na nerkowe punkty końcowe jest odwracalny [36] i sugerują, że jest spowodowany on jedynie zmianami fizjologicznymi, a nie faktycznym uszkodzeniem nerek.

W pełnym okresie obserwacji obejmującym aktywną fazę badania (ACCORD) oraz fazę kontynuacji (ACCORDION, w której pacjenci w większości przypadków zrezygnowali z leczenia fenofibratem, zaś 75% leczonych kontynuowało terapię statyną) pierwotna randomizacja do terapii kombinowanej wiązała się, co prawda, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego (wieloczynnikowa analiza: HR = 1,16 [95% CI 1,06; 1,27]), jednak — interpretując wspomniany punkt końcowy — należy mieć na uwadze fakt, że mimo wielu metodologicznych zalet w jego ramach zamknięto komponenty o różnym znaczeniu klinicznym dla pacjenta, o różnej częstości występowania i o zróżnicowanej wielkości efektu, co utrudnia prawidłową interpretację [37, 38]. Szczegółowa analiza danych wskazuje, że efekt

ten wynikał przede wszystkim z podwyższonego ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy (wieloczynnikowa analiza: HR = 2,00 [95% CI 1,61; 2,49]), co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi obserwacjami [8]. Ryzyko pozostałych składowych złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, mikroalbuminurii lub konieczności rozpoczęcia dializoterapii, pozostawało na porównywalnym poziomie w obu grupach badania.

Wśród najnowszych doniesień uwagę może zwrócić opracowanie poświęcone problemowi częstszego występowania choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) wśród leczonych fenofibratem [10]. Autorzy wykonali analizę typu *case/non-case* na podstawie danych z rejestru VigiBase®, tj. bazy zdarzeń niepożądanych prowadzonej przez Międzynarodowy Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków przy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO (*Uppsala Monitoring Centre*)). Grupę „zdarzeń” (*case*) stanowiły zgłoszenia VTE, natomiast jako grupę kontrolną (*non-case*) klasyfikowano pozostałe zgłoszenia, z wyłączeniem ciąży i przedawkowania. Analiza tego typu pozwala na wykrycie rzadkich zdarzeń i sygnałów dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii, jednak nie należy traktować jej wyników jako bezpośredniego dowodu na związek między stosowaniem danej interwencji a ryzykiem analizowanych zdarzeń niepożądanych. Autorzy opracowania wskazują, że stosowanie fenofibratu może być związane z niewielkim wzrostem liczby zgłaszanych zdarzeń o charakterze VTE (raportowany iloraz szans [ROR, *reporting odds ratio*] = 1,55 [95% CI 1,44; 1,67]), sygnał ten jest jednak stosunkowo słaby, a samo ryzyko potencjalnego wystąpienia VTE odnotowano już wcześniej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) jako niezbyt częste. W przeprowadzonym dodatkowo przez autorów badaniu kliniczno-kontrolnym potwierdzono, co prawda, ten związek, jednak ze względu na liczne ograniczenia przeprowadzonej analizy do wyników z tej części należy podchodzić z rezerwą i dlatego ich tu nie opisano.

Lokalną bazę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych wykorzystano również w japońskim badaniu Goshō i wsp. [11], w którym oceniano potencjalną zależność między terapią skojarzoną a rabinomiolizą. Stwierdzono istotny statystycznie związek między stosowaniem fenofibratu a szansą wystąpienia zdarzeń tego typu (ROR = 4,8 [95% CI_{min} 3,7]), jednak silniejszy efekt obserwowano dla niektórych statyn (np. simwastatyna: ROR = 5,7 [95% CI_{min} 4,6]), fibratów (np. bezafibrat: ROR = 9,4 [95% CI_{min} 8,1]) oraz ezetimibu (ROR = 5,2 [95% CI_{min} 4,2]).

Wśród złożonych schematów obejmujących fenofibrat oraz inne leki hipolipemizujące przeciwnadciśnieniowe i/lub przeciwcukrzycowe związek z rabdomiolizą wykryto dla kombinacji fenofibratu z prawastatyną. Nie wykazano natomiast istotnego związku między stosowanymi lekami w przypadku terapii fenofibratem w połączeniu z lekami hipotensyjnymi, co oznacza, że terapię hipolipemizującą można bezpiecznie prowadzić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ciekawą obserwacją jest wspomniany wzrost ryzyka rabdomiolizy u pacjentów leczonych fenofibratem z prawastatyną, mając na uwadze, że wśród statyn uznaje się ją za najbardziej bezpieczną w tym względzie w porównaniu z pozostałymi lekami w klasie. Fakt, że to właśnie dla tej kombinacji związek z wystąpieniem zdarzenia był istotny, może wskazywać na brak prawidłowego monitorowania pacjentów w kierunku pierwszych oznak miotoksyczności i pewne uspienie czujności klinicyстів, które rzadziej się zdarza w przypadku prowadzenia terapii z zastosowaniem potencjalnie mniej bezpiecznej kombinacji.

Implikacje kliniczne

Fenofibrat, jak każdy lek, może prowadzić do wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Choć takie zdarzenia, jak rabdomioliza, występują rzadko, to u pacjentów leczonych fenofibratem należy monitorować stan pracy nerek, wątroby oraz objawy miotoksyczności.

Dobrze już opisane zwiększenie stężenia kreatyniny obserwowane w trakcie terapii fenofibratem to zmiany przejściowe, niezwiązane z uszkodzeniem nerek. Nie ma sygnałów, aby lek ten, nawet przyjmowany długookresowo, prowadził do rozwoju CKD lub niewydolności nerek.

Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zastosowanie fenofibratu może dodatkowo — oprócz unormowania parametrów lipidowych i zmniejszenia ryzyka zgonu czy MACE — prowadzić także do spowolnienia spadku eGFR w czasie, zmniejszenia ryzyka rozwoju albuminurii czy konieczności rozpoczęcia dializoterapii, lek ten wykazuje zatem dodatkowe działanie renoprotekcyjne. Uzyskanie tego efektu klinicznego jest możliwe dzięki plejotropowemu mechanizmowi, co powinno być wzięte pod uwagę w przypadku doboru schematu postępowania terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

W najnowszym interdyscyplinarnym stanowisku — tak zwanej IV Deklaracji Sopockiej [39] — grupa ekspertów wskazuje, że u pacjentów z dyslipidemią aterogenną statyna w monoterapii nie zabezpiecza w pełni przed



Rycina 4. Piramida farmakoterapii hipolipemizującej; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtiliziny/kexiny typu 9; SPC (*single-pill combinations*) — preparat złożony (przedrukowano za zgodą z [39])

incydentami sercowo-naczyniowymi. U tych osób optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny wraz z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia nie-HDL-C (ryc. 4).

WNIOSKI

Przegląd najnowszych doniesień dotyczących skuteczności fenofibratu pokazuje, że korzystny wpływ tego leku na stężenia lipidów u pacjentów z hipertriglicerydemią lub dyslipidemią mieszaną (w tym u chorych na cukrzycę) pozostaje bezsporny. W populacjach tych zastosowanie fenofibratu umożliwia dalszą redukcję stężeń TG i nie-HDL-C oraz jednoczesny wzrost stężenia HDL-C, co byłoby trudne do uzyskania w prostej monoterapii statyną. Dodatkowo, w przypadku dyslipidemii mieszanej, pacjenci poddawani terapii skojarzonej mają większe szanse na osiągnięcie zarówno pierwszo-, drugo-, jak i trzeciorzędowego celu terapeutycznego w zakresie stężeń lipidów w porównaniu z pacjentami kontynuującymi monoterapię. Tym samym wydaje się, że miejsce fenofibratu w postpowaniu terapeutycznym w tym zakresie jest dobrze ugruntowane.

Ostatnio więcej uwagi kieruje się natomiast na kwestię modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego przez fenofibrat, czyli na punkty klinicznie istotne zarówno dla lekarza, jak i pacjenta. Nowo opublikowane dane potwierdzają tezę, że fenofibrat stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami ma korzystny wpływ

NOWE DONIESIENIA — NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI

POPRAWA PROFILU LIPIDOWEGO



Korzystny wpływ terapii fenofibratem na profil lipidowy pacjenta (głównie zmniejszenie stężeń TG i nie-HDL-C oraz zwiększenie wartości HDL-C) jest dobrze opisany i został potwierdzony w kolejnych próbach, także w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

PREWENCJA ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH



Fenofibrat stosowany w monoterapii lub w połączeniu ze statyną u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (w tym ze współistniejącą cukrzycą) lub zespołem metabolicznym zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

PREWENCJA ZGONU Z PRZYCZYN SERCOWO-NACZYNIOWYCH



Korzystny ochronny wpływ fenofibratu w odniesieniu do zgonów oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z cukrzycą i dyslipidemią jest długotrwały i utrzymuje się nawet kilka lat po zakończeniu leczenia, tym samym potwierdzono „efekt dziedzictwa” leku wykorzystywanego w ramach intensywnej terapii hipolipemizującej.

PREWENCJA ZGONU NIEZALEŻNIE OD PRZYCZYNY



U pacjentów z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² oraz hiperlipidemią można rozważyć kontynuację terapii fenofibratem. W grupie leczonych obserwuje się zmniejszenie śmiertelności oraz ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowych oraz opóźnienie konieczności prowadzenia regularnych dializ w porównaniu z pacjentami, u których nie stosuje się fenofibratu.

DZIAŁANIE RENOPROTEKCYJNE



Fenofibrat stosowany w połączeniu ze statyną u pacjentów z dyslipidemią i cukrzycą typu 2 może wykazywać działanie renoprotekcyjne — zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro- i makroalbuminurii.

DOBRY PROFIL BEZPIECZEŃSTWA



Terapia z zastosowaniem fenofibratu (z lub bez statyny) jest dobrze tolerowana. Jak każdy aktywny lek może prowadzić do wystąpienia pewnych zdarzeń niepożądanych, w tym przede wszystkim wzrostu stężenia kreatyniny. Efekt ten jest jednak odwracalny i nie wynika z uszkodzenia struktur nerek. Fenofibrat nie wpływa bowiem na zwiększone ryzyko przewlekłej choroby nerek (CKD), niewydolności nerek ani na zwiększenie wartości biomarkerów wskazujących na uszkodzenie kanalików nerkowych, stan zapalny lub ich zwłóknienie.



Wykazano zależność



Istnieją przesłanki



Brak efektu



Dowody naukowe o wysokiej wiarygodności



Dowody naukowe o umiarkowanej wiarygodności



Dowody naukowe o niskiej wiarygodności

Rycina 5. Podsumowanie najważniejszych wniosków; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C (*non-high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; CKD — *chronic kidney disease*

na wyniki sercowo-naczyniowe zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i zespołem metabolicznym, obniżając śmiertelność oraz ryzyko innych niekorzystnych zdarzeń. Dodatkowo w populacji chorych na cukrzycę i z towarzyszącą dyslipidemią zaobserwowano tak zwany efekt dziedzictwa, czyli długotrwałe utrzymywanie się korzystnych efektów terapeutycznych fenofibratu, nawet po zaprzestaniu leczenia. Identyfikuje się także sygnały, które wskazują, że fenofibrat wykazuje działanie renoprotekcyjne (opóźnienie dializoterapii czy wystąpienia mikro- i makroalbuminurii w przebiegu cukrzycy). Wnioski te są formułowane w opracowaniach mimo dobrze już znanego wpływu leku na zwiększenie stężenia kreatyniny i obniżenie wartości eGFR, co pokazuje, że są to zmiany przejściowe, fizjologiczne i niezwiązane z uszkodzeniem nerek. Nowością są też dane pokazujące, że terapię fenofibratem z sukcesem (zmniejszenie śmiertelności, ryzyka MACE oraz opóźnienie dializoterapii) można kontynuować także u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Ogólnie leczenie fenofibratem (także w skojarzeniu ze statyną) jest dobrze tolerowane i bezpieczne. Niemniej, prowadząc pacjentów przyjmujących ten lek należy okresowo monitorować ich stan — głównie pod kątem pracy nerek, objawów miotoksyczności czy zaburzeń zakrzepowych. Wczesne rozpoznanie symptomów tych zdarzeń pozwoli na działania prewencyjne i ewentualne dostosowanie dawkowania.

Podsumowując, niewątpliwie zasadnym jest, aby w leczeniu zaburzeń lipidowych rozważać zastosowanie fenofibratu (ryc. 5). Klinicyści podejmujący decyzję o farmakoterapii powinni brać pod uwagę wszystkie dostępne dane, zwłaszcza te dotyczące prewencyjnego wpływu fenofibratu na ryzyko sercowo-naczyniowe, co mimo długiej i skomplikowanej historii leku umiejscawia go w nowoczesnym postępowaniu terapeutycznym.

KONFLIKT INTERESÓW

Filip M. Szymański — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Bausch Health, Sanofi, Adamed, Krka, Sandoz Polska, Zentiva, Viatrix (Mylan), USP Zdrowie sp. z o.o.; Grzegorz Dzida — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Krka, Polpharma, Viatrix (Mylan); Agnieszka Mastalerz-Migas — udział w *Advisory Board* i wykłady dla Viatrix (Mylan).

OŚWIADCZENIE

Artykuł powstał we współpracy z firmą Viatrix.

Tabela dodatkowa. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Punkt końcowy	Populacja	Interwencja	Komparator	FU (lata)	Wynik HR [95% CI]	Interpretacja	Siła dowodów	Piśm.
MACE	Zespół metaboliczny T2DM	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,74 [0,56; 0,93]	Stosowanie FEN u pacjentów cukrzycą typu 2 lub zespołem metabolicznym skutkuje opóźnieniem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ryzyko MACE w wolnym punkcie okresu obserwacji jest niższe o ok. 25% wśród pacjentów przyjmujących FEN w porównaniu z pacjentami nim nieleczonymi (niezależnie od zastosowania statyn)	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
		FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,76 [0,62; 0,94]			[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,50 [0,27; 0,92]	U pacjentów z CKD dodatkową korzyść w postaci blisko 50-proc. redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych można osiągnąć, kontynuując podawanie FEN wraz z silnie działającą statyną ^d	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	1,11 [0,93; 1,32]			
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,06 [0,89; 1,26]	Podobnego efektu nie obserwuje się jednak w przypadku terapii łączonej FEN i statynami o słabym-umiarkowanym działaniu hipolemizującym		
		FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,97 [0,88; 1,07]	Wpływ monoterapii FEN na oceniany złożony punkt końcowy jest zbyt słaby, aby prowadzić do modyfikacji ryzyka MACE		

cd. →

Tabela dodatkowa. cd. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Zgon niezależnie od przyczyny	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,68 [0,52; 0,88] ^c	W populacji chorych na cukrzycę typu 2 terapia z zastosowaniem FEN istotnie (o > 35–55%) obniża ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną nieprzyjmującą FEN i niezależnie od zastosowania statyn	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,44 [0,34; 0,56]	Obserwuje się długotrwały korzystny wpływ FEN na oceniany punkt końcowy (tzw. <i>legacy effect</i>) nawet mimo przerwania terapii	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,88 [0,81; 0,96]	U pacjentów z zaawansowaną CKD kontynuacja monoterapii FEN, w stosunku do braku (przerwania) postępowania hipolipemizującego, pozwala obniżyć ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 12%	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,74 [0,45; 1,21]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na przewagę terapii złożonej (FEN + statyna) nad monoterapią statyną względem prewencji zgonów niezależnie od przyczyny w populacji z zaawansowaną CKD. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	0,98 [0,84; 1,14]			
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,03 [0,94; 1,12]			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9,7 ^b	0,63 [0,42; 0,95] ^c	Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących FEN jest o 37–41% niższe niż w grupie nieprzyjmującej fibratu ani kwasów omega-3 (niezależnie od stosowania statyn)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3,1 ^b	0,59 [0,35; 0,99]	Długotrwały korzystny wpływ FEN utrzymuje się w czasie (tzw. <i>legacy effect</i>) nawet mimo przerwania terapii	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[13]
	Zaawansowana CKD i hiperlipidemia	FEN	Brak FEN i statyny	3 ^a	0,84 [0,75; 0,94]	U pacjentów z zaawansowaną CKD kontynuacja monoterapii FEN, w stosunku do braku (przerwania) postępowania hipolipemizującego, pozwala obniżyć ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 16%	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + silna statyna ^d	Silna statyna ^d	3 ^a	0,53 [0,26; 1,09]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na dodatkowy efekt terapii złożonej (FEN + statyna) nad monoterapią statyną względem prewencji zgonów sercowo-naczyniowych w populacji z zespołem metabolicznym lub zaawansowaną CKD.	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[17]
		FEN + statyna słaba-umiarkowana ^e	Statyna słaba-umiarkowana ^e	3 ^a	1,11 [0,90; 1,38]	Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia		
		FEN + statyna	Statyna	3 ^a	1,08 [0,88; 1,32]			
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2,5 ^a	0,48 [0,18; 1,23]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem <i>propensity score</i>	[14]

cd. →

Tabela dodatkowa. cd. Wyniki wskazujące na znaczenie fenofibratu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu raportowane w zidentyfikowanych badaniach (przygotowano na podstawie [9, 13, 14, 17])

Zawał serca	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9, 7 ^b	0,74 [0,51; 1,06] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów potwierdzających wpływ terapii FEN na prewencję zawałów serca (niezależnie od stosowania statyn)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3, 1 ^b	1,16 [0,63; 2,14]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[13]
Udar	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9, 7 ^b	0,74 [0,49; 1,12] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów na to, że dodanie FEN do terapii statynami pozwala uzyskać dodatkowe korzyści względem ryzyka wystąpienia udaru w porównaniu z monoterapią statynami. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2, 5 ^a	0,82 [0,62; 1,09]		Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3, 1 ^b	0,62 [0,46; 0,83]	Chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących FEN cechuje o 38% niższe ryzyko wystąpienia udaru niż osoby nieprzyjmujące FEN ani suplementacji kwasami omega-3 (niezależnie od stosowania statyn)		[13]
Zastoinowa niewydolność serca	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9, 7 ^b	0,82 [0,54; 1,24] ^c	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów na możliwość uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w wyniku zastosowania terapii złożonej FEN i statyną względem monoterapii statyną w prewencji zastoinowej niewydolności serca. Zastosowanie terapii złożonej nie modyfikuje ryzyka wystąpienia zdarzenia	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
Choroba wieńcowa	T2DM i dyslipidemia	FEN + statyna	Statyna	9, 7 ^b	0,66 [0,51; 0,86] ^c	Stosowanie FEN w połączeniu ze statyną u chorych na cukrzycę typu 2 w długoterminowej perspektywie pozwala obniżyć ryzyko ciężkiej choroby wieńcowej (o 34%) w porównaniu z monoterapią statyną (efekt obserwowano mimo przerwania terapii FEN mniej więcej w połowie okresu obserwacji — tzw. legacy effect)	Wtórna analiza badania ACCORD i ACCORDION	[9]
	Zespół metaboliczny	FEN + statyna	Statyna	2, 5 ^a	0,82 [0,62; 1,09]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów wskazujących na dodatkowy efekt terapii złożonej (FEN + statyna) względem statyn w prewencji szeroko definiowanej choroby wieńcowej (m.in. dławica piersiowa, zawał serca, zabieg PCI, przewlekła choroba niedokrwienna serca) w populacji z zespołem metabolicznym	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[14]
PCI	T2DM	FEN	Brak FEN i kwasów omega-3	3, 1 ^b	1,16 [0,83; 1,62]	Wśród najnowszych doniesień nie zidentyfikowano dowodów skuteczności FEN względem prewencji PCI (niezależnie od stosowania statyn)	Retrospektywne badanie RWD z dopasowaniem propensity score	[13]

^aŚrednia; ^bmediana; ^clegacy effect — wynik dla pełnego okresu obserwacji obejmującego badanie ACCORD-Lipid oraz badanie kontynuacyjne ACCORDION (brak interwencji); ^datorwastatyna w dawce 40–80 mg/d, lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d.; ^estatyna inna niż atorwastatyna w dawce 20–40 mg/d, lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg/d.; CI (confidence interval) — przedział ufności; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; FEN — fenofibrat; FU (follow-up) — okres obserwacji; HR (hazard ratio) — hazard względny; MACE (major adverse cardiovascular event) — ciężkie zdarzenie sercowo-naczyniowe; PCI (percutaneous coronary intervention) — przeszskórna interwencja wieńcowa; RWD (real-world data) — w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; T2DM (type 2 diabetes mellitus) — cukrzyca typu 2

PIŚMIENNICTWO

- URPL Lipanthył 200M Charakterystyka produktu leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Lipanthył200M_kaps_200mg.pdf (August 2, 2021).
- Guayal DRP. Update on fenofibrate. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002; 20(4): 281–302, doi: [10.1111/j.1527-3466.2002.tb00098.x](https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2002.tb00098.x), indexed in Pubmed: [12481201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12481201/).
- Gunwal D, Dutt BB, Choudhary M, et al. A comprehensive review on the drug: fenofibrate. *IJRPS.* 2021; 12(3): 2164–2172, doi: [10.26452/ijrps.v12i3.4829](https://doi.org/10.26452/ijrps.v12i3.4829).
- Tsimihodimos V, Miliadous G, Daskalopoulou S, et al. Fenofibrate: metabolic and pleiotropic effects. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005; 3(1): 87–98, doi: [10.2174/1570161052773942](https://doi.org/10.2174/1570161052773942).
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139(25): e1082–e1143, doi: [10.1161/CIR.0000000000000625](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625), indexed in Pubmed: [30586774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/).
- Chauhan K, Nadkarni GN, Debnath N, et al. The association of fenofibrate with kidney tubular injury in a subgroup of participants in the ACCORD trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(10): 1521–1523, doi: [10.2215/CJN.00370119](https://doi.org/10.2215/CJN.00370119), indexed in Pubmed: [31409596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409596/).
- Frazier R, Mehta R, Cai X, et al. Associations of fenofibrate therapy with incidence and progression of CKD in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(1): 94–102, doi: [10.1016/j.ekir.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.006), indexed in Pubmed: [30596172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596172/).
- Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F, et al. Long-term effects of intensive glycemic and blood pressure control and fenofibrate use on kidney outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(11): 1693–1702, doi: [10.2215/CJN.06200518](https://doi.org/10.2215/CJN.06200518), indexed in Pubmed: [30361335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361335/).
- Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 28, doi: [10.1186/s12933-020-01002-x](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x), indexed in Pubmed: [32138746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138746/).
- Dolladille C, Humbert X, Faucon M, et al. Association between venous thromboembolism events and fibrates: a comparative study. *Therapie.* 2019; 74(3): 421–430, doi: [10.1016/j.therap.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.10.001), indexed in Pubmed: [30482666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482666/).
- Gosho M. Rhabdomyolysis risk from the use of two-drug combination of antidiabetic drugs with antihypertensive and antidiabetic medications: a signal detection analysis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019; 33(3): 339–346, doi: [10.1111/fcp.12435](https://doi.org/10.1111/fcp.12435), indexed in Pubmed: [30575126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30575126/).
- Ihm SH, Chung WB, Lee JM, et al. Efficacy and tolerability of pitavastatin versus pitavastatin/fenofibrate in high-risk Korean patients with mixed dyslipidemia: a multicenter, randomized, double-blinded, parallel, therapeutic confirmatory clinical trial. *Clin Ther.* 2020; 42(10): 2021–2035.e3, doi: [10.1016/j.clinthera.2020.08.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.08.002), indexed in Pubmed: [32891418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891418/).
- Jo S-Ho, Nam H, Lee J, et al. Fenofibrate use is associated with lower mortality and fewer cardiovascular events in patients with diabetes: results of 10,114 patients from the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care.* 2021; 44(8): 1868–1876, doi: [10.2337/dc20-1533](https://doi.org/10.2337/dc20-1533), indexed in Pubmed: [34158362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34158362/).
- Kim NH, Han KIH, Choi J, et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. *BMJ.* 2019; 366: l5125, doi: [10.1136/bmj.l5125](https://doi.org/10.1136/bmj.l5125), indexed in Pubmed: [31562117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562117/).
- Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE. Real-world effectiveness of therapy with rosuvastatin combined with fenofibric acid in a sample of colombian patients with mixed dyslipidemia. *J Prim Care Community Health.* 2020; 11: 2150132720977733, doi: [10.1177/2150132720977733](https://doi.org/10.1177/2150132720977733), indexed in Pubmed: [33251941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251941/).
- Woo Y, Shin JS, Shim CY, et al. Effect of fenofibrate in 1113 patients at low-density lipoprotein cholesterol goal but high triglyceride levels: real-world results and factors associated with triglyceride reduction. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0205006, doi: [10.1371/journal.pone.0205006](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205006), indexed in Pubmed: [30286170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286170/).
- Yen CL, Fan PC, Lin MS, et al. Fenofibrate delays the need for dialysis and reduces cardiovascular risk among patients with advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(6): 1594–1605, doi: [10.1210/clinem/dgab137](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab137), indexed in Pubmed: [33677489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677489/).
- Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2173–2183, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32519-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32519-X), indexed in Pubmed: [31810609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31810609/).
- McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2008; 10(5): 386–390, doi: [10.1007/s11883-008-0060-9](https://doi.org/10.1007/s11883-008-0060-9).
- Ye X, Kong W, Zafar MI, et al. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 48, doi: [10.1186/s12933-019-0851-z](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0851-z), indexed in Pubmed: [30987625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987625/).
- Aberra T, Peterson ED, Pagidipati NJ, et al. The association between triglycerides and incident cardiovascular disease: What is “optimal”? *J Clin Lipidol.* 2020; 14(4): 438–447.e3, doi: [10.1016/j.jacl.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.009), indexed in Pubmed: [32571728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571728/).
- Fenofibrate 200 mg capsules. Summary of Product Characteristic. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5780/smcp#gref> (July 13, 2021).
- Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol.* 2010; 106(6): 787–792, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.005), indexed in Pubmed: [20816118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816118/).
- Foucher C, Aubonnet P, Reichert P, et al. Cholib study Investigators. New fixed-dose combinations of fenofibrate/simvastatin therapy significantly improve the lipid profile of high-risk patients with mixed dyslipidemia versus monotherapies. *Cardiovasc Ther.* 2015; 33(6): 329–337, doi: [10.1111/1755-5922.12148](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12148), indexed in Pubmed: [26227087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26227087/).
- Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates — a pooled meta-analysis. *Am J Ther.* 2010; 17(6): e182–e188, doi: [10.1097/MJT.0b013e3181dcf72b](https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181dcf72b), indexed in Pubmed: [20535009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20535009/).
- Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008; 6(10): 1319–1330, doi: [10.1586/14779072.6.10.1319](https://doi.org/10.1586/14779072.6.10.1319), indexed in Pubmed: [19018684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018684/).
- Viñas Esmel E, Naval Álvarez J, Sacanella Meseguer E. The legacy effect in the prevention of cardiovascular disease. *Nutrients.* 2020; 12(11), doi: [10.3390/nu12113227](https://doi.org/10.3390/nu12113227), indexed in Pubmed: [33105611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105611/).
- Wander GS, Bansal M. Legacy effect in medicine—the expanding horizon! *Indian Heart J.* 2018; 70(6): 769–771, doi: [10.1016/j.ihj.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.12.001), indexed in Pubmed: [30580842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580842/).
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1563–1574, doi: [10.1056/NEJMoa1001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282), indexed in Pubmed: [20228404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228404/).
- Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol.* 2011; 6(1): 9–20, doi: [10.2217/clp.10.84](https://doi.org/10.2217/clp.10.84), indexed in Pubmed: [26207146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26207146/).
- Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2012; 32(4): 281–291, doi: [10.2165/11630820-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11630820-000000000-00000), indexed in Pubmed: [22350498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350498/).

32. Milionis H. Combining a statin with a fibrate versus fibrate monotherapy: efficacious but safe? *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(3): 267–269, doi: [10.1517/14740338.2014.887679](https://doi.org/10.1517/14740338.2014.887679), indexed in Pubmed: 24512564.
33. Guo J, Meng F, Ma N, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2012; 110(9): 1296–1301, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.06.050](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.050), indexed in Pubmed: 22840347.
34. Qiang G, Jingyi R, Hong C. GW24-e0076 Safety of fenofibrate-statin therapy versus statin alone: a meta-analysis. *Heart.* 2013; 99(Suppl 3): A241.1–A241, doi: [10.1136/heartjnl-2013-304613.679](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304613.679).
35. Taher TH, Dzavik V, Reteff EM, et al. Tolerability of statin-fibrate and statin-niacin combination therapy in dyslipidemic patients at high risk for cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 2002; 89(4): 390–394, doi: [10.1016/s0002-9149\(01\)02258-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02258-5), indexed in Pubmed: 11835917.
36. Mychaleckyj JC, Craven T, Nayak U, et al. Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care.* 2012; 35(5): 1008–1014, doi: [10.2337/dc11-1811](https://doi.org/10.2337/dc11-1811), indexed in Pubmed: 22432114.
37. Composite endpoints EUnetHTA. <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Composite-endpoints.pdf> (August 9, 2021).
38. McCoy CE. Understanding the use of composite endpoints in clinical trials. *West J Emerg Med.* 2018; 19(4): 631–634, doi: [10.5811/westjem.2018.4.38383](https://doi.org/10.5811/westjem.2018.4.38383), indexed in Pubmed: 30013696.
39. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopocka. *Choroby Serca i Naczyń.* 2021; 18(3): 95–120, doi: [10.5603/ChSiN.2021.0011](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2021.0011).

Załamki P w stymulacji komory — część 1

P waves in ventricular pacing, part 1

Rafał Baranowski

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Po trzech częściach prezentujących różne sytuacje elektrokardiograficzne dotyczące załamków P w stymulacji przedsionkowej — AAI przejdźmy do relacji załamków P ze stymulacją komorową. Dla przypomnienia, stymulacja komorowa występuje najczęściej w trybach VVI(R), DDD(R) DDI(R) i rzadziej VDD(R). Pierwsza część dotyczy stymulacji VVI. Może się to wydawać dziwne — załamki P i stymulacja VVI, wszak w tym trybie stymulacji nie ma ani czuwania, ani stymulacji przedsionka. Jednakże na kilka zapisów chciałbym zwrócić uwagę. Rozpocznijmy od pierwszego (ryc. 1).

Pacjent ma wszczepiony stymulator VVIR; badanie wykonano w spoczynku. Stymulacja wynosi 75/min. Zawsze w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) szukamy cech własnej aktywności elektrycznej serca, nawet gdy wszystkie ewolucje są wystymulowane. Popatrzmy na odprowadzenie V1. Zobaczymy w nim trzynaście załamków P częstoskurczu przedsionkowego; nie widać wszystkich (częstotliwość P — ok. 200/min) Załamki P „chowają się” w załawkach T, jeden (pierwsza ewolucja) „wystaje” przed zespołem QRS. Jak widać, wszystko wskazuje na fakt, że przewodzenie przedsionkowo-komorowe nie jest wydolne, bo zespoły QRS są tylko wystymulowane. Nie ma tachykardii związanej z przewodzeniem szybkiej

arytmii przedsionkowej. Prawdopodobnie pacjent ani jego stymulator nie wymagają z naszej strony żadnych dodatkowych działań (oczywiście po pełnej weryfikacji klinicznej).

Nieco inaczej trzeba natomiast podejść do pacjenta, gdy zobaczymy taki zapis EKG, jak na rycinie 2.

Obecność rytmu przedsionków będącego „w rozkojarzeniu” z rytmem stymulacji nie jest oczekiwanym efektem u tego pacjenta. Ze względu na utrwalone migotanie przedsionków nie podejmowano próby wymiany elektrody przedsionkowej, stymulacja resynchronizująca funkcjonowała dobrze. Pacjent przeżył „burzę elektryczną” i kilka interwencji wysokoenergetycznych (defibrylacji), które oprócz przerwania arytmii komorowej doprowadziły do „umiarowienia” (mimo wcześniejszych nieskutecznych kardiowersji migotania przedsionków). Teraz, przy takim obrazie EKG, problem elektrody przedsionkowej i jej ewentualnej wymiany powróci. Trzeba tylko pamiętać, że takie zabiegi są skomplikowane; nie zawsze udaje się odzyskać tak zwany dostęp do drożnego naczynia. Decyzja będzie bardzo trudna. Na pewno jej podstawami będą stan kliniczny pacjenta i szansa na jego ewentualną poprawę.

Kolejny przykład (ryc. 3) przedstawia inną sytuację, z jaką można się spotkać u pacjenta ze stymulatorem VVI.

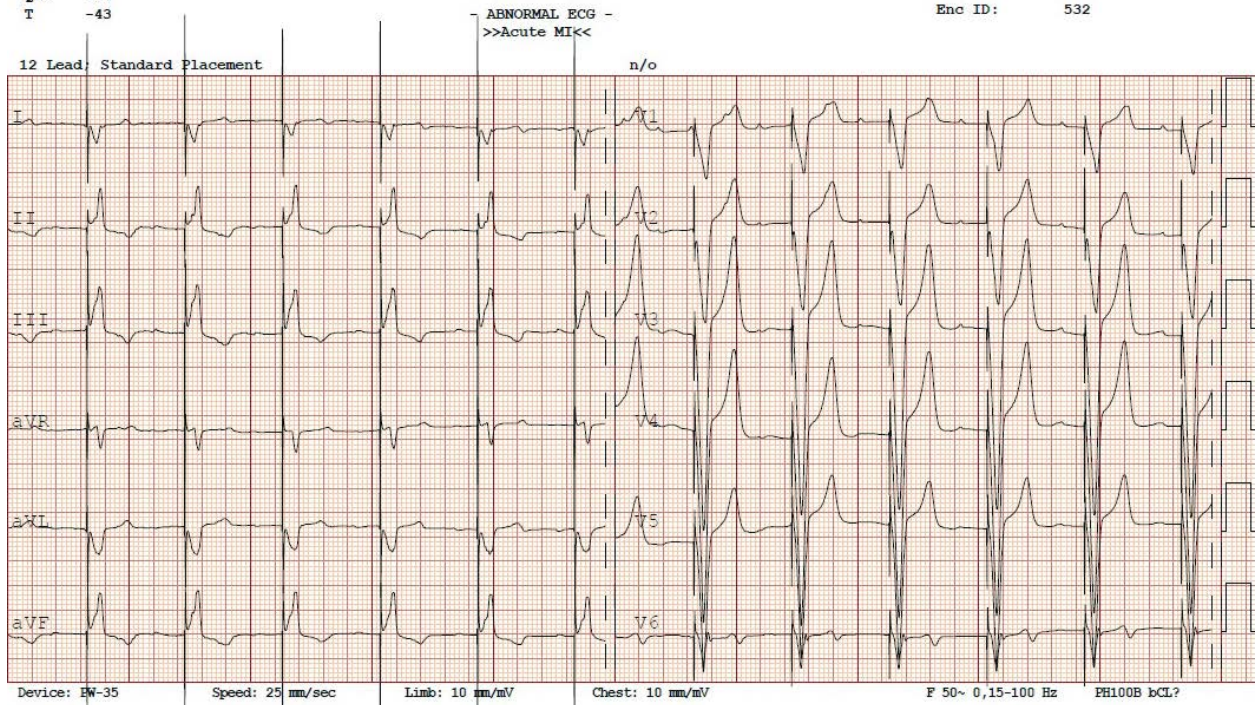
Adres do korespondencji:

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

HR 75 . Wiek nieznany. Przyjęto 50 na potrzeby interpretacji.
 RR 800 . Sinus rhythm
 PR 193 . Nonspecific IVCD with LAD
 QRSD 142 . Left ventricular hypertrophy
 QT 428 . Inferolateral infarct, old
 QTc 479 . Anterior infarct, acute (LAD)

-- AXIS --
 P 0
 QRS -38
 T -43

Enc ID: 532



Rycina 1. Stymulator VVIR 75–110/min. W odprowadzeniu V1 widoczne załamki P częstoskurczu przedsionkowego około 200/min (zwróćmy uwagę na zmienność morfologii załamka T). Skuteczna stymulacja komory

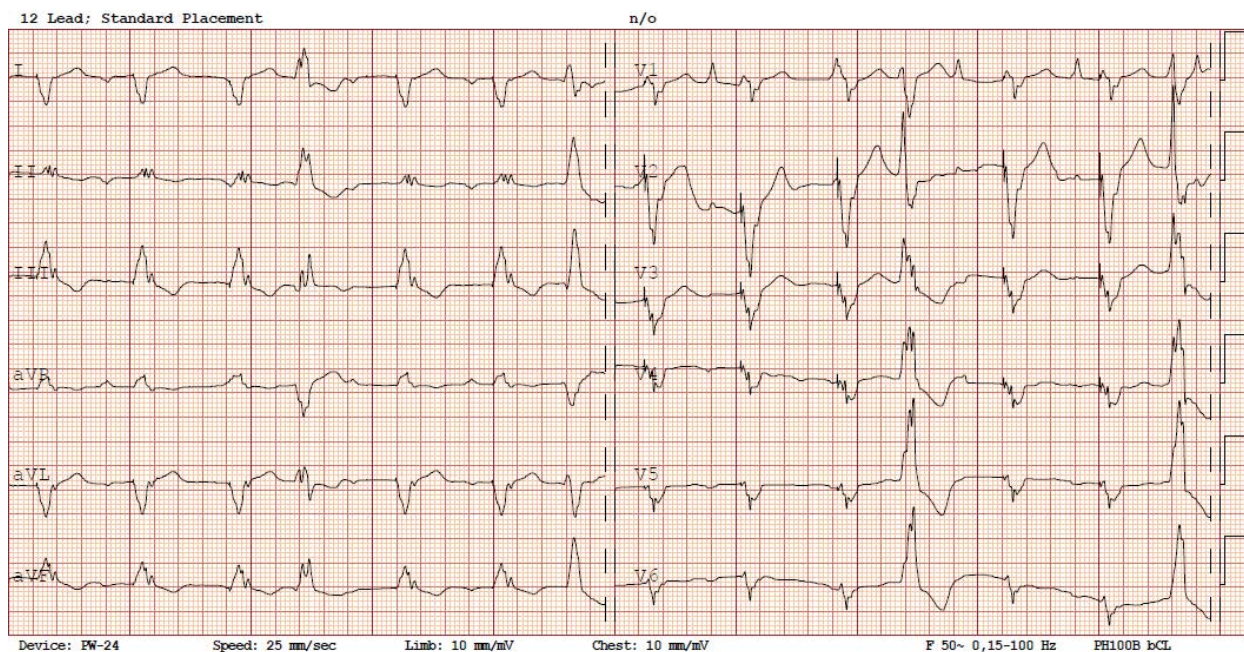
Tym razem jest to defibrylator jednojamowy, w którym stymulację komorową ustawiono jako „awaryjną” 45/min. Popatrzmy na zapis.

Stymulacja 45/min, która miała być stymulacją awaryjną, jest widoczna w spoczynkowym EKG z powodu bradykardii zatokowej. Dodatkowo obserwujemy również bardzo istotnie wydłużone przewodzenie przedsionkowo-komorowe (co nie jest obojętne i ma istotne następstwa hemodynamiczne) oraz blok lewej odnogi (aczkolwiek wydłużanie czasu QRS jest nieznaczne). Patrząc na kształt wystymulowanych zespołów QRS (załamki R), należy przypuszczać, że koniuszek prawej komory jest przesunięty „na lewo” i z tego powodu w odprowadzeniach V1 i V2 widać załamki R. To EKG skłania do weryfikacji klinicznej pacjenta. Czy dawki leków zwalniających pracę serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe nie są zbyt duże? Jeśli nie, to należy zwrócić uwagę na stan kliniczny pacjenta i jego wydolność fizyczną. Jeżeli są poważnie upośledzone, to należy brać pod uwagę rozszerzenie układu do układu dwu- a nawet trójjamowego (z funkcją resynchronizacji). Dlaczego ten ostatni też

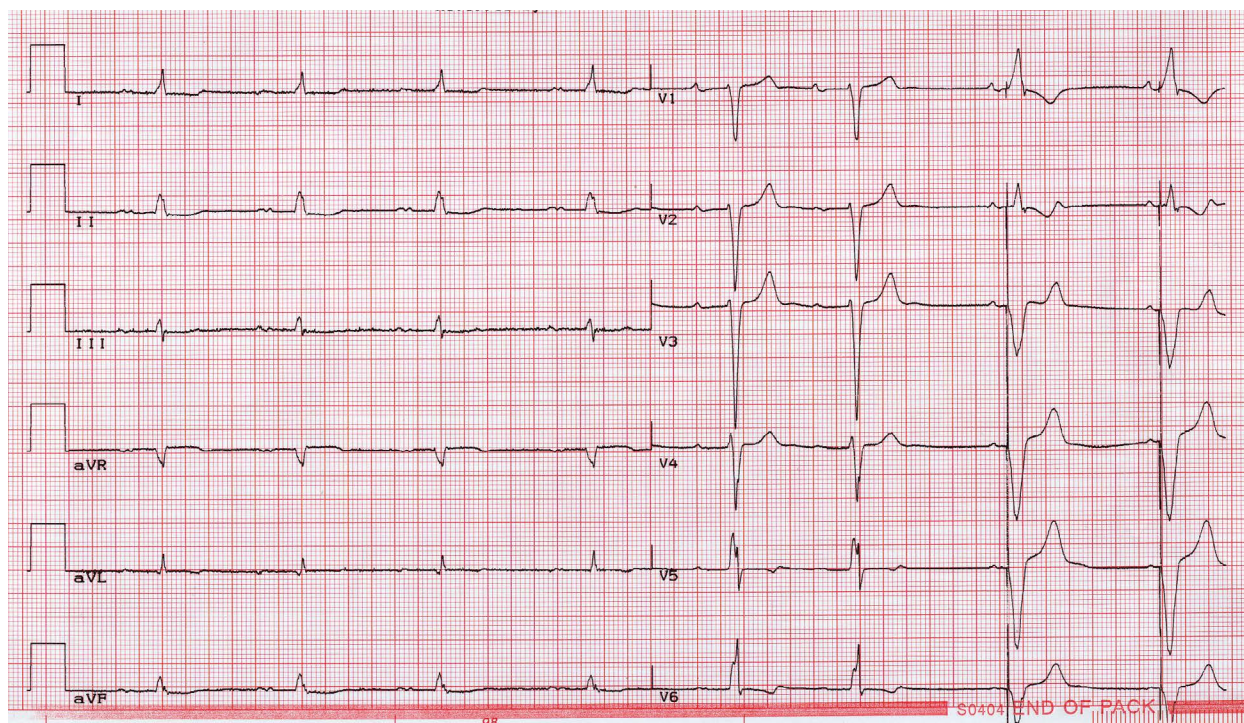
należy brać pod uwagę mimo dość „wąskiego” zespołu QRS? Jak widać z EKG, odcinek PQ wynosi 360 ms i jeśli nie jest to spowodowane lekami, to oznacza, że po przywróceniu prawidłowej synchronii przedsionkowo-komorowej poprzez dołożenie elektrody do przedsionka zostanie uzyskana 100-procentowa stymulacja prawo-komorowa. W takim przypadku korzystniejsza będzie stymulacja resynchronizująca.

Ostatni zapis pokazuje jeszcze inną relację stymulacji komorowej i załamek P. Popatrzmy na rycinę 4 ilustrującą stymulację VVI u pacjenta z utrwalonym migotaniem przedsionków.

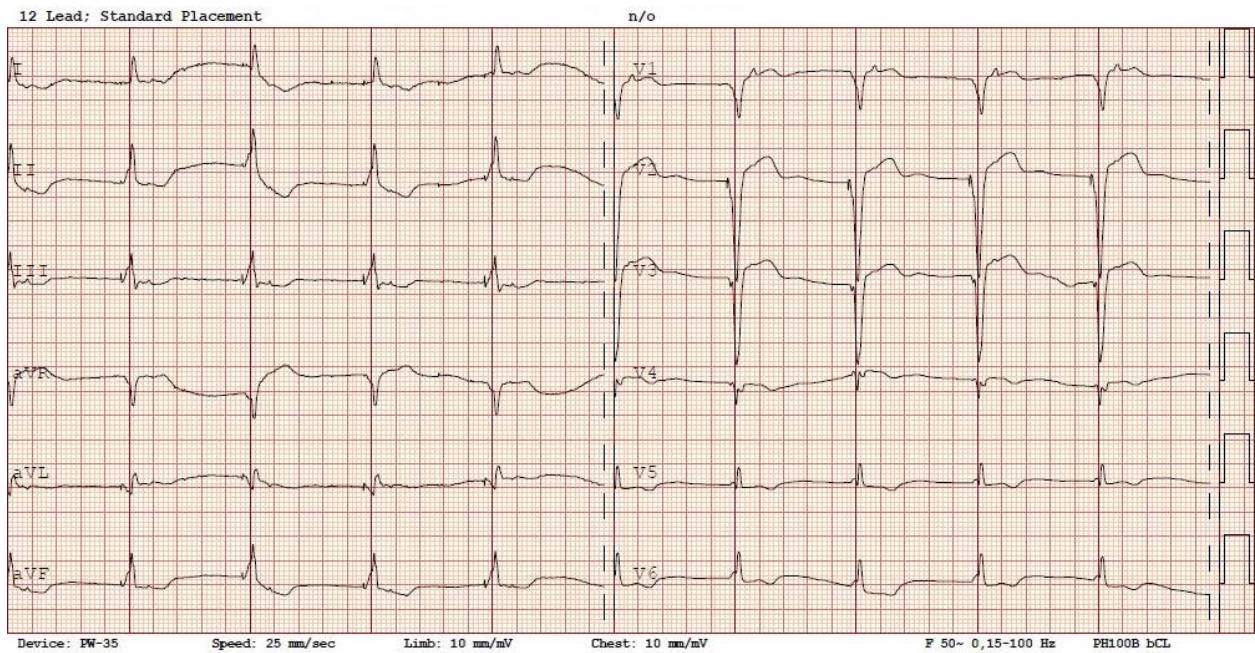
Patrząc na zapis EKG, można powiedzieć, że pacjent miał utrwalone migotanie przedsionków, ponieważ teraz na pewno go nie ma. Dlaczego? Ponieważ po stymulacji komory widzimy wsteczne P. Obecność jakichkolwiek załamek P, w tym wstecznych, wyklucza rozpoznanie migotania przedsionków. Znowu pojawia się dylemat po analizie EKG. Taki obraz grozi (oczywiście nie w każdym przypadku) tak zwanym zespołem stymulatorowym. Wsteczne P powoduje skurcz przedsionka, gdy



Rycina 2. Stymulator CRTD aktualnie bez czynnej elektrody w przedsionku (elektroda jest uszkodzona), częstość minimalna 75/min. Zapis synchroniczny — te same ewolucje w prezentacjach kończynowej i przedsercowej. Ewolucje 1., 2., 3., 5. i 6. — stymulacja dwukomorowa CRT (aczkolwiek czas trwania 200 ms i pozazębiana morfologia zespołów QRS wskazują na duże uszkodzenie mięśnia sercowego i nie do końca optymalny efekt stymulacji). Ewolucje 4. i 7. — pobudzenia komorowe. Widać również załamki P rytmu przedsionkowego około 60/min (ujemne w odprowadzeniach II, III, aVF, dodatnie w odprowadzeniu aVR); ich obecność najłatwiej zauważyć w odprowadzeniu V1, w którym są widoczne cztery załamki P



Rycina 3. Stymulacja VVI 45/min. Bradykardia zatokowa i stymulacja komory 45/min. Cechy P *mitrale* w odprowadzeniu II (powiększenie lewego przedsionka). Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia — PQ 360 ms. Zespoły QRS 130–140 ms, blok lewej odnogi pęczka Hisa. Dwie ostatnie ewolucje wystymulowane; należy zwrócić uwagę na różne wartości „PQ” w tych ewolucjach



Rycina 4. Stymulacja komory 60/min. Po zespołach QRS widoczne wsteczne załamki P — najlepiej w odprowadzeniu V1

zastawki przedsionkowo-komorowe są zamknięte, czyli krew z przedsionków „cofa się” do układu żylnego — systemowego i płucnego. Zmniejsza się rzut. Wsteczna aktywacja przedsionka może też blokować powrót rytmu zatokowego. Co robić? Wszystko zależy, jak zwykle, od stanu pacjenta oraz od tego ... jak długo nie wróci

migotanie przedsionków (paradoksalnie pacjent może się wówczas poczuć lepiej, mogą po prostu występować u niego „własne” zespoły QRS, inna częstotliwość rytmu zespołów QRS). Jeśli utrzyma się brak migotania i pojawią się objawy zespołu stymulatorowego, to należy rozważyć dołożenie elektrody do przedsionka.

Kieszonkowe wytyczne ESC



Aplikacja mobilna Kieszonkowe wytyczne ESC

- ❑ Wszystkie wytyczne od 2014 roku dostępne w jednym miejscu
- ❑ Bieżąca aktualizacja o nowo ukazujące się wytyczne ESC
- ❑ Możliwość korzystania przy łóżku pacjenta
- ❑ Łatwa nawigacja
- ❑ Możliwość tworzenia zakładki z wybranymi przez użytkownika zagadnieniami
- ❑ Możliwość skalowania tekstu



**Aplikacja dostępna bezpłatnie
dla wszystkich użytkowników:**

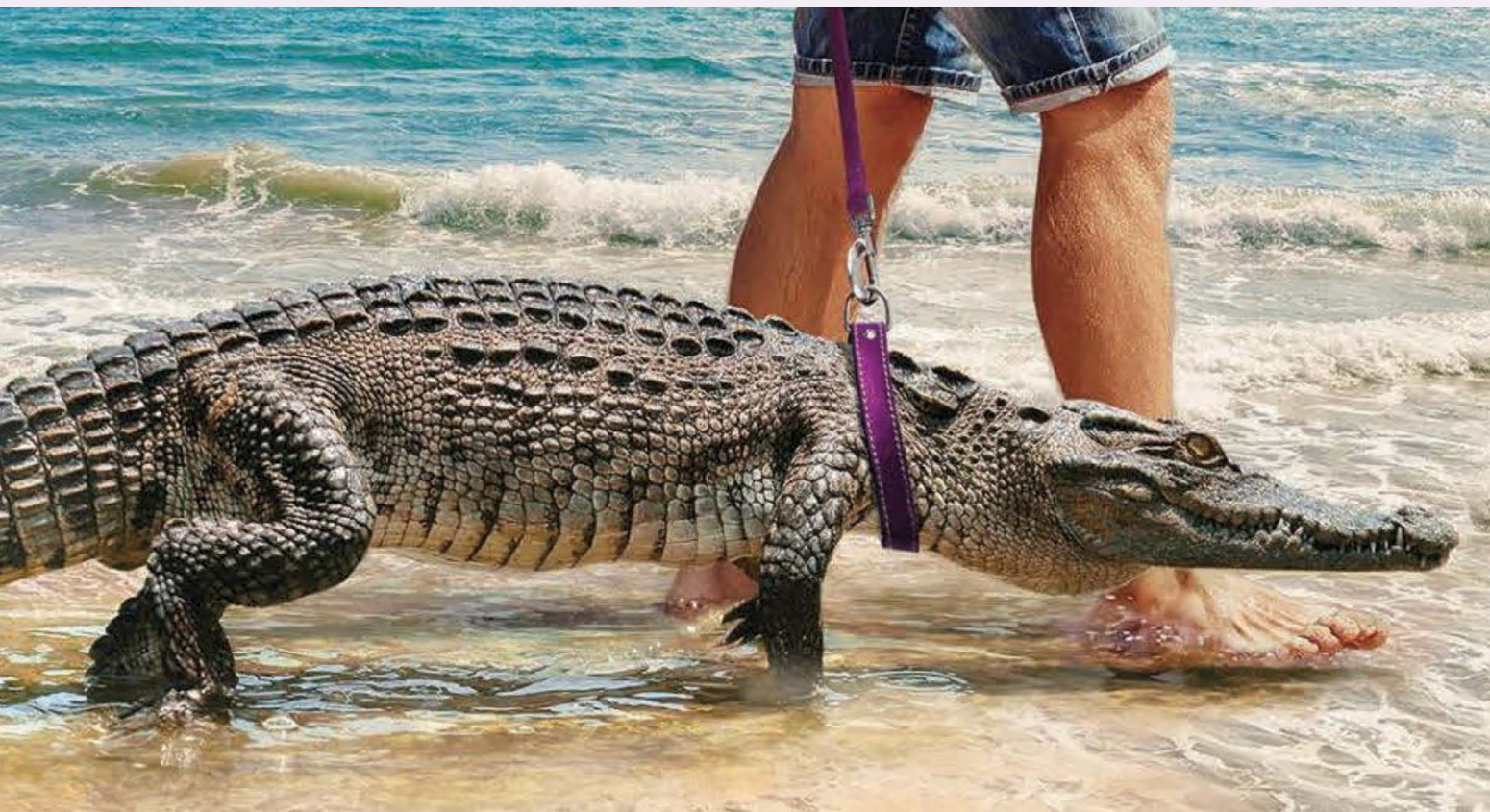


21-0050.019.005



COROSWERA® – skuteczniejsza kontrola dyslipidemii
 w bezpiecznym połączeniu^{1,2*}

rozuwastatyna/ezetymib
 30 tabletek powlekanych
 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg



Coroswera
 10 mg / 10 mg
 20 mg/10 mg

Cena dla pacjenta z refundacją

14,25 zł
 bezpłatna dla seniorów⁴

Coroswera
 40 mg/10 mg

**NOWA
 DAWKA**

Lek pełnopłatny

Średnia redukcja LDL-C (%)³



1. Bays HE *et al.*: Safety and Efficacy of Ezetimibe added on to rosuvastatin 5 mg or 10 mg versus up-titration or rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol* 2011; 108(4): 523–530. 2. Ballantyne CM *et al.*: Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of CVD. *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673–680. 3. Mach F, Baigent C *et al.*: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2020; 292: 160–162. 4. Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r. * w porównaniu do monoterapii statyną



*Jakość buduje
 zaufanie*