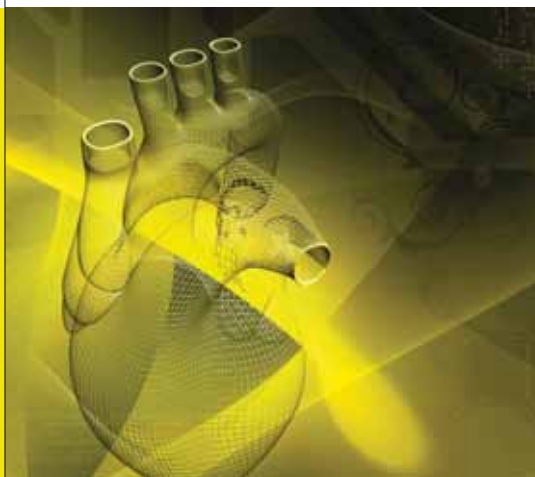


Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 1, strony 1–52



Deprywacja snu a nadciśnienie tętnicze

Sleep deprivation and arterial hypertension

Stanisław Surma, Anna Szyndler, Krzysztof Narkiewicz

Współczesne metody rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego

Modern methods of diagnosing myocarditis

Oliwia Warmusz, Wiktoria Smyła, Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Mariusz Gąsior

Nowości w postępowaniu u chorych ze schyłkową HF

Novelties in the management of patients with end-stage HF

Stanisław Surma, Michał O. Zembala

Lisinopril w nowoczesnej kardiologii

Lisinopril in modern cardiology

Anna Szyndler, Piotr Dobrowolski, Andrzej Januszewicz i wsp.

LDCT nie tylko w badaniach przesiewowych raka płuca

LDCT not only in lung cancer screening tests

Kaja Klein-Awerjanow, Witold Rzyman, Robert Dziedzic i wsp.

Młody chory po udarze mózgu — czego poszukuje kardiolog?

Young patient after a stroke: what is a cardiologist looking for?

Paweł Szast, Katarzyna Starzyk, Dawid Bąkowski, Beata Wożakowska-Kapłon

Opisy automatyczne spoczynkowego EKG

Automatic descriptions of the resting ECG

Rafał Baranowski

XV Konferencja



Choroby Serca i Naczyń



Gdańsk, 7–9 grudnia 2023 roku

Radisson Hotel & Suites

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

XIX Zimowe Spotkanie Sekcji
Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa
Kardiologicznego



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.chorobyserca.viamedica.pl

ORGANIZATOR

PATRONAT MEDIALNY



tvmed

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi
— podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



22-5413.001.013

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. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak (Łódź)

Redaktorzy działów

CHOROBA WIEŃCOWA

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ (Kraków)

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)

KARDIOCHIRURGIA

Prof. dr hab. n. med. Michał O. Zembala (Katowice)

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

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

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

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

Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka, prof. UJ (Kraków)

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)

Honorowi Doradcy Rady Naukowej

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

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

Asystent Rady Naukowej

Stanisław Surma (Katowice)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (Gdańsk)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

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

NEFROKARDIOLOGIA

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

NIETYDOLNOŚĆ 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)

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 Group sp. z o.o.

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

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

e-mail: redakcja@viamedica.pl

viamedica@viamedica.pl, <http://www.viamedica.pl>

Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel. +48 58 320 94 53,

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media Group sp. z o.o.

BNP Paribas Bank Polska SA 70 1600 1303 0004 1007 1035 9001

Reklamy

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

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

tel. +48 0 58 320 94 94, e-mail: sk1@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



Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2023

Przewodniczący
Komitetu Naukowego
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

◆ **JESIENNE**

VIRTUAL MEETING



7 października 2023 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl



ORGANIZATOR



30
LAT

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

BISOCARD® na miarę SERCA

Bisoprololi fumaras

Informacja o leku Bisocard, 1,25 mg, Bisocard, 2,5 mg, Bisocard, 3,75 mg, Bisocard 5 mg, Bisocard, 7,5 mg, Bisocard 10 mg, tabletki powlekane. Skład jakościowy i ilościowy: Bisocard 1,25 mg, tabletki powlekane: jedna tabletką powlekana zawiera 1,25 mg bisoprololu fumaranu. **Bisocard, 2,5 mg, tabletki powlekane:** jedna tabletką powlekana zawiera 2,5 mg bisoprololu fumaranu. **Bisocard 3,75 mg, tabletki powlekane:** jedna tabletką powlekana zawiera 3,75 mg bisoprololu fumaranu. **Bisocard, 5 mg, tabletki powlekane:** jedna tabletką powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu. **Bisocard 7,5 mg, tabletki powlekane:** jedna tabletką powlekana zawiera 7,5 mg bisoprololu fumaranu. **Bisocard, 10 mg, tabletki powlekane:** jedna tabletką powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu. **Wskazania do stosowania:** Bisocard 2,5 mg: Stabilna, umiarkowana do ciężkiej, przewlekła niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej), w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnicy. Bisocard 5 mg, Bisocard 10 mg: Nadciśnienie tętnicze. Dławica piersiowa. Stabilna, umiarkowana do ciężkiej, przewlekła niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej), w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnicy. Bisocard 1,25 mg; Bisocard 3,75 mg, Bisocard 7,5 mg: Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami nasercowymi. **Dawkowanie i sposób podawania. Bisocard 1,25 mg, Bisocard 2,5 mg, Bisocard 3,75 mg, Bisocard 7,5 mg** w standardowym leczeniu przewlekłej niewydolności serca stosuje się inhibitor ACE (lub antagonistę receptora angiotensyny II, jeśli pacjent nie toleruje inhibitorów ACE), lek beta-adrenolityczny, leki moczopędne i w uzasadnionych przypadkach, glikozydy naparstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez ostrej niewydolności serca). Leczenie przewlekłej niewydolności serca powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w tej dziedzinie. Faza dostosowania dawki: leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca wymaga etapu dostosowania dawki. Leczenie bisoprololem należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, zgodnie z poniższym schematem: 1,25 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W trakcie i po okresie ustalania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia. W trakcie ustalania dawki zaleca się uważne monitorowanie parametrów życiowych pacjenta (ciśnienie tętnicze, tętno) oraz objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy te mogą wystąpić już w pierwszym dniu leczenia. Modyfikacja leczenia: leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest z reguły długotrwałe. Jeśli maksymalna zalecana dawka nie jest dobrze tolerowana, można rozważyć jej stopniowe zmniejszanie. W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii należy ponownie rozważyć dawkę jednocześnie podawanych leków. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia. Należy zawsze rozważyć wznowienie podawania i (lub) zwiększenie dawki bisoprololu, gdy uzyska się stabilizację stanu pacjenta. Jeśli rozważane jest zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie leku może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta. Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: brak danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Zwiększanie dawki u tych pacjentów wymaga szczególnej ostrożności. **Pacjenci w podeszłym wieku:** nie ma konieczności dostosowania dawki. Dzieci i młodzież: brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się jego podawania w tej grupie pacjentów. Sposób podawania: podanie doustne. Tabletki należy przyjmować rano. Można je przyjmować zarówno w trakcie posiłku, jak i przed jedzeniem. Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając płynem. **Bisocard 5 mg, Bisocard 10 mg: Nadciśnienie tętnicze i dławica piersiowa** – dawkowanie należy dostosować indywidualnie, biorąc pod uwagę częstość tętna pacjenta i skuteczność leczenia. Zalecana dawka początkowa to 5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. W niektórych, łagodniejszych, przypadkach nadciśnienia tętniczego może być wystarczające podawanie dawki 2,5 mg raz na dobę. Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klienans kreatyniny < 20 ml/min) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawka nie może być większa niż 10 mg na dobę. Doświadczenie dotyczące stosowania bisoprololu u pacjentów poddawanych dializie jest ograniczone, ale nie dowiedziono, aby zmiana dawkowania była u nich konieczna. Przerwanie leczenia: nie zaleca się nagłego przerywania leczenia. Zmniejszenie dawki powinno odbywać się stopniowo, co tydzień o połowę, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. **Stabilna przewlekła niewydolność serca:** w standardowym leczeniu przewlekłej niewydolności serca stosuje się inhibitor ACE (lub antagonistę receptora angiotensyny II, jeśli pacjent nie toleruje inhibitorów ACE), lek beta-adrenolityczny, leki moczopędne i w uzasadnionych przypadkach, glikozydy naparstnicy. Leczenie bisoprololem należy rozpoczynać u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym (bez ostrej niewydolności serca). Leczenie przewlekłej niewydolności serca powinien prowadzić lekarz z doświadczeniem w tej dziedzinie. Faza dostosowania dawki: leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca wymaga etapu dostosowania dawki. Leczenie bisoprololem należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, zgodnie z poniższym schematem: 1,25 mg raz na dobę przez pierwszy tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 2,5 mg raz na dobę przez następny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 3,75 mg raz na dobę przez kolejny tydzień. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 7,5 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie. Jeśli dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: 10 mg raz na dobę w leczeniu podtrzymującym. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. W trakcie i po okresie ustalania dawki może wystąpić przejściowe nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze lub bradykardia. W trakcie ustalania dawki zaleca się uważne monitorowanie parametrów życiowych pacjenta (ciśnienie tętnicze, tętno) oraz objawów nasilenia niewydolności serca. Objawy te mogą wystąpić już w pierwszym dniu leczenia. Modyfikacja leczenia: leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest z reguły długotrwałe. Jeśli maksymalna zalecana dawka nie jest dobrze tolerowana, można rozważyć jej stopniowe zmniejszanie. W przypadku przemijającego nasilenia niewydolności serca, niedociśnienia tętniczego lub bradykardii należy ponownie rozważyć dawkę jednocześnie podawanych leków. Może być również konieczne czasowe zmniejszenie dawki bisoprololu lub rozważenie jego odstawienia. Należy zawsze rozważyć wznowienie podawania i (lub) zwiększenie dawki bisoprololu, gdy uzyska się stabilizację stanu pacjenta. Jeśli rozważane jest zakończenie leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, ponieważ nagłe odstawienie leku może prowadzić do ostrego pogorszenia stanu pacjenta. **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** brak danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Zwiększanie dawki u tych pacjentów wymaga szczególnej ostrożności. **Pacjenci w podeszłym wieku:** nie ma konieczności dostosowania dawki. Dzieci i młodzież: brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się jego podawania w tej grupie pacjentów. Sposób podawania: Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować rano. Można je przyjmować zarówno w trakcie posiłku, jak i przed jedzeniem. Tabletki należy połykać bez rozgryzania, popijając płynem. **Przeciwwskazania:** Bisoprolol jest przeciwwskazany w przypadku: nadwrażliwości na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ostrej niewydolności serca lub podczas okresów niewyrównania niewydolności serca wymagających dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim, wstrząsu kardiogenego, bloku przedsionkowo-komorowego II lub III stopnia (bez stymulatora serca), zespołu chorego węzła zatokowego, bloku zatokowo-przedsionkowego, objawowej bradykardii, objawowego niedociśnienia tętniczego, ciężkiej astmy oskrzelowej lub ciężkiej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, ciężkich postaci zarostowej choroby tętnic obwodowych lub ciężkich postaci zespołu Raynauda, niedoleczonego guza chromochłonnego, kwasicy metabolicznej. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** leczenie bisoprololem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od fazy dostosowania dawki. Podczas rozpoczynania i kończenia leczenia stabilnej, przewlekłej niewydolności serca konieczne jest ścisłe kontrolowanie stanu pacjenta. Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem bisoprololu u pacjentów z niewydolnością serca, u których występują jednocześnie następujące choroby i stany: cukrzyca insulinozależna (typu I); ciężkie zaburzenia czynności nerek; ciężkie zaburzenia czynności wątroby; kardiomiopatia restrykcyjna; wrodzona wada serca; organiczne wady zastawek powodujące znaczne zaburzenia hemodynamiczne; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy; wiek powyżej 80 lat. Leczenia bisoprololem nie wolno przerywać w sposób nagły bez zdecydowanej konieczności (zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca), gdyż może to prowadzić do przemijającego nasilenia choroby serca. Bisoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów: ze skłonnością do skurczu oskrzeli, np. z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą dróg oddechowych (należy jednocześnie podawać leki rozszerzające oskrzela, a w przypadku zwiększenia się oporu w drogach oddechowych, które może okresowo występować u pacjentów z astmą, należy rozważyć zwiększenie dawki beta-2-adrenolitycznych); z cukrzycą, ze znacznymi wahaniem stężenia glukozy w krwi. (Bisoprolol może maskować objawy hipoglikemii); stosujących ścisłą dietę; z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia; z dławicą piersiową typu Prinzmetal'a; z chorobą zarostową tętnic obwodowych (możliwe nasilenie dolegliwości, zwłaszcza na początku leczenia); z alergią w wywiadzie (bisoprolol, podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne może zwiększać wrażliwość na alergeny i nasilenie reakcji alergicznych); z nadczynnością tarczycy (leczenie bisoprololem może maskować objawy tyreotoksykozy); z guzem chromochłonnym nadnerczy (bisoprolol można stosować dopiero po podaniu leków alfa-adrenolitycznych); z łuszczycą lub z łuszczyczą w wywiadzie (bisoprolol można zastosować jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka); podczas leczenia odczuwającego; poddawanych znieczuleniu ogólnemu (zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza częstość występowania zaburzeń rytmu i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji oraz w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się kontynuowanie blokady receptora beta-adrenergicznego w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być poinformowany o stosowaniu beta-adrenolityku ze względu na możliwość interakcji z innymi lekami, prowadzących do bradykardii, osłabienia odruchowej tachykardii i zmniejszenia zdolności do kompensacji utraty krwi. Jeśli przed zabiegiem, konieczne jest przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem, produkt leczniczy należy odstawiać stopniowo tak, aby proces odstawiania zakończył się na około 48 godzin przed znieczuleniem). Produkt Bisocard zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt Bisocard zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane. Badanie diagnostyczne:** Rzadko: zwiększone stężenie triglicerydów, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT). **Zaburzenia serca.** Bardzo często: Bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca) Często: Nasilenie niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca) Niezbyt często: Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie niewydolności serca (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową), bradykardia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową). Zaburzenia układu nerwowego. Często: Zawroty głowy*, ból głowy*. Rzadko: Omdlenie. Zaburzenia oka. Rzadko: Zmniejszone wydzielanie łez. Bardzo rzadko: Zapalenie spojówek. Zaburzenia ucha i błędnika. Rzadko: Zaburzenia słuchu. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Niezbyt często: Skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą obturacyjną dróg oddechowych w wywiadzie. Rzadko: Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia żołądka i jelit. Często: Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Rzadko: Reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, nagle zaczerwienie skóry, wysypka. Bardzo rzadko: Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać wysypkę łuszczyco-podobną; hysienie. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Niezbyt często: Osłabienie mięśni, kurcze mięśni. Zaburzenia naczyniowe. Często: Uczucie ziębnienia lub drętwienia kończyn, niedociśnienie tętnicze zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca. Zaburzenia ogólne. Często: Uczucie zmęczenia*, astenia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca). Niezbyt często: Astenia (u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową). Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Rzadko: Zapalenie wątroby. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Rzadko: Zaburzenia potencji. Zaburzenia psychiczne. Niezbyt często: Zaburzenia snu, depresja. Rzadko: Koszmary senne, omamy. Dotyczy tylko pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub dławicą piersiową: * Objawy te występują zwłaszcza na początku leczenia. Mają na ogół łagodny przebieg i ustępują zwykle w ciągu 1 do 2 tygodni (dotyczy Bisocard 5 mg, 10 mg tabl. powlekane). **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Bisocard, 1,25 mg, Bisocard, 3,75 mg, Bisocard, 7,5 mg** – Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlandia. **Bisocard, 2,5 mg, Bisocard, 5 mg, Bisocard, 10 mg** – PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praga 7, Republika Czeska. **Numerы pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** Bisocard 1,25 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 27134. Bisocard 2,5 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 14983. Bisocard 3,75 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 27135. Bisocard 5 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 8045. Bisocard 7,5 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 27136. Bisocard 10 mg tabletki powlekane: Pozwolenie URPLWMIpB nr 8044. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza (Rp.). Informacji udziela: Bausch Health Poland sp. z o.o., Budynek New City, ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, tel. 22 627 28 88. Data aktualizacji: 02.2023 r.

Bi-PL-2302-005

BAUSCH Health

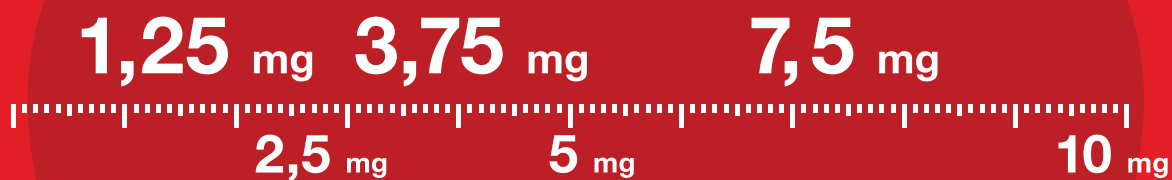


BISOCARD[®]

Bisoprololi fumaras

TERAZ W PEŁNEJ GAMIE DAWEK

na miarę SERCA



Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 1

Spis treści

Nadciśnienie tętnicze	Deprywacja snu a ryzyko rozwoju i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego Sleep deprivation and the risk of developing and the effectiveness of treatment of arterial hypertension Stanisław Surma, Anna Szyndler, Krzysztof Narkiewicz	1
Niewydolność serca	Współczesne metody rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego Modern methods of diagnosing myocarditis Olivia Warmusz, Wiktoria Smyła, Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Mariusz Gąsior	14
Kardiochirurgia	Serce na baterie, kabel lub prawdziwe, a jeśli tak, to może od świni? Nowości w postępowaniu u chorych ze schyłkową niewydolnością serca Battery-powered, cable or real heart, and if so, maybe from a pig? Novelties in the management of patients with end-stage heart failure Stanisław Surma, Michał O. Zembala	21
Farmakoterapia chorób układu krążenia	Miejsce lisinoprilu w nowoczesnej kardiologii Lisinopril place in modern cardiology Anna Szyndler, Piotr Dobrowolski, Andrzej Januszewicz, Artur Mamcarz, Krzysztof Narkiewicz, Aleksander Prejbisz, Andrzej Tykarski, Jacek Wolf	33
Kliniczna interpretacja wyników badań	Niskodawkowa tomografia komputerowa nie tylko w badaniach przesiewowych raka płuca Low-dose computed tomography not only as a lung cancer screening test Kaja Klein-Awerjanow, Witold Rzyman, Robert Dziedzic, Jadwiga Fijałkowska, Edyta Szurowska, Marcin Fijałkowski	40
Przypadki kliniczne	Młody chory po udarze mózgu — czego poszukuje kardiolog? Young patient after a stroke: what is a cardiologist looking for? Paweł Szast, Katarzyna Starzyk, Dawid Bąkowski, Beata Wożakowska-Kapłon	43
EKG w praktyce	Opisy automatyczne spoczynkowego EKG, czyli jeszcze daleko do ideału, a zaufanie grozi pomyłką kliniczną Automatic descriptions of the resting ECG, which is still far from ideal, and trust is at risk of clinical error Rafał Baranowski	49

VIII Konferencja CARDIOLIPID

pod patronatem

Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

GDYNIA,
1-2 WRZEŚNIA 2023 ROKU

PATRONAT

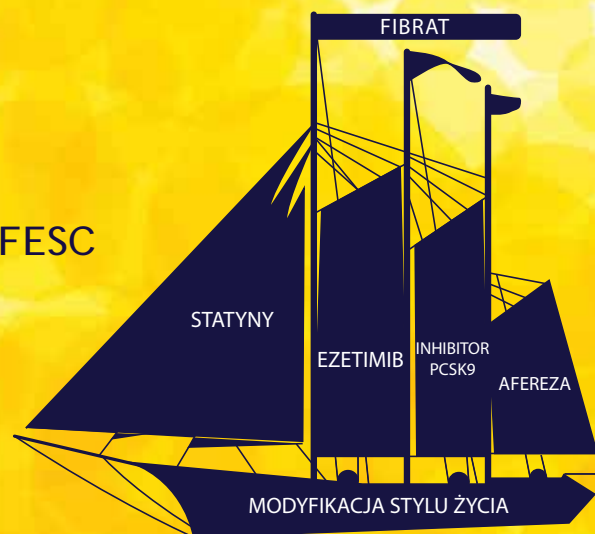


PATRONAT
MERYTORYCZNY



Przewodniczący Komitetu Naukowego:

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



www.cardiolipid.viamedica.pl

ORGANIZATOR



VIA MEDICA

PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2020 r. poz. 944).



22-4339.001.011

Deprywacja snu a ryzyko rozwoju i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego

Sleep deprivation and the risk of developing and the effectiveness of treatment of arterial hypertension

Stanisław Surma¹ , Anna Szyndler² , Krzysztof Narkiewicz² 

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Sen jest podstawową biologiczną potrzebą organizmu. Rekomendowany czas trwania snu zależy od wieku i u osoby dorosłej wynosi 7–9 h/dobę. W trakcie snu zachodzi wiele zmian w czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym ciśnienia tętniczego. Deprywacja snu jest częstym problemem i prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego (stanowi ona nieklasyczny modyfikowalny czynnik ryzyka tej choroby). Stwierdzono związek przyczynowy między deprywacją snu oraz drzemkami popołudniowymi a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Ten niekorzystny wpływ deprywacji snu nie zależy od wieku ani współwystępowania innych klasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego. Co więcej, deprywacja snu pogarsza kontrolę ciśnienia tętniczego i zwiększa ryzyko zgonu u chorych z już istniejącym nadciśnieniem tętniczym. Proste interwencje polegające na próbie wydłużenia snu (w granicach przyjętych norm dla danego wieku) oraz unikaniu popołudniowych drzemek mogą się istotnie przyczynić do obniżenia ryzyka oraz poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego. Aktywność fizyczna jest bardzo dobrym sposobem ograniczenia niekorzystnych skutków w układzie krążenia wywoływanych przez deprywację snu. Należy także pamiętać, że deprywacja snu zwiększa ryzyko wystąpienia innych czynników ryzyka sercowo-naczynio-

wego, takich jak: zaburzenia lipidowe, cukrzyca typu 2, otyłość, przewlekły stan zapalny i w końcu zespół metaboliczny.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 1–13

Słowa kluczowe: długość trwania snu, deprywacja snu, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Sleep is a basic biological need of the body. The recommended duration of sleep depends on age and for an adult is 7–9 hours a day. During sleep, many changes occur in the activity of the cardiovascular system, including blood pressure. Sleep deprivation is a common problem and leads to an increased risk of arterial hypertension (it is a non-classical modifiable risk factor for this disease). A causal relationship was found between sleep deprivation and afternoon naps and the occurrence of arterial hypertension. This adverse effect of sleep deprivation is independent of age and the presence of other classic risk factors for arterial hypertension. Moreover, sleep deprivation impairs blood pressure control and increases the risk of death in hypertensive patients. Simple interventions such as trying to increase sleep duration (within the accepted norms for age) and avoiding afternoon naps can make a significant contri-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler

Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk

e-mail: anna.szyndler@gumed.edu.pl

tribution to reducing the risk and improving the effectiveness of hypertension treatment. Physical activity is a very good way to reduce the adverse effects on the cardiovascular system caused by sleep deprivation. It should also be remembered that sleep deprivation increases the risk of other cardiovascular risk factors,

such as lipid disorders, type 2 diabetes, obesity, chronic inflammation and finally metabolic syndrome.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 1–13

Key words: sleep duration, sleep deprivation, arterial hypertension, cardiovascular risk

SEN I CIŚNIENIE TĘTNICZE W TRAKCIE SNU — PODSTAWOWE INFORMACJE

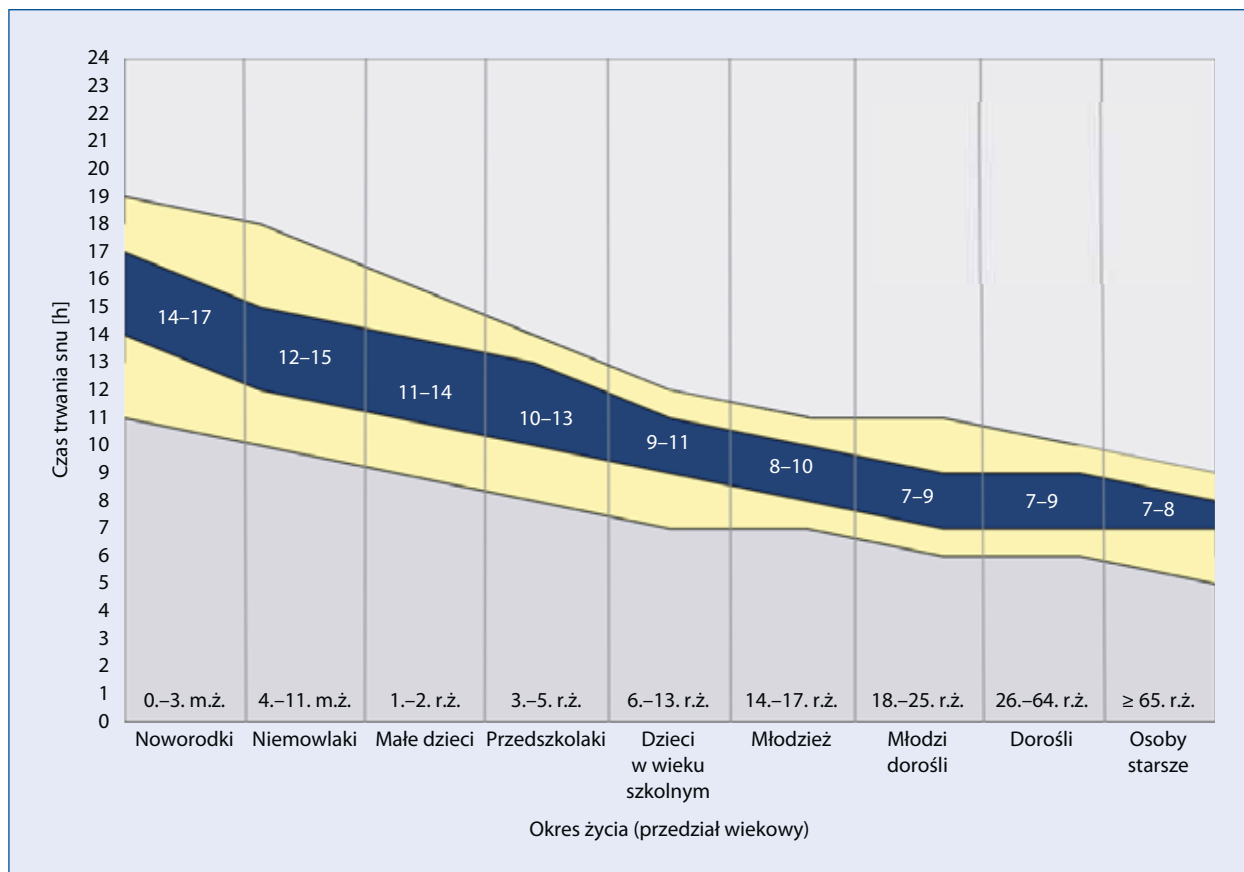
Sen jest podstawową, biologiczną potrzebą organizmu. Zgodnie z klasyczną definicją polega on na wyłączeniu aktywności ośrodkowego układu nerwowego i jego odnowie na poziomie fizycznym [1]. Zgodnie z raportem *National Sleep Foundation*, opartym na systematycznej analizie 312 badań, rekomendowana długość trwania snu zależy od wieku (ryc. 1) [2].

Rekomendowana długość snu skraca się z wiekiem i u osób dorosłych wynosi **7–9 h** [2]. Według rekomendacji Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Snu (AASM, *American Academy of Sleep Medicine*) oraz Towarzystwa Ba-

dań nad Snem (SRS, *Sleep Research Society*) długość snu zdrowej osoby dorosłej powinna wynosić 7–8 h [3].

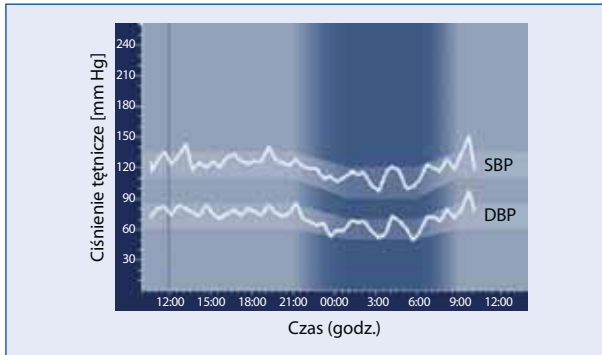
Fizjologicznie ciśnienie tętnicze podlega rytmowi dobowemu (*circadian rhythm*) i w okresie odpoczynku ulega obniżeniu o 10–20% w stosunku do średniej wartości w trakcie czuwania (tzw. *dipping*) (ryc. 2) [4, 5].

W trakcie snu o prawidłowym czasie trwania zachodzi wiele zmian w czynności układu krążenia. W badaniach polisomnograficznych, przeprowadzonych z wykorzystaniem całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego i mikroneurografii (umożliwia pomiar aktywności współczulnego układu nerwowego), wykazano, że w warunkach fizjologicznych regulacja czynności układu krążenia



Rycina 1. Rekomendowana przez *National Sleep Foundation* długość trwania snu zależnie od wieku (zmodyfikowano na podstawie [2]); m.ż. — miesiąc życia; r.ż. — rok życia

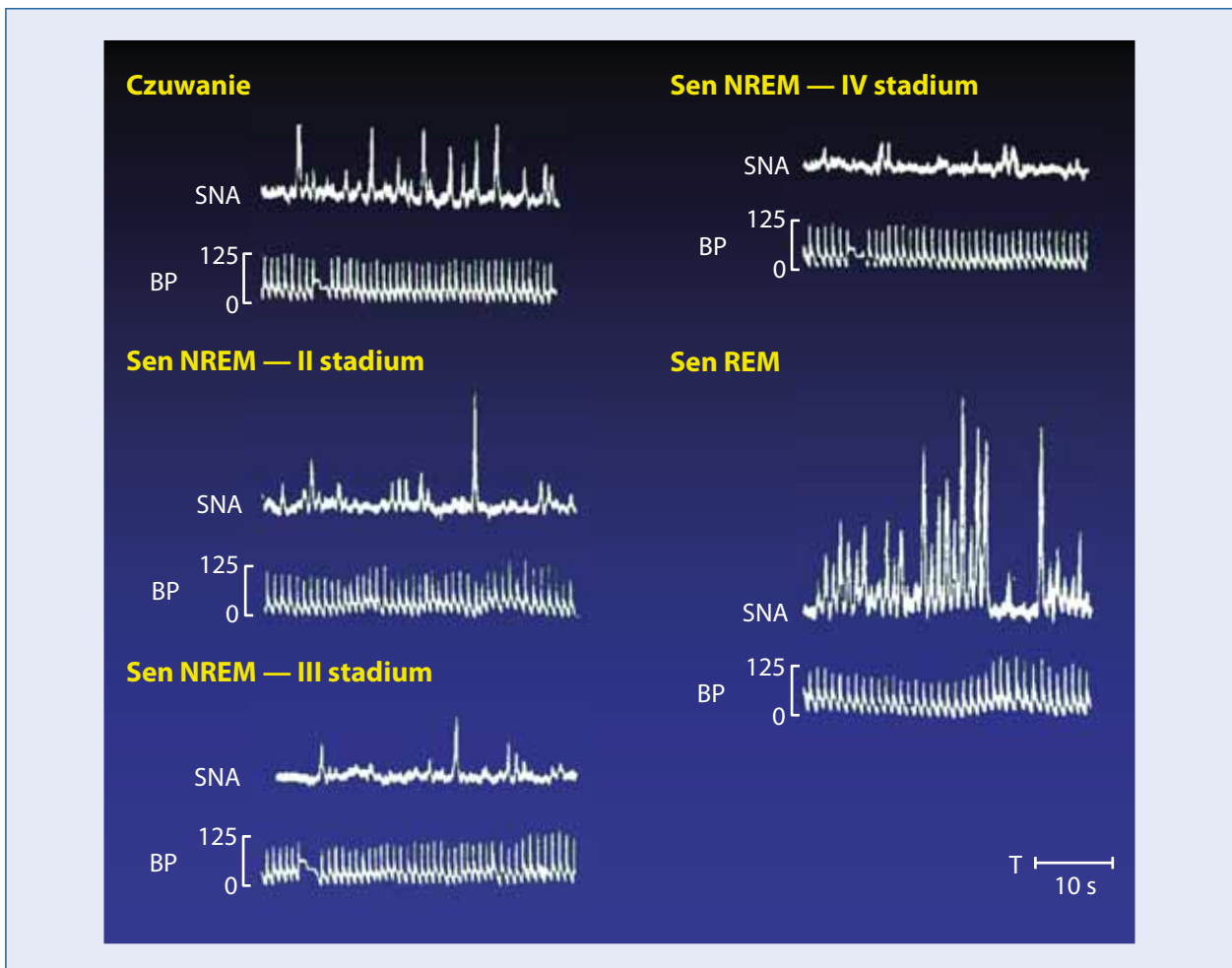
w nocy zależy od fazy snu. W trakcie snu wolnofalowego (bez szybkich ruchów gałek ocznych [NREM, *non-rapid eye movement*]) dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego,



Rycina 2. Dobowy profil ciśnienia tętniczego w warunkach fizjologicznych (zmodyfikowano na podstawie [5]); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

zwolnienia częstości rytmu serca i spadku pobudzenia współczulnego układu nerwowego. Najniższe wartości ciśnienia tętniczego, najwolniejszą częstość rytmu serca oraz najniższe poziomy aktywności współczulnego układu nerwowego obserwuje się w IV stadium snu fazy NREM. Podczas fazy snu z szybkimi ruchami gałek ocznych (REM, *rapid eye movement*), związanego z marzeniami sennymi, dochodzi do zwiększenia aktywności współczulnego układu nerwowego do poziomu 2-krotnie przewyższającego poziom aktywności w okresie czuwania. W fazie REM wartości ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca są podobne do stwierdzanych w stanie czuwania [6, 7]. Na rycinie 3 przedstawiono zmiany aktywności współczulnego układu nerwowego i ciśnienia tętniczego w warunkach fizjologii u osoby zdrowej.

Istotną rolę w rytmie dobowym ciśnienia tętniczego odgrywają czynniki genetyczne; znaczenie mają takie geny, jak: *CLOCK*, *BMAL1*, *PER* oraz *CRY*. Wpływają one



Rycina 3. Aktywność układu współczulnego i ciśnienie tętnicze podczas snu u zdrowej osoby (zmodyfikowano na podstawie [6]); SNA (*sympathetic nerve activity*) — aktywność współczulnego układu nerwowego; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; NREM (*non-rapid eye movement*) — sen wolnofalowy (bez szybkich ruchów gałek ocznych); REM (*rapid eye movement*) — sen z szybkimi ruchami gałek ocznych

na dobowy rytm ciśnienia tętniczego poprzez regulację czynności nerek, mięśnia sercowego, śródbłonna naczyń oraz metabolizmu lipidów i węglowodanów [8, 9].

Deprywacja snu, czyli skrócenie go poniżej zalecanego dla konkretnej kategorii wiekowej czasu trwania, jest często występującym problemem zdrowotnym. W badaniu przeprowadzonym przez Nowickiego i wsp. [10], w ramach badania NATPOL, obejmującego 2415 osób oceniano rozpowszechnienie zaburzeń snu. Wykazano, że 50,5% badanych uskarżało się na bezsenność, co oznacza, że rozpowszechnienie tego zaburzenia jest relatywnie wysokie [10]. Według raportu TNS Polska „Jak śpią Polacy?” 30% deklaruje sen trwający 5–6 h/dobę [11]. Dane epidemiologiczne pochodzące z innych krajów są zbieżne. Na przykład w analizie Kerkhof [12], która obejmowała 2089 Holendrów, wykazano, że deprywacja snu dotyczyła ponad 43% z nich. W badaniu Liu i wsp. [13] obejmującym 444 306 Amerykanów, dowiedziono, że 1/3 z nich śpi krócej niż 7 h/dobę [13]. Szacuje się, że 10–20% światowej populacji cierpi z powodu bezsenności [14].

Podsumowując, zalecany czas snu u osoby dorosłej powinien wynosić 7–8 h/dobę. Podczas snu dochodzi do zmian aktywności współczulnego układu nerwowego i ciśnienia tętniczego zależnych od jego fazy. Deprywacja snu, czyli jego skrócenie, jest powszechnie występującym problemem — zarówno w Polsce, jak i w innych krajach.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE — EPIDEMIOLOGIA

Zainteresowanie wpływem różnych czynników na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynika z faktu, że to właśnie nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na świecie [15] i stanowi główną przyczynę zgonów w światowej populacji [16]. Liczba osób w wieku 30–79 lat z nadciśnieniem tętniczym podwoiła się w latach 1990–2019 — z 331 mln kobiet i 317 mln mężczyzn w 1990 roku do 626 mln kobiet (32%) i 652 mln mężczyzn (34%) w roku 2019. Odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym i skutecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w 2019 roku wyniósł 23% wśród kobiet i 18% wśród mężczyzn [17]. W Polsce, według badania Małyszko i wsp. [18] obejmującego 5834 osób stwierdzono, że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego sięgnęło 35,3% populacji. W badaniu NATPOL 2011 obejmującym 2413 osób w wieku 18–79 lat wykazano, że odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym wyniósł 26% [19]. Biorąc pod uwagę te dane, poszukuje się nowych, nieklasycznych

czynników ryzyka i sposobów poprawy jego kontroli, co stanowi obecnie priorytet badań z dziedziny kardiologii prewencyjnej.

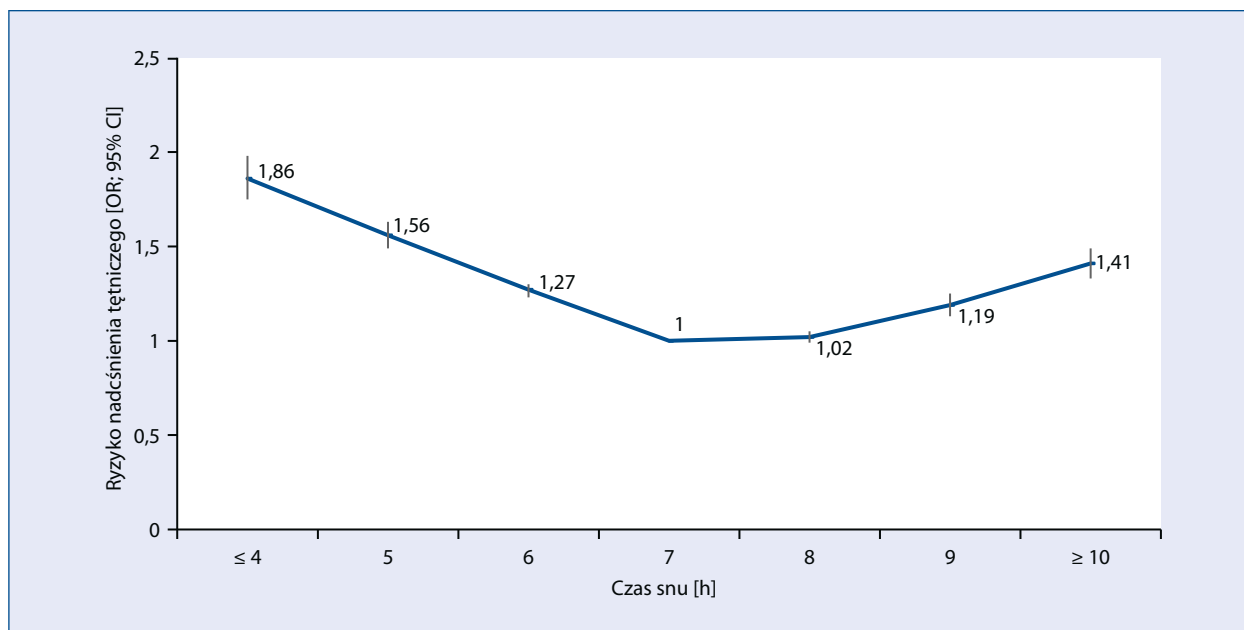
W kontekście snu dobrze znanym nieklasycznym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego jest występowanie obturacyjnego bezdechu sennego (OSA, *obstructive sleep apnea*), nie można jednak zapominać o wpływie deprywacji snu na wartości ciśnienia tętniczego [20].

DŁUGOŚĆ SNU A RYZYKO WYSTĄPIENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Analizując wpływ deprywacji snu na ryzyko nadciśnienia tętniczego, należy zwrócić uwagę na rodzaj przeprowadzonych badań w tym zakresie. Badania obserwacyjne (epidemiologiczne) pozwalają jedynie na postawienie hipotezy badawczej, nie uprawniają natomiast do stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego. Na wnioskowanie przyczynowo-skutkowe pozwalają badania, w których zastosowano randomizację Mendla — podobnie jak kliniczne badania interwencyjne umożliwiające w największym stopniu określenie zależności przyczynowo-skutkowej.

Badania obserwacyjne

Przeprowadzono wiele badań obserwacyjnych nad wpływem deprywacji snu na ryzyko nadciśnienia tętniczego. W badaniu Li i Shang [21] obejmującym 12 166 osób w wieku 30–79 lat pochodzących z rejestru *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2007–2014 wykazano, że sen wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,20; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,08–1,33). Co więcej, ryzyko nadciśnienia tętniczego było także wyższe u osób zgłaszających ogólne trudności ze snem (OR = 1,45; 95% CI: 1,28–1,65), zaburzenia snu (OR = 1,33; 95% CI: 1,07–1,66) oraz nieprawidłową higienę snu (OR = 1,90; 95% CI: 1,62–2,24) [21]. W metaanalizie 7 badań przeprowadzonej przez Johnson i wsp. [22] wykazano, że deprywacja snu wiązała się istotnie z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,54; 95% CI: 1,30–1,82) [22]. W metaanalizie 9 badań przeprowadzonej przez Li i wsp. [23] obejmującej 48 525 osób zaobserwowano, że u osoby dorosłej optymalna długość snu wynosi 7–8 h. Ryzyko nadciśnienia tętniczego było o 33% wyższe u osób, które spały nie więcej niż 5 h (*vs.* 7 h) oraz o 9% u osób, które spały 6 h (*vs.* 7 h) [23]. Zbieżne wyniki uzyskano w metaanalizie 11 badań przeprowadzonej przez Wang i wsp. [24] obejmującej 85 838 osób.



Rycina 4. Wpływ długości snu na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (opracowano na podstawie [27])

Stwierdzono w nim istotną zależność między krótkim snem, tj. trwającym mniej niż 8 h, a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (RR = 1,16; 95% CI: 1,06–1,27). W metaanalizie 54 badań przeprowadzonej przez Han i wsp. [25] i obejmującej ponad milion osób wykazano, że sen trwający nie dłużej niż 5 h/dobę, trwający nie dłużej niż 6 h/dobę lub trwający nie dłużej niż 7 h/dobę wiązał się z wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (odpowiednio OR = 1,45; 95% CI: 1,25–1,67; OR = 1,14; 95% CI: 1,04–1,25 oraz OR = 1,20; 95% CI: 1,06–1,34) [25]. W badaniu Evbayekha i wsp. [26] obejmującego ponad 28 mln osób zaobserwowano, że deprywacja snu istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia nadciśnieniowej choroby serca (OR = 1,30; 95% CI: 1,29–1,31). W bardzo interesującym badaniu Grandner i wsp. [27] obejmującym ponad 700 tys. osób oceniano wpływ długości snu na ryzyko nadciśnienia tętniczego zależnie od wieku. W ogólnej analizie stwierdzono, że w porównaniu z 7 h snu/dobę zarówno skrócenie, jak i wydłużenie tego czasu zwiększało ryzyko nadciśnienia tętniczego. Zależność między długością snu a ryzykiem nadciśnienia tętniczego przybrała kształt krzywej „U” (ryc. 4) [27].

Deprywacja snu, w porównaniu ze zbyt długim snem, bardziej zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego. Im większa deprywacja snu, tym wyższe ryzyko nadciśnienia tętniczego. W dalszych analizach wykazano, że *de facto* deprywacja snu niezależnie od wieku zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (tab. 1) [27].

Tabela 1. Wpływ długości snu na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego zależnie od wieku (opracowano na podstawie [27])

Wiek (lata)	Czas snu [h]						
	≤ 4	5	6	7	8	9	≥ 10
18–24	Red	Red	White	Black	Yellow	White	Yellow
25–29	Red	Red	White	Black	White	White	White
30–34	Red	Red	Red	Black	White	Yellow	White
35–39	Red	Red	Red	Black	White	Orange	Red
40–44	Red	Red	Red	Black	White	Red	Red
45–49	Red	Red	Red	Black	White	White	White
50–54	Red	Red	Red	Black	White	White	White
55–59	Red	Red	Red	Black	White	White	Orange
60–64	Red	Red	Red	Black	White	White	Red
65–69	Red	Red	Red	Black	Yellow	Orange	Red
70–74	Red	White	Orange	Black	White	Yellow	Red
75–79	Red	White	White	Black	White	Yellow	Orange
≥ 80	Red	White	Yellow	Black	White	White	White

Czerwone pole — silny związek ($p < 0,0005$); pomarańczowe pole — umiarkowany związek ($p < 0,01$); żółte pole — słaby związek ($p < 0,05$); białe pole — brak związku ($p > 0,05$)

Deprywacja snu jest silnie powiązana z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego niezależnie od wieku. Co więcej, stwierdzono, że wpływ deprywacji snu na ryzyko nadciśnienia tętniczego nie zależał od rasy, masy ciała, zatrudnienia, palenia tytoniu ani spożywania alkoholu [27].

Konkludując, wyniki metaanaliz badań obserwacyjnych wskazują, że deprywacja snu jest związana z wyż-

szym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wpływ ten nie zależy od wieku ani innych klasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego.

Istotnym problemem wymagającym osobnego omówienia jest wpływ nadużywania urządzeń elektronicznych przez młodzież na sen i ryzyko nadciśnienia tętniczego w tej populacji. Przesadne korzystanie z urządzeń elektronicznych przez dzieci i młodzież jest istotnym problemem w wielu krajach [28]. Szacuje się, że 3–5% dzieci i młodzieży choruje na nadciśnienie tętnicze, a 10–14% cierpi na stan przednadciśnieniowy [29]. W metaanalizie 19 badań przeprowadzonej przez Mei i wsp. [30] i obejmującej ponad 250 tys. młodzieży stwierdzono, że nadmierne używanie urządzeń elektronicznych (smartfony) wiązało się istotnie z zaburzeniami snu (OR = 1,33; 95% CI: 1,24–1,43) oraz deprywacją snu (standardyzowana różnica średnich [SMD, *standardized mean difference*] = –0,25; 95% CI: –0,37 do –0,12) [30]. W metaanalizie 20 badań przeprowadzonej przez Carter i wsp. [31] i obejmującej ponad 125 tys. dzieci wykazano, że korzystanie z urządzeń elektronicznych przed snem było istotnie związane z wyższym ryzykiem deprywacji snu (OR = 217; 95% CI: 1,42–3,32), gorszej jakości snu (OR = 1,46; 95% CI: 1,14–1,88) oraz większej senności w ciągu dnia (OR = 2,72; 95% CI: 1,32–5,61). W interesującym badaniu Zou i wsp. [32], którym objęto 2639 osób w wieku 12–15 lat, stwierdzono z kolei, że uzależnienie od smartfona oraz zła jakość snu były istotnie związane z wyższym ryzykiem nadciśnienia tętniczego (odpowiednio OR = 2,205; 95% CI: 1,273–3,820 oraz OR = 4,243; 95% CI: 2,429–7,411). W systematycznym przeglądzie piśmiennictwa przeprowadzonym przez Sun i wsp. [33] wykazano, że deprywacja snu wśród dzieci i młodzieży silnie wiąże się z wyższym ciśnieniem tętniczym. Należy zwrócić uwagę na wyniki metaanalizy 7 badań przeprowadzonej przez Jiang i wsp. [34] i obejmującej 21 150 osób w wieku 10–18 lat, w której wykazano, że deprywacja snu wiązała się istotnie z wyższym ryzykiem wysokiego ciśnienia tętniczego (OR = 1,51; 95% CI: 1,04–2,19). Wyniki tych badań sugerują, że nadmierne korzystanie z urządzeń elektronicznych przez dzieci i młodzież przed snem jest istotnie związane z deprywacją snu i zaburzeniami jego jakości, a zatem może zwiększać ryzyko nadciśnienia tętniczego.

Warto także wspomnieć o wynikach metaanalizy 120 badań przeprowadzonej przez Lu i wsp. [35] obejmującej ponad 58 mln kobiet w ciąży. W metaanalizie tej dowiedziono bowiem, że zaburzenia snu w trakcie ciąży istotnie

zwiększały ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego u kobiet ciąży (OR = 1,74; 95% CI: 1,54–1,97) [35].

Istotnym zagadnieniem, którego nie można pominąć, jest wpływ pracy zmianowej, indukującej nieregularny czas snu, na ryzyko nadciśnienia tętniczego. W metaanalizie 27 badań przeprowadzonej przez Manohar i wsp. [36], którą objęto blisko 400 tys. osób, wykazano, że praca zmianowa zwiększała ryzyko nadciśnienia tętniczego o 10–31%. W badaniu Xiao i wsp. [37] obejmującym ponad 230 tys. osób z bazy *UK Biobank* także udowodniono, że taka praca zwiększała ryzyko nadciśnienia tętniczego ($p < 0,001$). W badaniu Yang i wsp. [38] obejmującym blisko 37 tys. osób z bazy *UK Biobank*, obserwowanych przez 11,6 roku, wykazano, że praca zmianowa zwiększała ryzyko zaburzeń kardiometabolicznych u chorych z nadciśnieniem tętniczym (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,16; 95% CI: 1,02–1,31).

Badania z randomizacją Mendla i kliniczne badania interwencyjne

Istotnych dowodów na związek między deprywacją snu a ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego dostarczyło badanie Ai i wsp. [39] obejmujące ponad 400 tys. osób z bazy *UK Biobank*. W badaniu tym zastosowano randomizację Mendla która, w przeciwieństwie do badań obserwacyjnych, przybliżyła możliwość wnioskowania przyczynowo-skutkowego. Wykazano, że długość snu wynosząca nie więcej niż 6 h wiązała się istotnie z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (OR = 1,15; 95% CI: 1,09–1,20). Co interesujące, każde wydłużenie snu wiązało się z obniżeniem o 19% ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego (OR = 0,81; 95% CI: 0,74–0,88), przy czym ten korzystny efekt dotyczył osób śpiących prawidłowo długo, tj. 7–8 h. Osoby, które spały co najmniej 9 h, nie charakteryzowały się niższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego [39]. W badaniu van Oort i wsp. [40] obejmującym 90 215 osób z kohorty *FinnGen* oraz 463 010 z bazy *UK Biobank*, także przeprowadzonym metodą randomizacji Mendla, oceniano wpływ długości snu na ryzyko nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono, że bezsenność i krótki sen istotnie zwiększały ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (odpowiednio OR = 1,17; 95% CI: 1,13–1,20 oraz OR = 1,17; 95% CI: 1,03–1,34) [40].

W klinicznym badaniu interwencyjnym Covassin i wsp. [41] obejmującym 20 zdrowych osób w wieku $23,4 \pm 4,8$ roku oceniano wpływ restrykcji czasu snu (4 dni aklimatyzacji, 9 dni restrykcji snu lub nie oraz 3 dni rekonwalescencji) na ciśnienie tętnicze. Osoby poddane restrykcji czasu snu spały

4 h/dobę. Wykazano, że restrykcja czasu snu prowadziła do istotnego zwiększenia średniego ciśnienia tętniczego ocenianego w pomiarze całodobowym (2,1 mm Hg; 95% CI: 0,6–3,6 mm Hg) oraz gorszej czynności śródbłonna naczyniowego i wzrostu stężenia noradrenaliny w osoczu [41].

Konkludując, wyniki badań z randomizacją Mendla i klinicznych badań interwencyjnych wskazują na związek przyczynowy między deprywacją snu a ryzykiem nadciśnienia tętniczego.

POPOŁUDNIOWE DRZEMKI I ODSYPIANIE W WEEKEND A RYZYKO WYSTĄPIENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Z klinicznego i praktycznego punktu widzenia, biorąc pod uwagę istotne zmiany ciśnienia tętniczego w trakcie snu, interesujące jest pytanie, czy popołudniowe drzemki oraz odsypianie w weekend (będące często sposobami „nadrabiania zaległości” z okresu nocy i tygodnia pracy) są w tym kontekście korzystne. W badaniu Leger i wsp. [42] obejmującym 12 637 osób dorosłych wykazano, że 35,9% spało mniej niż 6 h/dobę, a niedobór snu 18,2% nadrabiało podczas weekendu, natomiast 7,4% — w postaci drzemek popołudniowych. Popołudniowym drzemkom zostało poświęcone badanie Yang i wsp. [43] obejmujące blisko 360 tys. osób z bazy *UK Biobank*, które obserwowano ponad 11 lat. Wykazano, że osoby których zwyczajem były popołudniowe drzemki, charakteryzowały się wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego (HR = 1,12; 95% CI: 1,08–1,17). Co więcej, przeprowadzono także randomizację Mendla, która pozwoliła na stwierdzenie, że drzemki w ciągu dnia mogą być przyczynowo związane z wystąpieniem nadciśnienia tętniczego [43]. W metaanalizie 9 badań przeprowadzonej przez Cheungpasitporn i wsp. [44] obejmującej ponad 112 tys. osób także dowiedziono, że popołudniowe drzemki wiązały się z wyższym ryzykiem nadciśnienia tętniczego (RR = 1,19; 95% CI: 1,06–1,35) [44]. Wyniki tych badań wskazują, że popołudniowe drzemki nie są korzystne dla zdrowia i zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego.

Na temat nadrabiania snu w weekend jest dostępnych niewiele badań dobrej jakości. W badaniu Son i wsp. [45] obejmującym 1453 osób wykazano, że nadrabianie snu w weekend przez osoby z deprywacją snu w trakcie tygodnia wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego [45].

Konkludując, drzemki poobiednie zwiększają ryzyko nadciśnienia tętniczego. Dłuższy sen w weekend (w granicach zalecanych norm) wydaje się mieć korzystny wpływ na profil kardiometaboliczny.

DŁUGOŚĆ SNU A KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO I INNYCH PARAMETRÓW U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Jak wykazano powyżej, istotnym problemem u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest niewielki odsetek dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. Pojawia się pytanie, czy deprywacja snu może wpływać na skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego. W badaniu Ogugu i wsp. [46] obejmującym 5660 dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym z kohorty NHANES 2015–2018 wykazano, że zbyt krótki sen (tj. < 7 h/d.) dotyczył blisko 24% z nich. Do czynników zwiększających ryzyko deprywacji snu należały wcześniejsze zaburzenia snu oraz praca powyżej 45 h/tydzień [46].

W badaniu Ogugu i wsp. [47] obejmującym 5163 osób z nadciśnieniem tętniczym z kohorty NHANES 2015–2018 udowodniono, że ci, którzy sypiali krócej niż 6 h/dobę (vs. 7–9 h/d.), charakteryzowali się zdecydowanie mniejszym prawdopodobieństwem dobrej kontroli ciśnienia tętniczego (OR = 0,53; 95% CI: 0,37–0,76). Obserwacja ta dotyczyła także chorych poddanych leczeniu przeciwnadciśnieniowemu (OR = 0,53; 95% CI: 0,36–0,77) [47]. W badaniu Hernández-Aceituno i wsp. [48] obejmującym 752 chorych z nadciśnieniem tętniczym w wieku co najmniej 60 lat wykazano, że deprywacja snu (oceniana w tym przypadku jako zwiększenie stosowania leków wspomagających sen) była istotnie związana z koniecznością zwiększenia liczby stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (OR = 1,85; 95% CI: 1,12–3,07). Podobnych wyników dostarczyło badanie Hwang i wsp. [49] obejmujące 6365 osób dorosłych. W tym badaniu stwierdzono, że deprywacja snu istotnie zwiększała konieczność rozpoczęcia stosowania leków przeciwnadciśnieniowych (RR = 1,91; 95% CI: 1,48–2,46).

Chorzy z nadciśnieniem tętniczym sypiący zbyt krótko bądź nieregularnie są obciążeni wyższym ryzykiem zaburzeń kardiometabolicznych (HR = 1,16; 95% CI: 1,02–1,31), co wykazano w badaniu Yang i wsp. obejmującym blisko 37 tys. osób z bazy *UK Biobank* których obserwowano przez 11,6 roku [50]. W badaniu Xiong i wsp. [51] obejmującym 11 524 chorych z nadciśnieniem tętniczym dowiedziono, że krótki czas snu (≤ 5 h/d.) istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (OR = 1,95; 95% CI: 1,28–2,95).

Powstaje pytanie, czy „odrobienie zaległości” dotyczących snu może złagodzić niekorzystny wpływ jego deprywacji. W cytowanym uprzednio badaniu Xiong i wsp. [51] stwierdzono, że chorzy z nadciśnieniem tętniczym, którzy mieli w zwyczaju odbywać popołudniowe drzem-

ki, charakteryzowali się wyższym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków (OR = 1,28; 95% CI: 1,03–1,60). Co więcej, śpiący w nocy nie dłużej niż 5 h/dobę i jednocześnie mający w zwyczaju popołudniowe drzemki byli obciążeni jeszcze wyższym ryzykiem migotania przedsionków (OR = 2,13; 95% CI: 1,09–4,14) [51]. W badaniu Li i wsp. obejmującym 5344 osób dorosłych z bazy NHANES oceniano wpływ „odrabiania” snu w weekend na śmiertelność związaną z nadciśnieniem tętniczym. Czas obserwacji wyniósł około 25 miesięcy. Stwierdzono, że dodatkowa godzina snu w weekend istotnie obniżała ryzyko zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie tych z deprywacją snu w trakcie tygodnia pracy [52]. W badaniu Fernandez-Mendoza i wsp. [53] obejmującym 1741 osób obserwowanych przez $15,5 \pm 4,1$ roku wykazano, że deprywacja snu zwiększała ryzyko zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Efekt ten zależał od stopnia deprywacji snu (odpowiednio dla czasu snu ≥ 6 h, 5–6 h oraz ≤ 5 h: OR = 1,77; 95% CI: 1,07–2,92, OR = 2,78; 95% CI: 1,47–5,24 oraz OR = 3,93; 95% CI: 2,22–6,95). Deprywacja snu w szczególności zwiększała ryzyko zgonu u chorych z nieleczonym lub ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [53].

Bardzo interesujących wyników, wskazujących na korzyści płynące z interwencji w długość snu, dostarczyła metaanaliza 13 badań przeprowadzona przez Zhu i wsp. [54]. Stwierdzono w niej, że wydłużenie snu o 51 minut prowadziło do zmniejszenia skurczowego (średnia ważona różnic [WMD, *weighted mean difference*] = $-7,8$ mm Hg; 95% CI: $-10,6$ do $-4,9$ mm Hg) i rozkurczowego (WMD = $-4,2$ mm Hg; 95% CI: $-6,7$ do $-1,8$ mm Hg) ciśnienia tętniczego u osób z stanem przednadciśnieniowym i nadciśnieniem tętniczym [54]. W systematycznym przeglądzie literatury przeprowadzonym przez Henst i wsp. [55] obejmującym między innymi chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono, że wydłużenie całkowitego czasu snu o 22–177 minut wiązało się ze zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę, obniżeniem stężenia leptyny, zmniejszeniem apetytu, a także ograniczeniem spożycia produktów bogatych w cukry i sól [55]. W badaniu Sauvet i wsp. [56] wykazano, że aktywność fizyczna może zmniejszać niekorzystny wpływ deprywacji snu na czynność śródbłonna naczyniowego. W badaniu Huang i wsp., którym objęto ponad 380 tys. osób z bazy *UK Biobank* obserwowanych przez 11,1 roku, wykazano, że osoby ze złą jakością snu uprawiające umiarkowaną aktywność fizyczną charakteryzowały się istotnie niższym ryzykiem zgonu niż osoby nieaktywne (efekt ten dotyczył zgonu z dowolnej przy-

czyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn onkologicznych) [57]. W ostatnio opublikowanym badaniu Liang i wsp. [58] obejmującym ponad 92 tys. osób z bazy *UK Biobank* obserwowanych przez 7 lat wykazano, że osoby z deprywacją snu, które charakteryzowały się wysokim poziomem aktywności fizycznej, cechowało niższe ryzyko zgonu niż osoby mniej aktywne fizycznie [58]. Najprostszą i powszechnie dostępną formą aktywności fizycznej jest chodzenie. W najnowszej metaanalizie Banacha i wsp. [59] dowiedziono, że chodzenie (oceniane jako dzienna liczba kroków) istotnie obniżało ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (już od 3967 kroków/d.) i z przyczyn sercowo-naczyniowych (już od 2337 kroków/d.) [59].

Konkludując, deprywacja snu wiąże się z gorszą kontrolą nadciśnienia tętniczego oraz wyższym ryzykiem zaburzeń metabolicznych, migotania przedsionków i zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nadrabianie zaległości z nocy w ciągu dnia w postaci popołudniowych drzemek jest niekorzystne i zwiększa ryzyko migotania przedsionków w tej grupie chorych. Nadrabianie zaległości z tygodnia pracy w weekend (dłuższy sen, ale w zakresie przyjętych norm) może obniżyć ryzyko zgonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wydłużenie całkowitego czasu snu w nocy o około godzinę może działać przeciwnadciśnieniowo u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Rekomendowanym sposobem zmniejszania niekorzystnych skutków deprywacji snu powinna być regularna aktywność fizyczna.

DŁUGOŚĆ SNU A INNE CZYNNIKI RYZYKA I CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Do innych często występujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należą zarówno zaburzenia lipidowe, nadwaga/otyłość i cukrzyca typu 2, jak i współwystępowanie tych czynników pod postacią zespołu metabolicznego [60].

W badaniu Tsipstios i wsp. [61] obejmującym 957 osób w wieku 19–86 lat oceniano wpływ deprywacji snu na ryzyko wystąpienia dyslipidemii. Po uwzględnieniu innych czynników wykazano, że długość snu poniżej 6 h wiązała się istotnie z wyższym ryzykiem wystąpienia dyslipidemii (OR = 2,18; 95% CI: 1,50–3,19), zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [61]. Silniejszych dowodów na potencjalnie przyczynowy związek między deprywacją snu a ryzykiem zaburzeń lipidowych dostarczyło badanie Liang i wsp. [62] obejmujące ponad 335 tys. osób z bazy *UK Biobank*, w którym zastosowano randomizację Mendla. Wykazano potencjalnie przyczynowy związek między deprywacją

snu a ryzykiem wystąpienia dyslipidemii (wzrost ryzyka o 14%), hipertriglicydemii (wzrost ryzyka o 8%), hiperlikemii (wzrost ryzyka o 17%) oraz otyłości centralnej (wzrost ryzyka o 19%) [62].

W metaanalizie 13 badań przeprowadzonej przez Che i wsp. [63] i obejmującej ponad 300 tys. osób udowodniono, że krótki czas snu (< 6 h) istotnie zwiększał ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego (RR = 1,15; 95% CI: 1,09–1,22). Co interesujące, zbyt długi czas snu (> 8 h) także zwiększał to ryzyko (RR = 1,19; 95% CI: 1,05–1,35) [63].

Deprywacja snu wiąże się także ze stanem zapalnym, który stanowi ważny rezydualny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [64, 65]. Stwierdzono, że krótki czas snu był związany z wyższym ryzykiem podwyższonego stężenia białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) (OR = 2,20; 95% CI: 1,11–4,30) [66]. Co więcej, popołudniowe drzemki także się wiążą z wyższym stężeniem CRP [67].

Warto w tym miejscu wspomnieć o wynikach cytowanego uprzednio badania Ai i wsp. [39], w którym wykazano potencjalne przyczynowy wpływ deprywacji snu na ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (wzrost ryzyka o 21%), choroby tętnic wieńcowych (wzrost ryzyka o 24%) oraz choroby niedokrwiennej serca (wzrost ryzyka o 15%).

„Wisienką na torcie” podsumowującą niekorzystny wpływ deprywacji snu na zdrowie są wyniki metaanalizy 67 badań przeprowadzonej przez Yin i wsp. [68]. W metaanalizie tej stwierdzono, że deprywacja snu istotnie zwiększała ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia. Każde skrócenie czasu snu o godzinę było związane ze wzrostem o 6% ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i o 6% ryzyka chorób układu krążenia (choroba niedokrwienności serca, udar mózgu) [68]. Wpisuje się w to również metaanaliza obejmująca ponad 1,3 mln osób przeprowadzona przez Cappuccio i wsp. [69], w której stwierdzono, że krótki czas snu zwiększa ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 12% (RR = 1,12; 95% CI: 1,06–1,18).

Konkludując, deprywacja snu zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego ale także zaburzeń lipidowych, cukrzycy typu 2, otyłości, zespołu metabolicznego oraz stanu zapalnego.

DEPRYWACJA SNU A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

— KRÓTKI WGLĄD W PATOMECHANIZMY

Mechanizmy patofizjologiczne łączące deprywację snu (a także poobiednie drzemki) z wyższym ryzykiem

wystąpienia nadciśnienia tętniczego nie są w pełni poznane. Do najważniejszych mechanizmów zalicza się: zaburzenia metabolizmu, nadmierne pobudzenie współczulnego układu nerwowego, stan zapalny, zaburzenie czynności śródbłonna naczyń oraz zaburzenie czynności zegara biologicznego regulującego ciśnienie tętnicze [70]. Deprywacja snu może powodować niekorzystne zmiany w dziennej podaży kalorii. Dowodzą tego wyniki badania Calvin i wsp. [71], w którym stwierdzono, że osoby z deprywacją snu przyjmowały więcej o średnio 559 kcal/dobę (co odpowiada spożyciu np. 2 pączków). Stwierdzono, że u osób z deprywacją snu występowało zmniejszone stężenie leptyny (hormon zmniejszający apetyt) przy jednoczesnym zwiększonym stężeniu greliny (hormon promujący apetyt) [70]. W cytowanym uprzednio badaniu Covassin i wsp. [41] wykazano, że osoby poddane deprywacji snu charakteryzowały się wyższym stężeniem noradrenaliny w osoczu. Istotną rolę odgrywają zaburzenia metaboliczne wywołwane przez deprywację snu, które omówiono powyżej. Stwierdzono także, że osoby z deprywacją snu charakteryzują się większym spożyciem soli, co może się przekładać na zwiększenie ciśnienia tętniczego [72]. Zbyt krótka ilość snu prowadzi do upośledzenia czynności śródbłonna naczyń ocenianej na podstawie wskaźnika, jakim jest średnica tętnicy ramiennej (BAD, *brachial artery diameter*) [73].

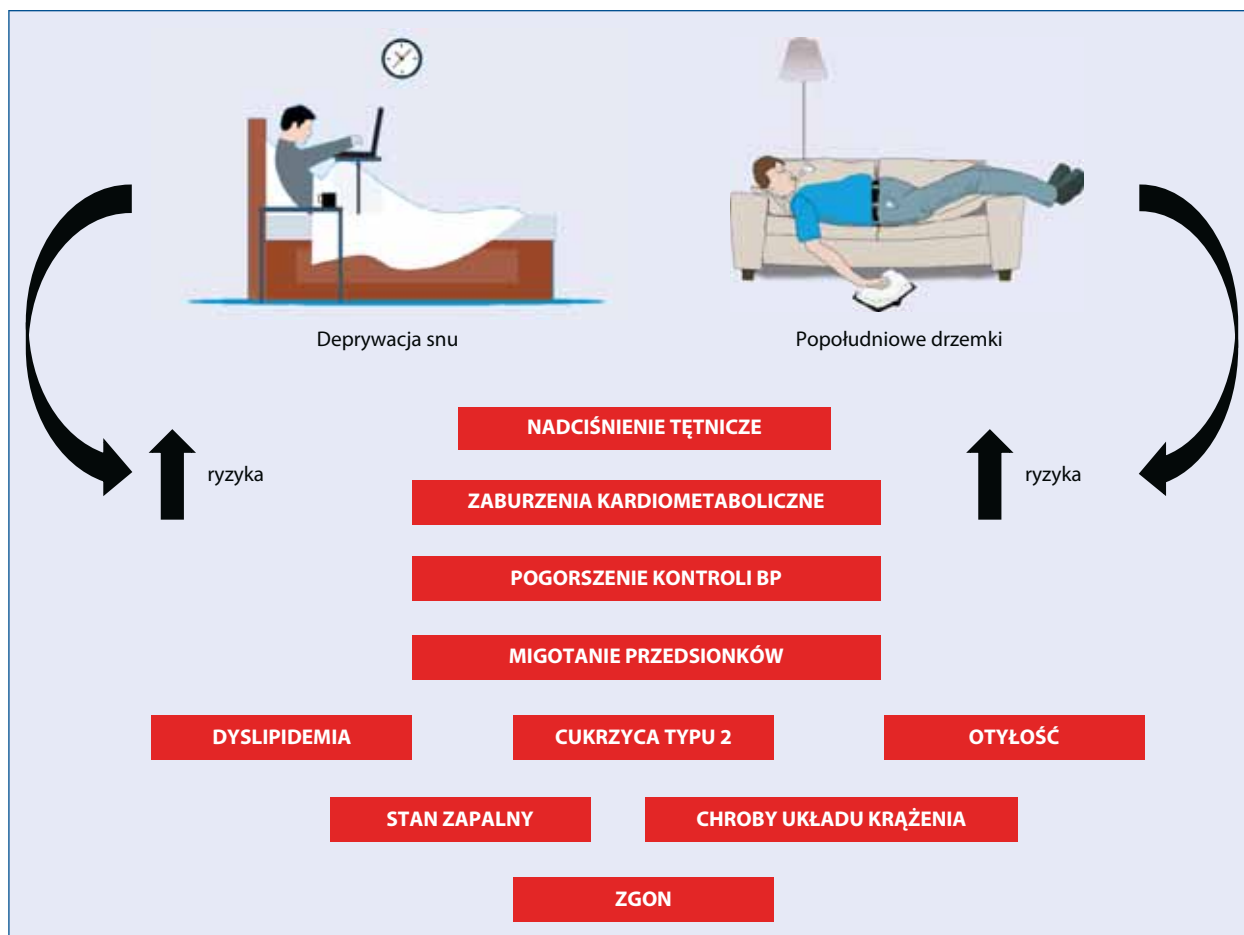
Konkludując, deprywacja snu poprzez wywołanie wielu mechanizmów patofizjologicznych może wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego.

PODSUMOWANIE I PRAKTYCZNE WNIOSKI

Na rycinie 5 podsumowano wpływ deprywacji snu na ryzyko rozwoju i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego.

W świetle przedstawionych wyników wielu badań należy stwierdzić, że deprywacja snu jest nieklasycznym i, co ważniejsze, modyfikowalnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego. Niestety, podobnie jak w przypadku klasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego [74, 75], wiedza społeczeństwa o czynnikach nieklasycznych, w tym deprywacji snu, jest niewystarczająca [76, 77]. Uwagę zwraca fakt, że wśród studentów wyższych lat kierunku lekarskiego (IV–VI rok) jedynie 65% uważa zaburzenia snu za czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego [76].

Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i zaburzenia snu dotyczą istotnej części populacji — i osób dorosłych, i młodzieży. Nadciśnienie tętnicze to uznany od wielu lat czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast



Rycina 5. Wpływ deprivacji snu na ryzyko rozwoju i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

zaburzenia snu stanowią nowy i nabierający coraz większego znaczenia czynnik ryzyka rozwoju, pogorszenia kontroli i rokowania w nadciśnieniu tętniczym. Zaburzenia snu (w tym bezsenność, obturacyjny bezdech senny oraz deprivacja snu) wpływają nie tylko na jakość życia pacjentów, ale poprzez zaburzenia regulacji układu współczulnego oraz przyjmowania pokarmów predysponują do rozwoju kolejnych zaburzeń sprzyjających zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadmierna masa ciała, zaburzenia gospodarki lipidowej czy węglowodanowej [78].

Obecnie, w świetle zwiększającej się liczby osób chorych na nadciśnienie tętnicze, rosnącego korzystania z urządzeń elektronicznych oraz nadciągającej fali otyłości w coraz młodszych grupach wiekowych, trzeba szukać nowych metod powstrzymania tych niekorzystnych trendów. Zainteresowanie jakością i długością snu pacjentów oraz edukacja na temat wpływu nadmiernej używania urządzeń elektronicznych na jakość i długość snu mogą pomóc w skutecznej kontroli wartości ciśnienia tętniczego.

Jednocześnie u osób, u których realizacja zalecanego schematu terapeutycznego za pomocą trzech leków w preparacie złożonym nie przynosi spodziewanych efektów, szczególnie w przypadku współistnienia profilu ciśnienia tętniczego bez spadku wartości ciśnienia w nocy (*non-dipper*), powinna skłaniać lekarzy do pogłębienia diagnostyki w kierunku zaburzeń snu między innymi o charakterze obturacyjnego bezdechu sennego.

Rosnące tempo życia, zwiększający się codzienny stres i zaburzenia nastroju są również istotnymi, uznanymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a czynniki te istotnie wpływają na jakość i długość snu.

Ciągle niezadowalająca skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego skłania do ciągłego poszukiwania nowych metod i sposobów umożliwiających jej poprawę. Identyfikacja i próba leczenia zaburzeń snu wydaje się jednym z możliwych rozwiązań, które w efekcie nie tylko przyniosą poprawę w zakresie wartości ciśnienia tętniczego, lecz również w postaci ograniczenia pozostałych zaburzeń związanych lub nasilanych przed deprivacją snu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Dijk DJ, Landolt HP. Sleep physiology, circadian rhythms, waking performance and the development of sleep-wake therapeutics. In: Landolt HP, Dijk DJ. ed. Sleep-wake neurobiology and pharmacology. Handbook of experimental pharmacology, vol 253. Springer, Cham 2019: 243.
- Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National sleep foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health*. 2015; 1(4): 233–243, doi: [10.1016/j.sleh.2015.10.004](https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004), indexed in Pubmed: 29073398.
- Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion. *Sleep*. 2015; 38(8): 1161–1183, doi: [10.5665/sleep.4886](https://doi.org/10.5665/sleep.4886), indexed in Pubmed: 26194576.
- Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018; 119: 108–114, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024), indexed in Pubmed: 29198725.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; 21(5): 821–848, doi: [10.1097/00004872-200305000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200305000-00001), indexed in Pubmed: 12714851.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993; 328(5): 303–307, doi: [10.1056/NEJM199302043280502](https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502), indexed in Pubmed: 8419815.
- Narkiewicz K. Układ współczulny a nadciśnienie tętnicze. *Via Medica*, Gdańsk 2001.
- Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018; 119: 108–114, doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024), indexed in Pubmed: 29198725.
- Richards J, Diaz AN, Gumz ML. Clock genes in hypertension: novel insights from rodent models. *Blood Press Monit*. 2014; 19(5): 249–254, doi: [10.1097/MBP.0000000000000060](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000060), indexed in Pubmed: 25025868.
- Nowicki Z, Grabowski K, Cubala WJ, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland. *Psychiatr Pol*. 2016; 50(1): 165–173, doi: [10.12740/PP/58771](https://doi.org/10.12740/PP/58771), indexed in Pubmed: 27086336.
- Bartoszkiewicz K. (koordynator). Jak śpią Polacy? Raport TNS Polska dla Dormeo Polska. <https://docplayer.pl/4843531-Jak-spia-polacy-raport-tns-polska-dla-dormeo-polska-zle-czy-dobre-sny-polakow-tns.html> (July 13, 2023).
- Kerkhof GA. Epidemiology of sleep and sleep disorders in the Netherlands. *Sleep Med*. 2017; 30: 229–239, doi: [10.1016/j.sleep.2016.09.015](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.015), indexed in Pubmed: 28215254.
- Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. Prevalence of healthy sleep duration among adults – United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(6): 137–141, doi: [10.15585/mmwr.mm6506a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6506a1), indexed in Pubmed: 26890214.
- Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*. 2022; 17(2): 173–191, doi: [10.1016/j.jsmc.2022.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.003), indexed in Pubmed: 35659072.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76(25): 2982–3021, doi: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010), indexed in Pubmed: 33309175.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1923–1994, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6), indexed in Pubmed: 30496105.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–980, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1), indexed in Pubmed: 34450083.
- Małyżko J, Mastej M, Banach M, et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? — Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl D): D97–D9D100, doi: [10.1093/eurheartj/suz067](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz067), indexed in Pubmed: 31043891.
- Suligowska K, Gajewska M, Stokiszewski J, et al. Niedostateczna wiedza Polaków na temat kryteriów nadciśnienia tętniczego i jego powikłań — wyniki badania NATPOL 2011. *Arterial Hypertens*. 2014; 18(1): 9–18.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480), indexed in Pubmed: 37345492.
- Li C, Shang S. Relationship between sleep and hypertension: findings from the NHANES (2007–2014). *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(15), doi: [10.3390/ijerph18157867](https://doi.org/10.3390/ijerph18157867), indexed in Pubmed: 34360157.
- Johnson KA, Gordon CJ, Chapman JL, et al. The association of insomnia disorder characterised by objective short sleep duration with hypertension, diabetes and body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021; 59: 101456, doi: [10.1016/j.smrv.2021.101456](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101456), indexed in Pubmed: 33640704.
- Li H, Ren Yu, Wu Y, et al. Correlation between sleep duration and hypertension: a dose-response meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019; 33(3): 218–228, doi: [10.1038/s41371-018-0135-1](https://doi.org/10.1038/s41371-018-0135-1), indexed in Pubmed: 30451942.
- Wang L, Hu Y, Wang X, et al. The association between sleep duration and hypertension: a meta and study sequential analysis. *J Hum Hypertens*. 2021; 35(7): 621–626, doi: [10.1038/s41371-020-0372-y](https://doi.org/10.1038/s41371-020-0372-y), indexed in Pubmed: 32587332.
- Han B, Chen WZ, Li YC, et al. Sleep and hypertension. *Sleep Breath*. 2020; 24(1): 351–356, doi: [10.1007/s11325-019-01907-2](https://doi.org/10.1007/s11325-019-01907-2), indexed in Pubmed: 31402441.
- Evbayekha EO, Aiwuyo HO, Dilibe A, et al. Sleep deprivation is associated with increased risk for hypertensive heart disease: a nationwide population-based cohort study. *Cureus*. 2022; 14(12): e33005, doi: [10.7759/cureus.33005](https://doi.org/10.7759/cureus.33005), indexed in Pubmed: 36712752.
- Grandner M, Mullington JM, Hashmi SD, et al. Sleep duration and hypertension: analysis of > 700,000 adults by age and sex. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14(6): 1031–1039, doi: [10.5664/jcsm.7176](https://doi.org/10.5664/jcsm.7176), indexed in Pubmed: 29852916.
- Meng SQ, Cheng JL, Li YY, et al. Global prevalence of digital addiction in general population: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2022; 92: 102128, doi: [10.1016/j.cpr.2022.102128](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102128), indexed in Pubmed: 35150965.
- Robinson CH, Chanchlani R. High blood pressure in children and adolescents: current perspectives and strategies to improve future kidney and cardiovascular health. *Kidney Int Rep*. 2022; 7(5): 954–970, doi: [10.1016/j.ekir.2022.02.018](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.018), indexed in Pubmed: 35570999.
- Mei Xi, Zhou Qi, Li X, et al. Sleep problems in excessive technology use among adolescent: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Sci Pract*. 2018; 2(1), doi: [10.1186/s41606-018-0028-9](https://doi.org/10.1186/s41606-018-0028-9).
- Carter B, Rees P, Hale L, et al. Association between portable screen-based media device access or use and sleep outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(12): 1202–1208, doi: [10.1001/jamapediatrics.2016.2341](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2341), indexed in Pubmed: 27802500.
- Zou Y, Xia N, Zou Y, et al. Smartphone addiction may be associated with adolescent hypertension: a cross-sectional study among junior school students in China. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1): 310, doi: [10.1186/s12887-019-1699-9](https://doi.org/10.1186/s12887-019-1699-9), indexed in Pubmed: 31484568.
- Sun J, Wang M, Yang L, et al. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2020; 53: 101338, doi: [10.1016/j.smrv.2020.101338](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101338), indexed in Pubmed: 32619932.

34. Jiang W, Hu C, Li F, et al. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol.* 2018; 45(6-8): 457–462, doi: [10.1080/03014460.2018.1535661](https://doi.org/10.1080/03014460.2018.1535661), indexed in Pubmed: 30387692.
35. Lu Q, Zhang X, Wang Y, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021; 58: 101436, doi: [10.1016/j.smrv.2021.101436](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101436), indexed in Pubmed: 33571887.
36. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017; 35(10): 1929–1937, doi: [10.1097/HJH.0000000000001442](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001442), indexed in Pubmed: 28650914.
37. Xiao Z, Xu C, Liu Q, et al. Night shift work, genetic risk, and hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2022; 97(11): 2016–2027, doi: [10.1016/j.mayocp.2022.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.04.007), indexed in Pubmed: 35995626.
38. Yang L, Luo Yi, He L, et al. Shift work and the risk of cardiometabolic multimorbidity among patients with hypertension: a prospective cohort study of UK biobank. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(17): e025936, doi: [10.1161/JAHA.122.025936](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025936), indexed in Pubmed: 36036170.
39. Ai S, Zhang J, Zhao G, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3349–3357, doi: [10.1093/eurheartj/ehab170](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab170), indexed in Pubmed: 33822910.
40. van Oort S, Beulens JWW, van Ballegooijen AJ, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: a Mendelian randomization study. *Hypertension.* 2020; 76(6): 1971–1979, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761), indexed in Pubmed: 33131310.
41. Covassin N, Bukartky J, Singh P, et al. Effects of experimental sleep restriction on ambulatory and sleep blood pressure in healthy young adults: a randomized crossover study. *Hypertension.* 2021; 78(3): 859–870, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17622](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17622), indexed in Pubmed: 34247512.
42. Leger D, Richard JB, Collin O, et al. Napping and weekend catchup sleep do not fully compensate for high rates of sleep debt and short sleep at a population level (in a representative nationwide sample of 12,637 adults). *Sleep Med.* 2020; 74: 278–288, doi: [10.1016/j.sleep.2020.05.030](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.030), indexed in Pubmed: 32866843.
43. Yang MJ, Zhang X, Wang YJ, et al. Association of nap frequency with hypertension or ischemic stroke supported by prospective cohort data and mendelian randomization in predominantly middle-aged european subjects. *Hypertension.* 2022; 79(9): 1962–1970, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19120](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19120), indexed in Pubmed: 35876003.
44. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Srivali N, et al. The effects of napping on the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2016; 9(4): 205–212, doi: [10.1111/jebm.12211](https://doi.org/10.1111/jebm.12211), indexed in Pubmed: 27376587.
45. Son SM, Park EJ, Cho YH, et al. Association between weekend catch-up sleep and metabolic syndrome with sleep restriction in Korean adults: a cross-sectional study using KNHANES. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 1465–1471, doi: [10.2147/DMSO.S247898](https://doi.org/10.2147/DMSO.S247898), indexed in Pubmed: 32431530.
46. Ogugu EG, Catz SL, Bell JF, et al. Factors associated with habitual sleep duration in US adults with hypertension: a cross-sectional study of the 2015–2018 National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Public Health.* 2022; 22(1): 43, doi: [10.1186/s12889-021-12465-2](https://doi.org/10.1186/s12889-021-12465-2), indexed in Pubmed: 34991527.
47. Ogugu EG, Catz SL, Bell JF, et al. The Association between habitual sleep duration and blood pressure control in United States (US) adults with hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2022; 15: 53–66, doi: [10.2147/IBPC.S359444](https://doi.org/10.2147/IBPC.S359444), indexed in Pubmed: 35642173.
48. Hernández-Aceituno A, Guallar-Castillón P, García-Esquinas E, et al. Association between sleep characteristics and antihypertensive treatment in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2019; 19(6): 537–540, doi: [10.1111/ggi.13660](https://doi.org/10.1111/ggi.13660), indexed in Pubmed: 30912276.
49. Hwang HR, Lee JG, Lee S, et al. The relationship between hypertension and sleep duration: an analysis of the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-3). *Clin Hypertens.* 2015; 21: 8, doi: [10.1186/s40885-015-0020-y](https://doi.org/10.1186/s40885-015-0020-y), indexed in Pubmed: 26893920.
50. Yang L, Luo Yi, He L, et al. Shift work and the risk of cardiometabolic multimorbidity among patients with hypertension: a prospective cohort study of UK biobank. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(17): e025936, doi: [10.1161/JAHA.122.025936](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025936), indexed in Pubmed: 36036170.
51. Xiong Y, Yu Y, Cheng J, et al. Association of Sleep Duration, midday napping with atrial fibrillation in patients with hypertension. *Clin Epidemiol.* 2022; 14: 385–393, doi: [10.2147/CLEPS351045](https://doi.org/10.2147/CLEPS351045), indexed in Pubmed: 35345822.
52. Li H, Yang M, Bao Y. Intelligent medicine on the regulation effect of weekend catch-up sleep on the relationship between hypertension and all-cause mortality. *International J Computational Intelligence Systems.* 2023; 16(1), doi: [10.1007/s44196-023-00238-1](https://doi.org/10.1007/s44196-023-00238-1).
53. Fernandez-Mendoza J, He F, Vgontzas AN, et al. Objective short sleep duration modifies the relationship between hypertension and all-cause mortality. *J Hypertens.* 2017; 35(4): 830–836, doi: [10.1097/HJH.0000000000001253](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001253), indexed in Pubmed: 28253221.
54. Zhu B, Yin Y, Shi C, et al. Feasibility of sleep extension and its effect on cardiometabolic parameters in free-living settings: a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022; 21(1): 9–25, doi: [10.1093/eurjcn/zvab055](https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab055), indexed in Pubmed: 34279625.
55. Henst RHP, Pienaar PR, Roden LC, et al. The effects of sleep extension on cardiometabolic risk factors: a systematic review. *J Sleep Res.* 2019; 28(6): e12865, doi: [10.1111/jsr.12865](https://doi.org/10.1111/jsr.12865), indexed in Pubmed: 31166059.
56. Sauvet F, Arnal PJ, Tardo-Dino PE, et al. Beneficial effects of exercise training on cognitive performances during total sleep deprivation in healthy subjects. *Sleep Med.* 2020; 65: 26–35, doi: [10.1016/j.sleep.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.07.007), indexed in Pubmed: 31706189.
57. Huang BH, Duncan MJ, Cistulli PA, et al. Sleep and physical activity in relation to all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality risk. *Br J Sports Med.* 2022; 56(13): 718–724, doi: [10.1136/bjsports-2021-104046](https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104046), indexed in Pubmed: 34187783.
58. Liang YY, Feng H, Chen Y, et al. Joint association of physical activity and sleep duration with risk of all-cause and cause-specific mortality: a population-based cohort study using accelerometry. *Eur J Prev Cardiol.* 2023; 30(9): 832–843, doi: [10.1093/eurjpc/zwad060](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad060), indexed in Pubmed: 36990109.
59. Banach M, Lewek J, Surma S, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2023, doi: [10.1093/eurjpc/zwad229](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad229).
60. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLa/CFPI/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci.* 2021; 17(6): 1447–1547, doi: [10.5114/aoms/141941](https://doi.org/10.5114/aoms/141941), indexed in Pubmed: 34900032.
61. Tsiptsios D, Leontidou E, Fountoulakis PN, et al. Association between sleep insufficiency and dyslipidemia: a cross-sectional study among Greek adults in the primary care setting. *Sleep Sci.* 2022; 15(Spec 1): 49–58, doi: [10.5935/1984-0063.20200124](https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200124), indexed in Pubmed: 35273747.
62. Liang YY, Chen J, Peng M, et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 90, doi: [10.1186/s12967-023-03920-2](https://doi.org/10.1186/s12967-023-03920-2), indexed in Pubmed: 36747249.
63. Che T, Yan C, Tian D, et al. The association between sleep and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 773646, doi: [10.3389/fendo.2021.773646](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.773646), indexed in Pubmed: 34867820.
64. Surma S, Sahebkar A, Banach M. Nutrition, nutraceuticals and bioactive compounds in the prevention and fight against inflammation. *Nutrients.* 2023; 15(11), doi: [10.3390/nu15112629](https://doi.org/10.3390/nu15112629), indexed in Pubmed: 37299592.
65. Makover M, Surma S, Banach M, et al. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. *Eur Heart J.* 2023; ehad446, doi: [10.1093/eurheartj/ehad446](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad446), indexed in Pubmed: 37448228.

66. Chiang JK. Short duration of sleep is associated with elevated high-sensitivity C-reactive protein level in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2014; 10(7): 743–749, doi: [10.5664/jcsm.3862](https://doi.org/10.5664/jcsm.3862), indexed in Pubmed: [25024651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25024651/).
67. Leng Y, Ahmadi-Abhari S, Wainwright NWJ, et al. Daytime napping, sleep duration and serum C reactive protein: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4(11): e006071, doi: [10.1136/bmjopen-2014-006071](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006071), indexed in Pubmed: [25387759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387759/).
68. Yin J, Jin X, Shan Z, et al. Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9), doi: [10.1161/JAHA.117.005947](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005947), indexed in Pubmed: [28889101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889101/).
69. Cappuccio F, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all cause-mortality in 1.3 milion people with over 100,000 fatal events. *J Hypertens*. 2010; 28: 532.
70. Bock JM, Vungarala S, Covassin N, et al. Sleep duration and hypertension: epidemiological evidence and underlying mechanisms. *Am J Hypertens*. 2022; 35(1): 3–11, doi: [10.1093/ajh/hpab146](https://doi.org/10.1093/ajh/hpab146), indexed in Pubmed: [34536276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536276/).
71. Calvin AD, Carter RE, Adachi T, et al. Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest*. 2013; 144(1): 79–86, doi: [10.1378/chest.12-2829](https://doi.org/10.1378/chest.12-2829), indexed in Pubmed: [23392199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23392199/).
72. Hwang InC, Shin D. Urinary sodium excretion is associated with short sleep duration. *Eur J Epidemiol*. 2014; 29(12): 937–940, doi: [10.1007/s10654-014-9970-8](https://doi.org/10.1007/s10654-014-9970-8), indexed in Pubmed: [25362526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25362526/).
73. Hall MH, Mulukutla S, Kline CE, et al. Objective sleep duration is prospectively associated with endothelial health. *Sleep*. 2017; 40(1), doi: [10.1093/sleep/zsw003](https://doi.org/10.1093/sleep/zsw003), indexed in Pubmed: [28364470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28364470/).
74. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń*. 2017; 14(4): 186–193.
75. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń*. 2018; 15(1): 14–22.
76. Sobierajski T, Surma S, Romańczyk M, et al. What is or what is not a risk factor for arterial hypertension? Not hamlet, but medical students answer that question. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(13), doi: [10.3390/ijerph19138206](https://doi.org/10.3390/ijerph19138206), indexed in Pubmed: [35805864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35805864/).
77. Sobierajski T, Surma S, Romańczyk M, et al. Knowledge of primary care patients living in the urban areas about risk factors of arterial hypertension. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(2): 1250, doi: [10.3390/ijerph20021250](https://doi.org/10.3390/ijerph20021250), indexed in Pubmed: [36674001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674001/).
78. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci*. 2023; 19(3): 559–564, doi: [10.5114/aoms/166256](https://doi.org/10.5114/aoms/166256), indexed in Pubmed: [37313195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37313195/).

Współczesne metody rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego

Modern methods of diagnosing myocarditis

Oliwia Warmusz¹, Wiktoria Smyła¹, Bożena Szyguła-Jurkiewicz² , Mariusz Gąsior² 

¹Studenckie Koło Naukowe III Katedry i Kliniki Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²III Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Przebieg kliniczny zapalenia mięśnia sercowego i związane z nim objawy kliniczne mogą być bardzo różnorodne — od dyskretnych zaburzeń tolerancji wysiłku do opornego na leczenie farmakologiczne wstrząsu kardiogenego wymagającego mechanicznego wspomaganie krążenia lub transplantacji serca. Wyróżnia się cztery podstawowe manifestacje kliniczne zapalenia mięśnia sercowego: obraz imitujący ostry zespół wieńcowy, występujące po raz pierwszy w życiu objawy niewydolności serca (HF) bez stwierdzonych zmian zawężających w naczyniach wieńcowych, zaostrzenie objawów przewlekłej HF bez obecności choroby wieńcowej oraz zespół objawów stanowiących stan zagrożenia życia, takich jak wstrząs kardiogeny, groźne komorowe zaburzenia rytmu serca oraz nagłe zatrzymanie krążenia. Wczesne rozpoznanie, szczególnie w przypadku podejrzenia aktywnego zapalenia mięśnia sercowego, jest niezwykle istotne w celu wdrożenia leczenia hamującego postęp choroby. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zapalenie mięśnia sercowego można podejrzewać na podstawie wywiadu, objawów, wyniku badania elektrokardiograficznego, wyników badań laboratoryjnych, echokardiografii i rezonansu magnetycznego. Jednakże nadal, mimo postępu w medycynie, biopsja

endomiokardialna jest „złotym standardem” diagnostycznym. Powinno się ją przeprowadzić zawsze wtedy, gdy nie ma innej możliwości określenia przyczyny choroby mięśnia sercowego. Trwają badania dotyczące przydatności diagnostycznej tak zwanej płynnej biopsji serca, która polega na analizie obecności w tkance płynnej (np. krwi) specyficznych biomarkerów zapalenia mięśnia sercowego.

Choroby Serca i Naczyn 2023, 20 (1), 14–20

Słowa kluczowe: zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, diagnostyka

ABSTRACT

The clinical course of myocarditis and its associated clinical signs can be very diverse, ranging from discrete abnormal exercise tolerance to pharmacologic refractory cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support or heart transplantation. Four main clinical manifestations of myocarditis are distinguished: an image imitating acute coronary syndrome, new onset heart failure (HF) without narrowing changes in the coronary vessels, exacerbation of symptoms of chronic HF without the presence of coronary artery disease, syndrome of life-threatening symptoms such as cardiogenic shock, serious ventricular arrhythmias, and sudden cardiac arrest. Early diagnosis, especially when active myocarditis is suspected, is extremely important to implement treatment that inhibits the progression of the disease. According to current guidelines, myocarditis can be suspected based on

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze
e-mail: bjurkiewicz@sum.edu.pl

history, symptoms, electrocardiography, laboratory tests, echocardiography, and magnetic resonance imaging. However, despite advances in medicine, the endomyocardial biopsy is still the gold standard for diagnosis. It should always be performed if there is no other way to determine the cause of myocarditis. Currently, research is underway on the diagnostic usefulness of the so-called liquid heart biopsy, which involves the analysis of the presence in liquid tissue (e.g. blood) specific biomarkers of myocarditis.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 14–20

Key words: myocarditis, heart failure, diagnosis

Zapalenie mięśnia sercowego jest chorobą serca przebiegającą z uszkodzeniem kardiomiocytów prowadzącym do dysfunkcji serca, przebudowy komórki serca i rozwoju zapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Najczęstszym czynnikiem prowadzącym do uszkodzenia komórek mięśnia sercowego są wirusy, które w sprzyjających warunkach — przede wszystkim u osób z predyspozycją genetyczną — prowadzą do autoimmunologicznego uszkodzenia kardiomiocytów. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zapalenie mięśnia sercowego można rozpoznać w materiale uzyskanym w wyniku biopsji endomiokardialnej na podstawie określonych kryteriów histologicznych (kryteria Dallas obejmujące obecność nacieku zapalnego z limfocytów, degeneracji oraz martwicy miocytów), kryteriów immunologicznych oraz immunohistochemicznych (nieprawidłowy naciek zapalny [≥ 14 leukocytów/ mm^2 , w tym do 4 monocytów/ mm^2], obecność limfocytów T CD3+ w liczbie $\geq 7/\text{mm}^2$) [1–4]. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) rekomenduje podział zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii pozapalnej na trzy rodzaje [2]:

- 1) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego — histologicznie potwierdzone zapalenie mięśnia z dodatnim wynikiem reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) wirusowej;
- 2) autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego — histologicznie potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego bez dodatniego wyniku PCR, z obecnością autoprzeciwciał sercowych w surowicy krwi lub bez ich obecności;

- 3) wirusowe i immunologiczne zapalenie mięśnia sercowego — histologicznie potwierdzone zapalenie mięśnia sercowego z dodatnim wynikiem PCR i obecnością przeciwciał sercowych w surowicy krwi.

Na podstawie rodzaju komórek naciekających mięsień sercowy można wyróżnić cztery rodzaje ZMS: limfocytarne, eozynofilowe, olbrzymiokomórkowe i ziarniniakowe [4]. Limfocytarne zapalenie mięśnia sercowego stanowi 90% przypadków tego schorzenia i jest spowodowane wirusami, chorobami autoimmunologicznymi, czynnikami toksycznymi lub lekami. W wycinkach uzyskanych w wyniku biopsji endomiokardialnej widoczne są nacieki komórkowe składające się głównie z limfocytów T CD3+ oraz miocytoliza (kryteria Dallas) [5]. Muszą zostać również spełnione kryteria immunohistochemiczne określające skład nacieku zapalnego: co najmniej 14 leukocytów/ mm^2 , w tym do 4 monocytów/ mm^2 z obecnością co najmniej 7 komórek/ mm^2 limfocytów T CD3+ U [2–4]. U około 40% pacjentów po ostrej fazie idiopatycznego, limfocyтарnego zapalenia mięśnia sercowego następuje spontaniczna remisja [2–4]. Ten typ zapalenia nie zawsze wywołuje uszkodzenie mięśnia sercowego. Terapia immunosupresyjna jest zalecana u chorych z limfocyтарnym zapaleniem mięśnia sercowego w przypadku przebiegu piorunującego. Uważa się jednak, że powinno się przedtem wykluczyć obecność wirusowego genomu w kardiomiocytach [4]. Z tego powodu obecnie wykonuje się badania molekularne na obecność genomu wirusa metodą PCR oraz oznacza się miano autoprzeciwciał przeciwko antygenom sercowym, najczęściej przeciw miozynie sercowej.

Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego jest jedną z histologicznych form tej choroby, w której obecne są nacieki eozynofilowe w obrębie mięśnia sercowego. Stopień infiltracji przez eozynofile zależy od choroby podstawowej, nasilenia i czasu trwania eozynofilii [3, 5]. Do czynników etiologicznych tego typu zapalenia mięśnia sercowego należą zakażenia *Toxocara canis* oraz stosowanie sumatryptanu [2, 3, 5]. Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego obserwuje się również w reakcjach nadwrażliwości [2, 3, 5], zespole Churga-Straussa oraz w zespole hipereozynofilowym (HES, *hypereosinophilic syndrome*). Eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego wiąże się z dużą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, zwłaszcza gdy występuje w formie piorunującej. Istnieją cztery

potencjalne mechanizmy prowadzące do uszkodzenia mięśnia sercowego w tej postaci zapalenia: bezpośrednie uszkodzenie kardiomiocytów przez eozynofile, uszkodzenie przez substancje uwalniane przez eozynofile, aktywacja endogennego układu krzepnięcia oraz aktywacja procesów autoimmunologicznych [2, 3, 5]. W eozynofilowym zapaleniu mięśnia sercowego można stwierdzić trzy fazy, które mogą występować jednocześnie lub następować po sobie. Są to faza ostrej martwicy, faza zakrzepicy oraz faza bliznowacenia włóknistego [2, 3, 5]. Obecnie uważa się, że eozynofilowe zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wsierdzia Loefflera, choroba Davisa oraz włóknienie mięśnia sercowego są różnymi etapami tej samej choroby związanej z uszkodzeniem mięśnia sercowego za pośrednictwem eozynofili [2, 3, 5].

Olbryziokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego jest rzadką, ale często gwałtownie przebiegającą formą tego schorzenia, najczęściej obserwowaną u osób młodych lub w średnim wieku. Podstawę rozpoznania stanowi badanie materiału uzyskanego w wyniku biopsji endomiokardialnej. Głównym mechanizmem rozwoju tego schorzenia jest zapalenie zależne od limfocytów T [2, 3, 5]. Leczenie olbryziokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego może wymagać zastosowania wielolekowej immunosupresji, farmakoterapii niewydolności serca (HF, *heart failure*) oraz zastosowania leków przeciwarytmicznych, mechanicznego wspomagania krążenia, a nawet transplantacji serca. Stosuje się połączenie kortykosteroidów z dwoma lekami immunosupresyjnymi — cyklosporyną i azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu z takrolimusem. Wprowadzenie immunosupresji do terapii olbryziokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego zdecydowanie poprawiło rokowanie chorych — obecnie średnie przeżycie u pacjentów poddanych immunosupresji wynosi rok od momentu wystąpienia objawów [2, 3, 5].

Ziarniniakowe zapalenie mięśnia sercowego jest na ogół związane z sarkoidozą serca i gruźlicą, jednak może również występować w przebiegu chorób metabolicznych (takich jak np. choroba Farbera czy hiperoksaluria), reakcji nadwrażliwości czy gorączki reumatycznej [2, 3, 5]. Dostępne dane wskazują, że tylko u 5% pacjentów z układową sarkoidozą obecna jest sarkoidoza serca, która wiąże się z dużą śmiertelnością lub koniecznością przeprowadzenia transplantacji serca. Najbardziej charakterystycznymi objawami kardiomiopatii ziarninia-

kowej są arytmie komorowe występujące bez uchwytnej przyczyny. W badaniu echokardiograficznym typowe jest ścięczenie segmentów podstawnych przegrody międzykomorowej lub wolnej ściany lewej komory [2]. W trakcie postępowania diagnostycznego zaleca się wykonanie nie tylko sercowego rezonansu magnetycznego (CMR, *cardiac magnetic resonance*), lecz także pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) ze względu na większą czułość w wykrywaniu ostrego zapalenia. Zaleca się terapię immunosupresyjną, jednakże najczęściej konieczna jest transplantacja serca [2].

Przebieg zapalenia mięśnia sercowego i związane z nim objawy kliniczne mogą być bardzo różnorodne. Rozpoznanie choroby, mimo postępu w medycynie, pozostaje wyzwaniem ze względu na brak zarówno specyficznych objawów, jak i specyficznych biomarkerów tego schorzenia. Początek choroby może być ostry, podostry lub przewlekły, a dolegliwości są zwykle niespecyficzne. Należą do nich ból w klatce piersiowej, zmęczenie, skrócenie oddechu, kołatania serca, ostra HF, wstrząs kardiogeny, a także ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca i nagły zgon sercowy. Większość pacjentów wraca do zdrowia w ciągu kilku tygodni, natomiast u pewnego odsetka spośród nich dochodzi do przetrwałego zapalenia mięśnia sercowego i progresji do kardiomiopatii rozstrzeniowej. Można wyróżnić cztery podstawowe manifestacje kliniczne zapalenia mięśnia sercowego:

- 1) obraz imitujący ostry zespół wieńcowy przebiegający z bólem w klatce piersiowej, zmianami niedokrwiennymi w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), odcinkowymi lub uogólnionymi zaburzeniami kurczliwości lewej komory, podwyższonymi wskaźnikami martwicy kardiomiocytów (troponiny, kinaza fosfokreatynowa). Jednocześnie w tej postaci często stwierdza się przebytą w kilku ostatnich tygodniach infekcję wirusową i brak zmian zawężających w naczyniach wieńcowych (w koronarografii lub tomografii komputerowej tętnic wieńcowych z podaniem środka kontrastowego);
- 2) występujące po raz pierwszy w życiu objawy HF bez zmian zawężających w naczyniach wieńcowych, zaburzenia funkcji skurczowej lewej i/lub prawej komory serca, niespecyficzne zmiany w zapisie EKG, blok lewej odnogi pęczka Hisa, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego lub komorowe zaburzenia rytmu serca;

- 3) zaostrenie objawów przewlekłej HF bez obecności choroby wieńcowej;
- 4) wstrząs kardiogeny, groźne komorowe zaburzenia rytmu serca, nagłe zatrzymanie krążenia, nagłe ciężkie uszkodzenie funkcji skurczowej lewej komory.

Wczesne rozpoznanie, szczególnie w przypadku podejrzenia aktywnego zapalenia mięśnia sercowego, jest niezwykle istotne w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia, które zapobiegnie progresji choroby. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zapalenie mięśnia sercowego można podejrzewać na podstawie wywiadu, objawów, wyniku badania EKG, wyników badań laboratoryjnych, echokardiografii i CMR. Jednakże nadal, mimo postępu w medycynie, biopsja endomiokardialna jest „złotym standardem” rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego. Powinno się ją przeprowadzać zawsze wtedy, gdy nie ma innej możliwości określenia przyczyny choroby mięśnia sercowego. Trwają badania dotyczące przydatności diagnostycznej tak zwanej płynnej biopsji serca, która polega na analizie obecności w tkance płynnej (np. krwi) specyficznych biomarkerów zapalenia mięśnia sercowego.

Mimo że histopatologia jest metodą referencyjną w rozpoznawaniu zapalenia mięśnia sercowego, to rzadko wykonuje się biopsję endomiokardialną — ze względu na jej inwazyjność i możliwość powikłań. Jest wskazana tylko wtedy, gdy jej wynik może wpłynąć na zmianę postępowania leczniczego. Ze względu na rozsianą naturę zapalenia mięśnia sercowego prawokomorową biopsję serca cechuje relatywnie mała czułość diagnostyczna. Obecnie coraz częściej wykonuje się lewokomorową biopsję serca. Ponadto stosowane są nieinwazyjne kryteria diagnostyczne stanowiące kombinację obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych [2].

W kryteriach diagnostycznych ESC w przypadku podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego nakazuje się spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium diagnostycznego w przypadku nieobecności zmian w tętnicach wieńcowych w koronarografii oraz braku uprzednio istniejącej choroby serca, która mogłaby wyjaśnić obraz kliniczny. Kryteria diagnostyczne obejmują:

- strukturalne lub funkcjonalne zmiany widoczne w badaniu obrazowym (takie jak odcinkowe lub

globalne zaburzenia funkcji skurczowej lewej komory widoczne w echokardiografii lub CMR;

- obrzęk lub późne wzmocnienie gadolinu w CMR.

Według kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pacjentów kategoryzuje się jako chorych na potwierdzone lub prawdopodobne ostre zapalenie mięśnia sercowego na podstawie obecności nowych lub nasilających się objawów klinicznych i spełnienie kryteriów diagnostycznych w CMR [6]. Wynik badania EKG u chorych na zapalenie mięśnia sercowego jest na ogół nieprawidłowy [2, 4]. Mogą występować zmiany niespecyficzne, a także uniesienie odcinka ST bez towarzyszących obniżień odcinka ST w odprowadzeniach znad ściany przeciwległej. Obecne mogą być również zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, które są charakterystyczne dla choroby z Lyme, sarkoidozy i wielkomórkowego zapalenia mięśnia sercowego. Blok lewej odnogi pęczka Hisa występuje na ogół w przypadku istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory i jest wskaźnikiem niekorzystnego rokowania [2, 4].

Badanie echokardiograficzne pozwala na wykluczenie istotnych wad serca leżących u podłoża zgłaszanych przez chorego dolegliwości. Ponadto pozwala na ocenę wielkości jam serca, funkcji rozkurczowej i skurczowej komór, rodzaju oraz stopnia zaburzeń kurczliwości [7, 8]. Umożliwia również nieinwazyjne monitorowanie przebiegu choroby i rozpoznanie ewentualnych powikłań, takich jak obecność płynu w worku osierdziowym, skrzeplin w jamach serca, a także niedomykalność zastawek spowodowana rozstrzenią komór [7, 8].

Sercowy rezonans magnetyczny jest badaniem uważanym za nieinwazyjny standard diagnostyczny u pacjentów z podejrzeniem zapalenia mięśnia sercowego S [7, 8]. Powinien być wykonany wyjściowo u wszystkich pacjentów, u których objawy były poprzedzone infekcją wirusową, ze zmianami w zapisie EKG, podwyższonym stężeniem troponin sercowych, zmianami w badaniu echokardiograficznym oraz wykluczonymi istotnymi zmianami zawężającymi w tętnicach wieńcowych (na podstawie koronarografii). U chorych z przetrwałą dysfunkcją lewej komory serca w badaniu echokardiograficznym, z zaburzeniami rytmu lub utrzymującymi się zmianami w zapisie EKG powinno się go wykonać ponownie w celu monitorowania zmian. Czas wykonania

CMR zależy od lokalnych możliwości i uwarunkowań, ale zasadą powinno być przeprowadzenie tego badania u chorych w stanie stabilnym, natomiast w przypadkach zagrożenia życia konieczne jest wykonanie biopsji endomiokardialnej [8].

Kryteria diagnostyczne ostrego zapalenia mięśnia sercowego w CMR ustalono w 2009 roku — nazwano je kryteriami z Lake Louise [9]. Zostały zmodyfikowane w 2018 roku [10] i brzmią następująco:

- I. W przypadku klinicznego podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego zmiany stwierdzone podczas CMR odpowiadają zapaleniu miokardium, jeśli są spełnione przynajmniej dwa z poniższych kryteriów:
 - 1) regionalny lub globalny wzrost intensywności sygnału miokardium w T2-zależnych obrazach odpowiadający obrzękowi;
 - 2) wczesny wzrost globalnego miokardialnego współczynnika wzmocnienia gadolinu między miokardium a mięśniami szkieletowymi w obrazach T1-zależnych;
 - 3) istnieje co najmniej jedno ognisko nieniedokrwiennej redystrybucji regionalnej w odwrotnych spoczynkowych wzmocnionych gadolinem obrazach T1-zależnych (późne wzmocnienie gadolinu [LGE, *late gadolinium enhancement*]).
- II. Badanie CMR odpowiada uszkodzeniu miocytów i/lub bliżnie spowodowanej zapaleniem miokardium, jeśli spełnione jest kryterium 3.
- III. Powtórzenie badania MRI między 1. i 2. tygodniem od wyjściowego CMR zaleca się, jeśli:
 - 4) żadne z kryteriów nie jest spełnione, ale początek objawów jest bardzo niedawny i istnieją mocne kliniczne dowody zapalenia mięśnia sercowego;
 - 5) spełnione jest tylko jedno kryterium.
- IV. Obecność dysfunkcji lewej komory lub płynu w osierdziu stanowi dodatkowy potwierdzający dowód zapalenia mięśnia sercowego.

Intensywny sygnał obserwowany w krótkim czasie po wzmocnieniu gadolinu jest wskaźnikiem przekrwienia. Zwiększony czas relaksacji T2 mięśnia sercowego lub zwiększona intensywność sygnału T2-zależnego wskazuje na obecność obrzęku tkanki. Późne wzmocnienie gadolinu sugeruje obecność martwicy lub włóknienia. Czulość i swoistość wymienionych wyżej kryteriów wynosi 88% i 96% [7, 8]. Sercowy rezonans magnetyczny powinno się wykonywać między 2. a 3. tygodniem od klinicznego

rozpoznania zapalenia mięśnia sercowego, ponieważ w tym okresie badanie to charakteryzuje się największą czulością. Tę technikę można również wykorzystywać do kontroli postępów leczenia. Przydatność CMR jest ograniczana przez jego dostępność, koszty oraz czynniki związane z pacjentem, takie jak mechaniczna wentylacja czy szybka i/lub niemiaraowa akcja serca. W wytycznych ESC podkreśla się, że CMR nie zastępuje biopsji endomiokardialnej w procesie diagnostyki zapalenia mięśnia sercowego, szczególnie w przypadkach przebiegających gwałtownie [7, 8].

U chorych z bólem w klatce piersiowej i dusznością zawsze należy wykonać badanie rentgenowskie klatki piersiowej. Pozwala ono na wykluczenie zmian ogniskowych w obrębie tkanki płucnej oraz zobrazowanie cech zastoju w płucach. Z kolei tomografia komputerowa pozwala wykluczyć różne przyczyny ostrego bólu w klatce piersiowej, takie jak na przykład choroba wieńcowa lub zapalenie osierdzia [8]. Badanie scyntygraficzne natomiast, ze względu na niską czulość i swoistość, nie jest zalecane w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego, chyba że istnieje uzasadnione podejrzenie sarkoidozy [8]. Wykorzystywana w rozpoznawaniu sarkoidozy scyntygrafia talem-201 oraz technetem-99m cechuje się niską swoistością. Scyntygrafia galem-67 oraz PET z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy są bardziej czułe i mogą być bardziej przydatne w ostrej fazie choroby oraz w monitorowaniu jej przebiegu [8]. Ograniczeniem jest związana z badaniem ekspozycja na napromieniowanie.

Za „złoty standard” postępowania diagnostycznego w zapaleniu mięśnia sercowego w stanach zagrożenia życia uznaje się biopsję endomiokardialną [2, 4, 5, 7]. Jest ona ważna nie tylko w aspekcie diagnostycznym, ale również terapeutycznym. Poza ustaleniem etiologii oraz typu zapalenia (np. sarkoidoza, wielkokomórkowe zapalenie mięśnia sercowego) pozwala bowiem na bezpieczne leczenie immunosupresyjne w przypadkach zapalenia nieinfekcyjnego, a w przypadkach wirusowego tła choroby — na adekwatne leczenie przeciwwirusowe [2, 5, 7]. W celu zoptymalizowania wyników i uniknięcia błędów należy ją wykonać we wczesnym okresie choroby z pobraniem wielu próbek z różnych miejsc serca [2]. Decyzję, czy biopsja ma dotyczyć prawej czy lewej komory, należy podjąć na podstawie danych klinicznych wskazujących na dominujące objawy prawo- lub lewokomorowej HF. W celu oceny

w mikroskopie świetlnym należy pobrać przynajmniej trzy skrawki miokardium, każdy o wielkości 1–2 mm, i natychmiast je zakonserwować w 10-procentowym roztworze formaliny w temperaturze pokojowej. Dodatkowe skrawki powinny być pobrane i zamrożone w ciekłym azocie i przechowywane w temperaturze -80°C lub umieszczone w próbkach RNA w temperaturze pokojowej w celu oznaczenia wirusowej PCR. Materiał tkankowy uzyskany podczas biopsji endomiokardialnej powinno się poddać analizie metodami histologicznymi, immunohistochemicznymi oraz wirusowej PCR [2, 4, 5, 7]. Analiza molekularna ekstraktu DNA–RNA i analiza genomu wirusa metodą PCR istotnie zwiększa wartość diagnostyczną biopsji endomiokardialnej [5, 7]. W celu wykluczenia uogólnionej infekcji konieczna jest jednoczesna analiza skrawków pobranych podczas biopsji oraz próbek krwi. W wycinkach tkankowych pobranych w czasie biopsji endomiokardialnej, gdy rozważa się leczenie immunosupresyjne, konieczne jest stosowanie dużego panelu przeciwciał mono- i poliklonalnych do oceny nacieku zapalnego oraz stopnia nasilenia ekspresji układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA-DR, *human leukocyte antigen-D related*) [2, 4, 5, 7]. Na ekspresję różnych genów i genetyczną skłonność do rozwoju zapalenia mięśnia sercowego i kardiomiopatii zapalnej wpływają czynniki epigenetyczne. MikroRNA (miRNA) jest ważnym epigenetycznym regulatorem odpowiedzi immunologicznej w sercu. Dlatego właśnie miRNA oceniany w próbkach pobranych w wyniku biopsji endomiokardialnej pozwala na rozróżnienie poszczególnych postaci zapalenia mięśnia sercowego. Na przykład 107 miRNA wykazuje zupełnie inną ekspresję u osób z ostrym zapaleniem mięśnia sercowego niż u zdrowych ochotników. Trwają badania dotyczące przydatności diagnostycznej tak zwanej płynnej biopsji serca, która polega na analizie obecności w tkance płynnej (np. krwi) specyficznych biomarkerów zapalenia mięśnia sercowego. Potencjalnymi biomarkerami mogą być dwa krążące we krwi typy kwasów nukleinowych: miRNA oraz krążący wolny DNA (cfDNA, *circulation free DNA*) [11]. MikroRNA to krótki niekodujący RNA, którego główną rolą jest regulacja ekspresji genów. Ekspresja miRNA zmienia się dynamicznie, utrzymując homeostazę komórek, szczególnie w odpowiedzi na zmiany środowiska komórkowego. MikroRNA może być uwal-

niany do różnych płynów ciała i ze względu na swoją stabilność może stać się przydatnym i specyficznym markerem zapalenia mięśnia sercowego.

Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań za markery płynnej biopsji w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego i zapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej uznano trzy rodzaje miRNA: miR-Chr8:96, miR-155 oraz miR-206. Są to jednak nowe biomarkery, których rola, czułość i specyficzność nie są do końca poznane [12]. Najbardziej obiecujący wydaje się miR-Chr8:96. Jako biomarker zapalenia mięśnia sercowego miR-Chr8:96 zwalidowano w jednej analizie, w której za pomocą mikromacierzy miRNA badaniu przesiewowemu poddano limfocyty T uzyskane od myszy z zapaleniem mięśnia sercowego i zawałem serca. Na tej podstawie w osoczu myszy wyodrębniono miRNA specyficzny dla zapalenia mięśnia sercowego. Następnie wyselekcjonowano ludzkie homologii i zwalidowano je w osoczu czterech dużych kohortów chorych obejmujących nie tylko pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego oraz osoby zdrowe, ale również pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*). Wartość miR-Chr8:96 w surowicy krwi umożliwiła odróżnienie chorych z zapaleniem mięśnia sercowego od zdrowych ochotników i osób z ostrym zawałem serca. Badanie to otworzyło kolejny rozdział w poszukiwaniu nowych biomarkerów zapalenia mięśnia sercowego. Należy podkreślić, że określenie znaczenia miRNA w diagnostyce tego schorzenia wymaga jeszcze wielu badań i analiz [13]. Kolejnym potencjalnym biomarkerem zapalenia mięśnia sercowego może być cfDNA uwalniany do krążenia z jąder i mitochondriów komórek, które uległy martwicy i apoptozie [14]. Rola cfDNA w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego wymaga jeszcze wielu badań.

Należy oznaczyć powszechnie wykorzystywane wskaźniki stanu zapalenia, takie jak odczyn Biernackiego (OB), leukocytoza czy białko C-reaktywne, jednak nie mają one znaczenia w rozpoznawaniu zapalenia mięśnia sercowego [2, 4, 7, 8]. Konieczne jest określenie markerów sercowych, takich jak troponiny oraz peptyd natriuretyczny typu B. Troponina jest wskaźnikiem uszkodzenia miocytów i jednym z markerów stosowanych do rozpoznawania zapalenia mięśnia sercowego. Prawidłowe stężenie troponiny nie stanowi jednak podstawy do

wykluczenia tej choroby [7]. Oznaczenie wartości peptydu natriuretycznego typu B pomaga w monitorowaniu postępów leczenia w przypadku objawów niewydolności krążenia [2, 4, 7].

Diagnostyka wirusologiczna ma ograniczone znaczenie w diagnostyce zapalenia mięśnia sercowego, dlatego też nie jest rutynowo zalecana [8]. Dodatkowo wyniki serologiczne z obecnością przeciwciał przeciwwirusowych nie są bowiem bezpośrednim dowodem występowania tej choroby, lecz wskazują na kontakt układu immunologicznego z wirusami w przeszłości (przeciwciała immunoglobuliny G [IgG]) lub obecnie (przeciwciała immunoglobuliny M [IgM]). W wybranych sytuacjach klinicznych wirusologiczne oznaczenia serologiczne mogą mieć jednak istotne znaczenie pomocnicze. Dotyczy to chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zakażeniem riketsjami, chorobą z Lyme oraz w przypadku stwierdzenia zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) u chorych z grupy wysokiego ryzyka [8]. Brak genu wirusowego w biopsji endomiokardialnej łącznie z obecnością przeciwciał przeciwsercowych wskazuje na immunologicznie zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię pozapalną [2, 4]. Dotychczas wykryto przeciwciała przeciwko różnym strukturom serca o znaczeniu rokowniczym i potencjalnym znaczeniu terapeutycznym [2, 4, 8]. Oznaczenie przeciwciał przeciwsercowych w surowicy krwi powinno być wykonywane za pomocą wiarygodnych testów diagnostycznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93(5): 841–842, doi: [10.1161/01.cir.93.5.841](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.841), indexed in Pubmed: [8598070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8598070/).
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013; 34(33): 2636–48, 2648a, doi: [10.1093/eurheartj/ehd210](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd210), indexed in Pubmed: [23824828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824828/).
- Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987; 1(1): 3–14, indexed in Pubmed: [3455232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3455232/).
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(3): 169–193, doi: [10.1038/s41569-020-00435-x](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x), indexed in Pubmed: [33046850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046850/).
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1995; 333(5): 269–275, doi: [10.1056/NEJM199508033330501](https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330501), indexed in Pubmed: [7596370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7596370/).
- Sexson Tejtel SK, Munoz FM, Al-Ammouri I, et al. Myocarditis and pericarditis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022; 40(10): 1499–1511, doi: [10.1016/j.vaccine.2021.11.074](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.074), indexed in Pubmed: [35105494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35105494/).
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ESC Scientific Document Group. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: [34447992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/).
- Fresno CU, Tijmes FS, Shaw K, et al. Cardiac imaging in myocarditis: current evidence and future directions. *Can Assoc Radiol J*. 2022; 74(1): 147–159, doi: [10.1177/08465371221119713](https://doi.org/10.1177/08465371221119713), indexed in Pubmed: [36062360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36062360/).
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17): 1475–1487, doi: [10.1016/j.jacc.2009.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007), indexed in Pubmed: [19389557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389557/).
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(24): 3158–3176, doi: [10.1016/j.jacc.2018.09.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072), indexed in Pubmed: [30545455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545455/).
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402, doi: [10.3389/fendo.2018.00402](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402), indexed in Pubmed: [30123182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123182/).
- Lewandowski P, Gołowski M, Baron M, et al. A systematic review of miRNA and cfDNA as potential biomarkers for liquid biopsy in myocarditis and inflammatory dilated cardiomyopathy. *Biomolecules*. 2022; 12(10), doi: [10.3390/biom12101476](https://doi.org/10.3390/biom12101476), indexed in Pubmed: [36291684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36291684/).
- van der Vaart M, Pretorius PJ. The origin of circulating free DNA. *Clin Chem*. 2007; 53(12): 2215, doi: [10.1373/clinchem.2007.092734](https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.092734), indexed in Pubmed: [18267930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267930/).
- Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, Fuente Hd, et al. A novel circulating noncoding small RNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med*. 2021; 384(21): 2014–2027, doi: [10.1056/nejmoa2003608](https://doi.org/10.1056/nejmoa2003608).

Serce na baterie, kabel lub prawdziwe, a jeśli tak, to może od świni?

Nowości w postępowaniu u chorych ze schyłkową niewydolnością serca

Battery-powered, cable or real heart, and if so, maybe from a pig?
Novelties in the management of patients with end-stage heart failure

Stanisław Surma¹ , Michał O. Zembala^{2–4} 

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Wydział Medyczny, Katolicki Uniwersytet Lubelski w Lublinie

³Akademia Śląska w Katowicach

⁴Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej

STRESZCZENIE

Niewydolność serca to wieloaspektowy i zagrażający życiu zespół charakteryzujący się znaczną chorobowością i śmiertelnością, niską sprawnością funkcjonalną i jakością życia oraz wysokimi kosztami. Transplantacja serca, mimo rozkwitu technologii mechanicznego wspomagania krążenia, pozostaje leczeniem z wyboru ciężkiej, krańcowej niewydolności krążenia. Mimo licznych ograniczeń i niedoskonałości immunosupresji, przeszczepienie serca pozwala chorym na powrót do pełnej aktywności: fizycznej, rodzinnej, zawodowej, przedłużając życie średnio o ponad 14 lat. Niestety, rosnąca liczba chorych oczekujących na nowy narząd jest niewspółmiernie większa niż liczba zgłaszanych dawców serca, dlatego nieustannie poszukuje się alternatywnych rozwiązań dla tych najciężej chorych. Statyny, będące podstawą farmakologicznej pierwotnej i wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej, istotnie poprawiają rokowanie chorych po przeszczepieniu serca i przedłużają im życie. W ostatnim czasie na

nowo powróciło zainteresowanie ksenoprzeszczepianiem serca i zastosowaniem różnych modyfikacji genetycznych w celu przedłużenia żywotności graftu. W niniejszym artykule omówiono aktualny stan wiedzy w dziedzinie transplantacji serca, roli statyn w tej grupie chorych, mechanicznego wspomagania krążenia oraz blasków i cieni ksenoprzeszczepienia tego narządu.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 21–32

Słowa kluczowe: niewydolność serca, transplantacja serca, statyny, mechaniczne wspomaganie krążenia, ksenotransplantacja serca

ABSTRACT

Heart failure is a multifaceted and life-threatening syndrome characterized by significant morbidity and mortality, low functional capacity and quality of life, and high costs. Despite the numerous limitations and imperfections of immunosuppression, heart transplantation allows patients to return to full physical, family and professional activity, prolon-

Adres do korespondencji:

Stanisław Surma

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 18, 40–752 Katowice

e-mail: surma.stanislaw96@gmail.com

ging life on average by over 14 years. Unfortunately, the growing number of patients waiting for a new organ is disproportionately greater than the number of reported heart donors — hence the constant search for alternative solutions for the most severely ill patients. Statins, which are the basis of pharmacological primary and secondary cardiovascular prevention, significantly improve the prognosis of patients after heart transplantation and prolong their life. Recently, there has been a renewed interest in heart xenotransplantation and the use of various

genetic modifications to extend the life of the xenograft. This article discusses the current state of knowledge in the field of heart transplantation, the role of statins in this group of patients, mechanical circulatory support and the advantages and disadvantages of xenotransplantation of this organ.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 21–32

Key words: heart failure, heart transplantation, statins, mechanical circulatory support, heart xenotransplantation

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

— CHOROBA O ZNACZENIU CYWILIZACYJNYM

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) to wieloaspektowy i zagrażający życiu zespół charakteryzujący się znaczną chorobowością i śmiertelnością, niską sprawnością funkcjonalną i jakością życia oraz wysokimi kosztami [1, 2]. W 2018 roku Polsce na HF chorowało 1,24 mln osób, co oznacza, że był to już co 30. Polak. Śmiertelność w grupie chorych z HF jest wysoka — blisko 40,6% z nich nie przeżywa 5 lat. W tym samym roku w Polsce z powodu HF zmarły 142 tys. osób, przy czym HF była bezpośrednią przyczyną zgonów w 41 tys. przypadków. Zgony z powodu HF stanowiły 9,8% wszystkich zgonów w Polsce, co umiejscowiło ten zespół na pierwszym miejscu wśród przyczyn zgonów w Polsce w 2018 roku. W tymże roku łączne koszty związane z opieką i leczeniem chorych z HF wyniosły 6,2 mld PLN, co przekłada się na 0,3% PKB [3]. W badaniu Lippi i Sanchez-Gomar [4] opublikowanym w 2020 roku stwierdzono, że na HF chorowało 64,34 mln ludzi na całym świecie (8,52/1000 mieszkańców), z których u 29% była to łagodna HF, u 19% — umiarkowana HF, natomiast u 51% — ciężka HF [4]. W badaniu Jones i wsp. [5] wykazano, że wskaźnik przeżycia chorych z HF zmniejszał się z czasem (ryc. 1) [5].

Do czynników istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia HF zalicza się nadmierną masę ciała, płeć męską, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, starszy wiek, cukrzycę oraz chorobę tętnic wieńcowych (CAD, *coronary artery disease*) (ryc. 2) [6].

Do najczęstszych przyczyn HF, która w rezultacie prowadzi do krańcowej niewydolności serca, należą CAD i nadciśnienie tętnicze, stanowiąc łącznie 88% przypadków. Pozostałe 12% przypadków HF wiąże się z innymi

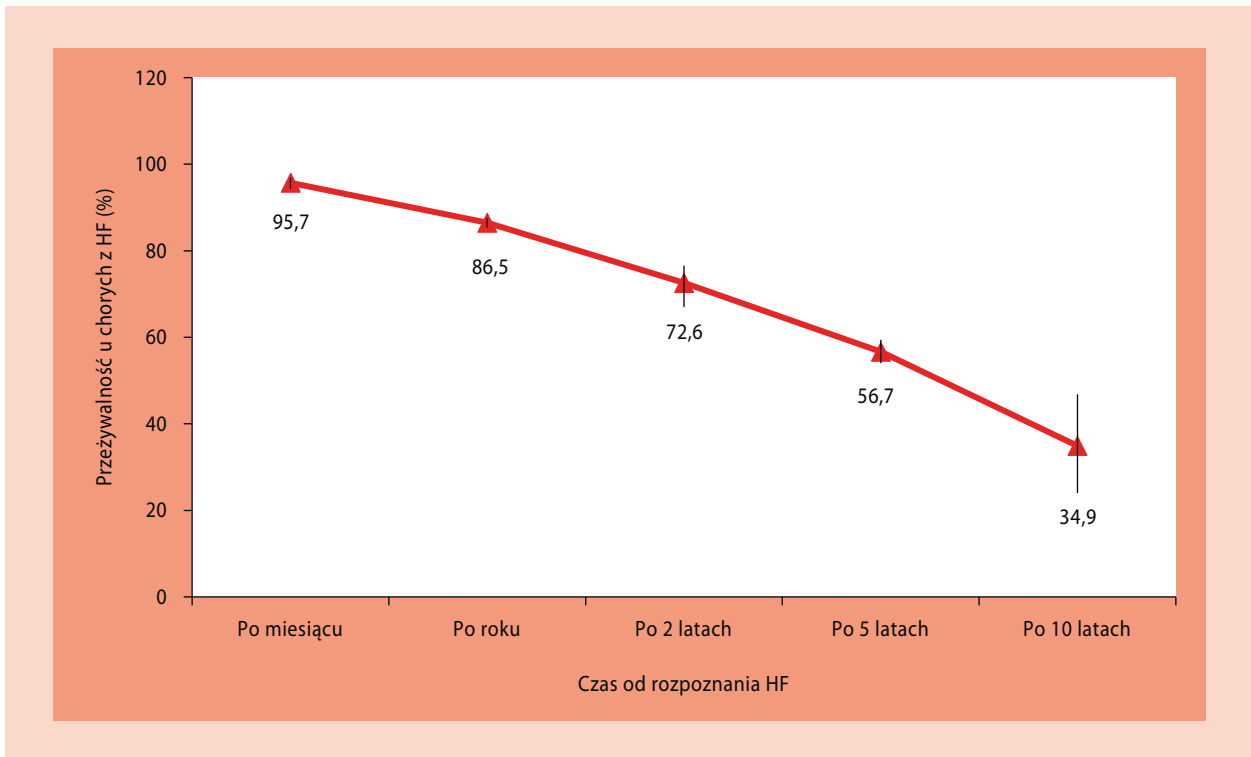
przyczynami innymi — idiopatycznymi i poalkoholowymi oraz wadami zastawkowymi [7].

Konkludując, HF jest chorobą o znaczeniu cywilizacyjnym, istotnie skracającą życie. Dlatego zarówno zapobieganie, jaki i skuteczne leczenie powinny być podstawami w walce z nią.

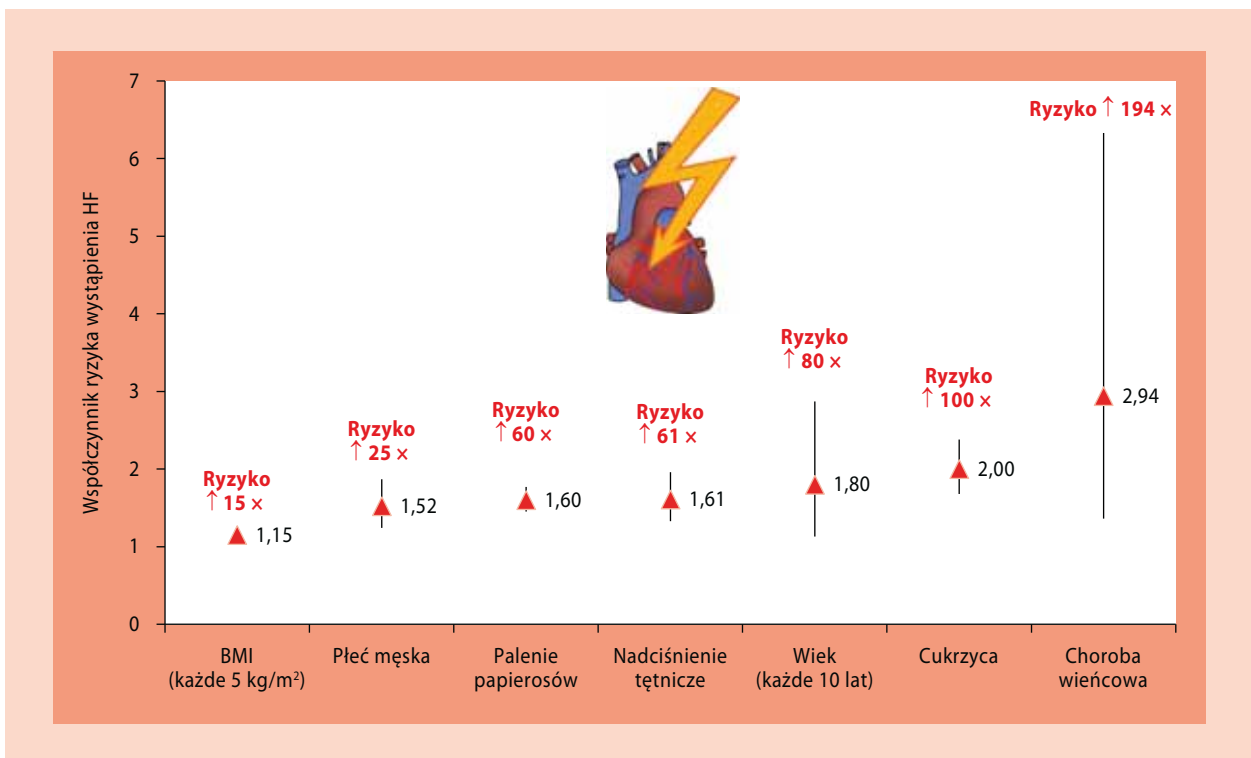
DLA KOGO JEST TRANSPLANTACJA SERCA?

Terapią z wyboru, szczególnie u chorych cierpiących z powodu obukomorowej schyłkowej HF, pozostaje jego przeszczepienie. Mimo ograniczeń wynikających z przewlekłej stosowanej immunosupresji, jakość życia chorych poddanych transplantacji serca zdecydowanie się poprawia. Średnia długość życia po przeszczepieniu wynosi około 12 lat, przy czym ponad 30% chorych żyje ponad 20 lat, a statystyki te ulegają stałej poprawie, zwłaszcza w ośrodkach z mocno rozwiniętym programem transplantacyjnym, w których wykonuje się dużo przeszczepień [8]. Niestety, przeszczepienie serca było, jest i pozostanie mocno ograniczone dostępnością narządów, a przeżycie odległe zależy głównie od powikłań immunologicznych, metabolicznych i onkologicznych wynikających z leczenia immunosupresyjnego [9]. Według polskich danych (Poltransplant) z końcem 2022 roku na przeszczepienie serca oczekiwało w kraju 381 osób, natomiast w całym 2022 roku przeprowadzono 173 zabiegi, włącznie z przeszczepieniami u dzieci [10]. Potrzeby są zatem 2-krotnie większe od rzeczywistych możliwości.

W aktualnych wytycznych postępowania przygotowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) mocno wskazuje się na to, że transplantacja serca powinna być rozważona jako leczenie pierwszego wyboru u chorych z krańcową HF, u których nie ma przeciwwskazań do tego typu



Rycina 1. Przeżywalność chorych z niewydolnością serca (HF, *heart failure*) (opracowano na podstawie [5])



Rycina 2. Czynniki ryzyka wystąpienia niewydolności serca (HF, *heart failure*) (opracowano na podstawie [6]); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 1. Przeciwwskazania do przeszczepienia serca (opracowano na podstawie [11])

Czynne zakażenie*

Ciężka choroba tętnic obwodowych lub choroba naczyniowo-mózgowa

Oporne na farmakoterapię nadciśnienie płucne (należy rozważyć LVAD, w celu odwrócenia zwiększonego płucnego oporu naczyniowego, a następnie ponowną ocenę możliwości kandydowania)

Nowotwór złośliwy związany ze złym rokowaniem (u każdego chorego konieczna jest współpraca z onkologami w celu oceny ryzyka progresji lub nawrotu nowotworu, które wzrasta w trakcie immunosupresji)

Nieodwracalna dysfunkcja wątroby (marskość) lub nerek (np. GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Można rozważyć jednoczesne przeszczepienie serca i wątroby lub serca i nerki

Choroba układowa z zajęciem wielu narządów

Inna poważna choroba współistniejąca związana ze złym rokowaniem

BMI przed przeszczepieniem > 35 kg/m² (zaleca się zmniejszenie masy ciała w celu osiągnięcia BMI < 35 kg/m²)

Obecne nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych

Niestabilność psychiczna, która może uniemożliwić odpowiednią obserwację i intensywne leczenie po przeszczepieniu serca

Niewystarczające wsparcie społeczne, niepozwalające uzyskać odpowiedniego poziomu współpracy podczas leczenia w warunkach ambulatoryjnych

*Czynne zakażenie jest względnym przeciwwskazaniem do przeszczepienia, choć w niektórych przypadkach zakażenia systemem długotrwałego wspomagania lewej komory (LVAD, *left ventricular assist device*) może w rzeczywistości być do niego wskazaniem; GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

leczenia [11]. Przeciwwskazania, wyszczególnione w tabeli 1, w kilku przypadkach wymagają komentarza.

Pierwsze przeciwwskazanie to „czynna infekcja”, ponieważ nie dotyczy przypadków zainfekowania serca lub/i jego struktur, lub/i urządzeń do niego wprowadzonych. Sytuacja, w której infekcyjne zapalenie wsierdza jest, według zespołu ekspertów, niemożliwe do wyleczenia farmakologicznie lub/i chirurgicznie lub obciążone bardzo wysokim ryzykiem powikłań, w tym zgonu, przeszczepienie serca pozostaje jedynym możliwym ratunkiem dla chorego. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku infekcji linii zasilającej urządzenia wspomagające komory serca (lewą komorę [LVAD *left ventricular assist device*], prawą komorę [RVAD, *right ventricular assist device*] czy, rzadziej, obie komory [BIVAD *biventricular assist device*]), które mimo leczenia postępują, zagrażając progresją infekcji wewnątrzsercowo. Należy o tym pamiętać, bo odczytane pochopnie przeciwwskazanie z tabeli 1 może wyeliminować chorych, dla których przeszczepienie serca będzie stanowiło ostatnią nadzieję i ratunek. Drugie, w opinii autorów względne, przeciwwskazanie do przeszczepienia serca stanowi otyłość ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) ponad 35 kg/m². Prawdą jest, że BMI przekraczający 30 kg/m² u biorcy przeszczepu wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań pooperacyjnych, w tym zgonu (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,29), ale problemem tych chorych jest nie tylko waga *per se*, a zdecydowanie mniejsza dostępność dawców o wadze powyżej 100 kg. Nie oznacza to jednak, że na podstawie prostego wyliczenia BMI powinno się

zdyskwalifikować chorego, który cierpi nie tylko z powodu HF, ale także patologicznej otyłości. U tych chorych większość, o ile nie wszystkie, strategie prowadzące do zmniejszenia masy ciała zawodzą, bo po pierwsze chory nie jest w stanie wykonać większego wysiłku fizycznego ze względu na HF, a po drugie interwencja żywieniowa wymaga czasu. Należy rozważyć leczenie bariatryczne, szczególnie w ośrodkach z doświadczonym personelem, ponieważ znieczulenie i wykonanie zabiegu opaskowania lub *roux-en-Y* u chorego z końcową HF jest wymagające i obciążone wyższym odsetkiem powikłań [12].

Kolejne przeciwwskazanie, które według doświadczenia współautora artykułu było niezwykle trudne do oceny, szczególnie w populacji polskiej, to nadużywanie alkoholu, rzadziej — nadużywanie substancji psychoaktywnych. Zgodnie z definicją Komitetu Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1969 roku, uzależnienie to stan psychiczny, a niekiedy także fizyczny, wynikający z interakcji między organizmem a środkiem uzależniającym, charakteryzujący się zmianą zachowania oraz innymi reakcjami, do których należy konieczność zażywania tego środka, w sposób ciągły lub okresowy, w celu doznania jego wpływu na psychikę, a niekiedy także po to, aby uniknąć przykrych objawów wynikających z jego braku [13]. W ostatnio opublikowanym raporcie Państwowej Agencji Rozwiązywania Problemów Alkoholowych (PARPA) szacuje się, że w polskiej populacji uzależnionych lub nadużywających alkohol jest nieco ponad 2 mln osób, czyli blisko 6% populacji [14]. Jeśli przyjmie się, że licz-

ba chorych z HF wynosi 1,24 mln, to łatwo obliczyć, że w tej populacji ponad 74 tys. osób w różnym stopniu nadużywa alkoholu. W praktyce przyjmuje się okres 6-miesięcznej abstynencji za zalecenie nałogu — to warunek dopuszczający do przeszczepienia serca w przypadku jego krańcowej niewydolności. Należy jednak pamiętać, że o zaleceniu nałogu można mówić wtedy, gdy chory wyposaży swoją psychikę w pozytywne narzędzie radzenia sobie z cierpieniem czy nieprzychylnościami losu, a zabieg przeszczepienia i związane z tym niepewna przyszłość i problemy związane z życiem po przeszczepieniu nie sprzyjają rekonwalescencji czy utrzymaniu abstynencji. Poza tym wielu chorych oczekujących na zabieg przeszczepienia z racji skrajnej HF jest hospitalizowanych przez długi czas, nieraz przekraczający wymagany półroczny okres abstynencji. W jednym z większych zebranych materiałów ośrodka transplantacyjnego w kraju wykazano, że aż 56% biorców serca częściej niż okazjonalnie sięgało po alkohol przed transplantacją. Po przeszczepieniu serca, mimo zakazu, spożywanie alkoholu deklarowało 18% badanych [15].

WCZESNE I ODLEGŁE WYNIKI LECZENIA TRANSPLANTACJĄ SERCA

Wyniki odległe po przeszczepieniu serca są dobre, szczególnie jeśli zestawia się je z dostępnym dziś schematem leczenia farmakologicznego. Według danych Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ISHLT, *International Society for Heart and Lung Transplantation*), obejmujących wyniki wszystkich raportujących ośrodków transplantacyjnych na świecie, 84,5% chorych po przeszczepieniu serca przeżywa rok, 72,5% — 5 lat, a 10-letnie przeżycie odnotowuje się u ponad 60% chorych [16]. Ośrodki o uznanym dorobku i doświadczeniu, specjalizujące się w leczeniu chorych z ciężką HF i w których wykonuje się więcej niż 50 zabiegów rocznie, wskazują na lepsze wyniki przeżycia zarówno rocznego, jak i 5- i 10-letniego, wynoszące odpowiednio 95%, 85% i 75%, a 20-letnie — u ponad 55% chorych [17]. W Polsce, która zaczęła raportować dane do ISHLT dopiero w roku 2022, średnia śmiertelność wczesna — wewnątrzszpitalna wynosi nieznacznie ponad 10% i pozostaje raczej stała w ostatnich latach [18].

Większość chorych poddawanych dziś zabiegowi przeszczepienia, także w Polsce, to pacjenci skrajnie niewydolni krążeniowo, najczęściej wspomagani farmakologicznie (klasa 3 wg skali *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* [INTERMACS],

Tabela 2. Klasyfikacja niewydolności serca według Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) (źródło [19])

Klasa wg INTERMACS	Opis stanu chorego
1	Wstrząs kardiogeny
2	Szybkie pogarszanie stanu chorego
3	Stabilność hemodynamiczna, ale zależność od leków inotropowo dodatnich
4	Nawracające objawy w spoczynku z częstymi hospitalizacjami
5	Brak tolerancji jakiegokolwiek wysiłku
6	Znaczne ograniczenie tolerancji wysiłku
7	Zaawansowana III klasa wg NYHA

NYHA (*New York Heart Association*) — Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

tab. 2 [19]) lub/i mechanicznym, czasowym systemem wspomagania krążenia (ECMO, *extra corporeal membrane oxygenation*), kontrapulsacją wewnątrzaoortalną (IABP, *intra-aortic balloon pump*), przeszskórnie lub chirurgicznie implantowaną pompą wewnątrzaoortalną (Impella®), LVAD, po wcześniejszym leczeniu kardiologicznym lub kardiochirurgicznym, z wielochorobowością i wcześniejszą immunizacją, u których ryzyko operacyjne jest zdecydowanie wyższe niż u chorych kwalifikowanych i operowanych w trybie elektywnym. Przyczynami niepowodzenia jest najczęściej infekcja lub pierwotna niewydolność przeszczepionego serca, rzadziej proces ostrego odrzucania humoralnego.

Przeżycie odległe jest determinowane przez wiele czynników, z których najważniejszymi są: proces przewlekłego i ostrego odrzucania, nowotwory, niewydolność nerek i infekcje. Waskulopatia tętnic wieńcowych przeszczepionego serca (CAV, *coronary artery vasculopathy*) to złożony etiologicznie proces przewlekłego odrzucania allograftu, w którym tętnice wieńcowe ulegają zwłóknieniu prowadzącemu do ich niedrożności [9]. Początki CAV można zaobserwować w obrazie angiograficznym przeszczepionego serca już w 3.–5. roku po zabiegu, a 10 lat po transplantacji problem ten dotyka już ponad 50% chorych [16]. Niestety, brakuje dziś celowanego i skutecznego leczenia farmakologicznego, a techniki przeszskórne (PCI, *percutaneous coronary intervention*), choć skuteczne, są w wielu przypadkach mniej zasadne ze względu na koncentryczny i rozlany charakter zmian, zdecydowanie inny od zmian miażdżycowych [9].

Tabela 3. Zalecenia *International Society for Heart and Lung Transplantation* z 2022 roku dotyczące postępowania u chorych po przeszczepieniu serca (źródło [21])

Zalecenie	Klasa	Poziom
U dorosłych stosowanie statyn po przeszczepieniu serca zaleca się niezależnie od stężenia cholesterolu. Ze względu na interakcje farmakologiczne z lekami immunosupresyjnymi i ryzyko toksyczności dawki statyn powinny być ogólnie mniejsze niż zalecane w przypadku hiperlipidemii	I	A
Rutynowe stosowanie statyn zaleca się wszystkim dzieciom po przeszczepieniach w wieku > 10 lat oraz młodszym chorym z objawami hiperlipidemii, CAV lub po retransplantacji. Ze względu na interakcje farmakologiczne z lekami immunosupresyjnymi i ryzyko toksyczności dawki statyn powinny być ogólnie mniejsze niż zalecane w przypadku hiperlipidemii	IIa	C
Inhibitory PCSK9 i ezetimib można rozważyć jako uzupełnienie terapii statyną u chorych po przeszczepieniu serca z niekontrolowaną hiperlipidemią lub jako terapię podstawową u osób z nietolerancją statyn. (Uwaga: doświadczenia w pediatrii są ograniczone do pacjentów w wieku ≥ 12 lat w przypadku PCSK9 i ≥ 10 lat w przypadku ezetimibu)	IIb	B
U wszystkich chorych otrzymujących statyny należy monitorować aktywność kinazy kreatyniny i enzymów wątrobowych	IIa	C

CAV (*chronic allograft vasculopathy*) — przewlekła waskulopatia przeszczepionego serca; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) — proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny typu 9

Kolejnym problemem, z którym nierzadko musi się zmierzyć chory po przeszczepieniu, jest zwiększona zapadalność na nowotwory, w szczególności nowotwory skóry. Dane wskazują, że problem dotyczy około 15% chorych 5 lat i 35% chorych 10 lat po przeszczepieniu serca [9, 16]. Doświadczenie wybranych ośrodków europejskich, w których kompleksowo prowadzi się opiekę nad chorymi po przeszczepieniu, wskazuje na skuteczność badań przesiewowych i skrupulatnej obserwacji. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu i wdrożeniu leczenia można istotnie wydłużyć przeżycie odległe.

STATYNY U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU SERCA

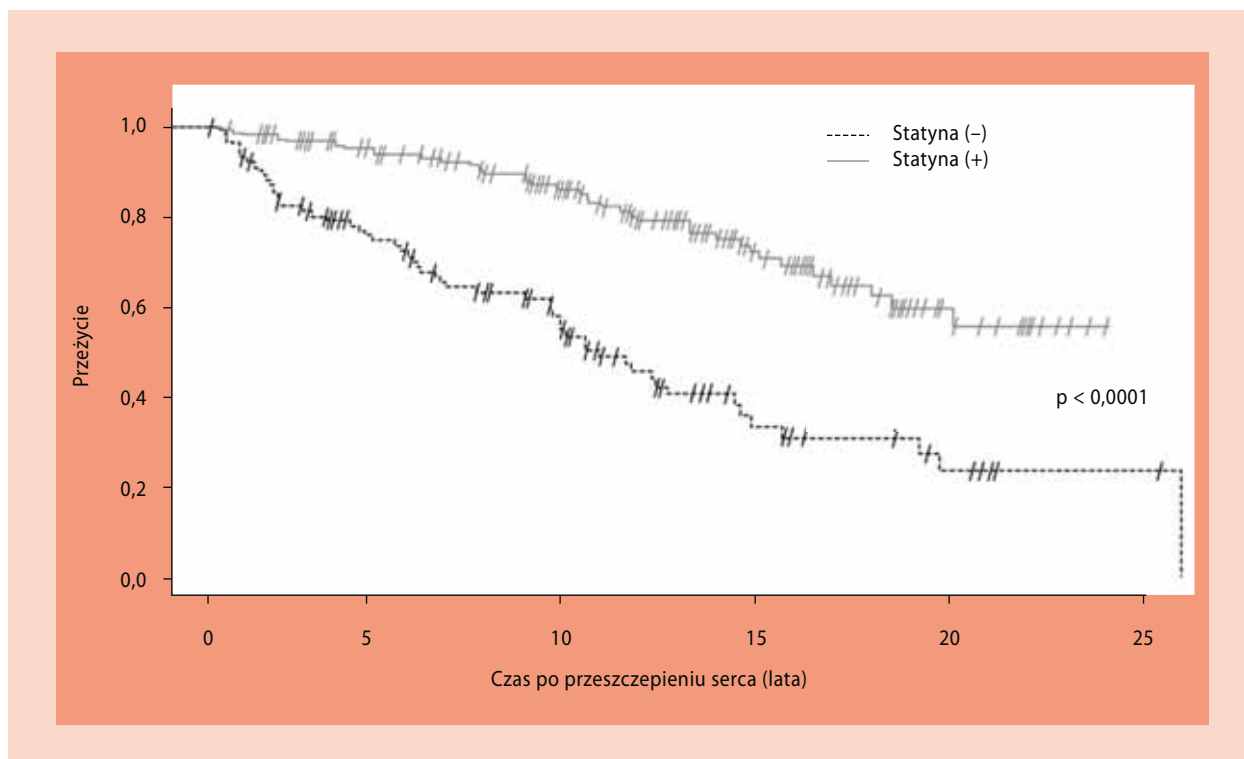
Opisane uprzednio częste powikłania (CAV, nowotwory, odrzucanie) u chorych po przeszczepieniu serca skłaniają do postawienia pytania, w jaki sposób można ryzyko ich wystąpienia obniżyć. Statyny w porównaniu z innymi lekami oceniano w wielu badaniach klinicznych z udziałem chorych po przeszczepieniu serca, wykazując, że wyraźnie poprawiają rokowanie tych chorych [9]. Leki te są „złotym standardem” leczenia hipolipemizującego i przedłużają życie, zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej [20]. Statyny zajmują także szczególną, choć niedocenianą, pozycję u chorych po przeszczepieniu serca [9]. W tabeli 3 przedstawiono wytyczne *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) z 2022 roku dotyczące stosowania statyn w tej populacji [21].

W wytycznych ISHLT z 2022 roku jasno wskazano, że stosowanie statyn jest podstawą postępowania u chorych po przeszczepieniu serca [21], a ich umiejscowienie w I klasie zaleceń należy interpretować jako równoznacz-

ne z obowiązkiem podania leku z tej grupy choremu po przeszczepieniu serca.

Tak silna pozycja statyn u chorych po przeszczepieniu serca wynika z ich korzystnego wpływu na rokowanie w tej grupie chorych. W metaanalizie przeprowadzonej przez Vallakati i wsp. [22], obejmującej chorych po przeszczepieniu serca, wykazano, że stosowanie statyn w istotnie obniżało ryzyko wystąpienia: CAV (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 0,33; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,16–0,68), nowotworów (OR = 0,30; 95% CI: 0,15–0,63) oraz ostrego odrzucania przeszczepionego narządu (OR = 0,37; 95% CI: 0,21–0,65). Zbieżnych obserwacji dostarczyła metaanaliza przeprowadzona przez Sousa i wsp. [23], w której stwierdzono, że stosowanie statyn (*vs.* niestosowanie tych leków) po przeszczepieniu serca wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia CAV (OR = 0,48; 95% CI: 0,30–0,76), nowotworów (OR = 0,36; 95% CI: 0,20–0,67) oraz ostrego odrzucania (OR = 0,18; 95% CI: 0,06–0,52). Wszystko to przekłada się na wydłużenie życia chorych po przeszczepieniu serca. Dowodzą tego wyniki badania Fröhlich i wsp. [24], obejmującego 255 chorych po przeszczepieniu serca, których obserwowano przez wiele lat (ryc. 3).

We wspomnianych wcześniej metaanalizach przeprowadzonych przez Vallakati i wsp. [22] oraz Sousa i wsp. [23] jednoznacznie dowiedziono, że stosowanie statyn obniża ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych po przeszczepieniu serca (odpowiednio OR = 0,26; 95% CI: 0,20–0,35 oraz OR = 0,33; 95% CI: 0,20–0,53). Istotną rolę odgrywa również intensywność terapii statynami i przestrzeganie zaleceń lekarskich. W badaniu Golbus i wsp. [25] obejmującym 346 osób po przeszczepieniu ser-



Rycina 3. Wpływ stosowania statyn na przeżycie chorych po przeszczepieniu serca (zmodyfikowano na podstawie [24])

ca stwierdzono, że intensywna terapia statynami (atorwastatyna, rosuwastatyna) przedłużała życie tych chorych (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,659; 95% CI: 0,479–0,905) [25]. W badaniu Li i wsp. [26], obejmującym 626 chorych po przeszczepieniu serca, stwierdzono, że dokładniejsze przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania statyn istotnie, bo o 68%, obniżało ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,32; 95% CI: 0,13–0,77).

Warto także wspomnieć, że stosowanie statyn u chorych po przeszczepieniu serca nie zwiększało ryzyka wystąpienia miopatii (OR = 1,70; 95% CI: 0,68–4,24) [22].

Mimo wielu korzyści, jakie chorzy po przeszczepieniu serca mogą osiągnąć ze stosowania silnych statyn, badania wskazują, że w praktyce większość z nich, o ile stosuje statyny, o tyle są to preparaty o małej do umiarkowanej intensywności. W badaniu Golbus i wsp. [25], obejmującym 346 osób po przeszczepieniu serca stwierdzono, że 5 lat po zabiegu u 42,8% stosowano statyny o niskiej intensywności, 40% stosowało statyny o umiarkowanej–dużej intensywności, a 5,6% stosowało statyny o dużej intensywności. Blisko 12% nie stosowało statyn [25]. Mniej optymistycznych wyników dostarczyło badanie Li i wsp. [26], obejmujące 626 chorych po przeszczepieniu serca. Stwierdzono w nim, że 340 (54%) chorych ściśle przestrzegało zaleceń dotyczących stosowania statyn,

a 50 (8%) w ogóle ich nie przyjmowało. Chorzy byli mniej skłonni do ścisłego przestrzegania zaleceń, jeśli ich wiek wynosił 18–34 lat (OR = 0,38; 95% CI: 0,17–0,86), a bardziej do ścisłego przestrzegania zaleceń, jeśli stosowali się do immunosupresji (OR = 2,22; 95% CI: 1,32–3,71) lub wcześniej rozpoznano u nich CAD (OR = 1,79; 95% CI: 1,02–3,17) [26].

Podsumowując, u chorych po przeszczepieniu serca zaleca się stosowanie statyn. Leki te istotnie poprawiają rokowanie chorych po przeszczepieniu serca, co wynika z obniżenia ryzyka wystąpienia CAV, nowotworów oraz procesów ostrego odrzucania narządu.

MECHANICZNE WSPOMAGANIE KRĄŻENIA JAKO ALTERNATYWA LUB POMOST DO PRZESZCZEPIENIA SERCA

Szlak decyzyjny prowadzący do przeszczepienia lub mechanicznego wspomaganie krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*) prawie nigdy nie jest prosty i jednoznaczny. Warto jednak zauważyć, że MCS, a w szczególności LVAD, w ostatnich wytycznych przesunięto na drugi plan, dając pierwszeństwo transplantacji serca, która, niezależnie od ograniczeń, niezmiennie oferuje najlepsze wyniki odległe.

Wybór metody wspomaganie — średnio- czy długoterminowego, rodzaju wsparcia i jego zakresu zależy

przede wszystkim od stanu chorego w momencie podejmowanej decyzji oraz planu leczenia docelowego. Dla części chorych MCS będzie terapią pomostową do transplantacji (BTT, *bridge to transplantation*) lub do kandydowania do przeszczepienia (BTC, *bridge to candidacy*), dla innych — terapią tymczasową do oczekiwanej regeneracji serca (BTR, *bridge to recovery*). Dla chorych z przeciwwskazaniami do przeszczepienia serca MCS stanowi terapię docelową (DT, *destination therapy*), a dla chorych z ostrą niewydolnością krążenia powikłaną nagłym zatrzymaniem krążenia i niepewnym rokowaniem — pomostem do dalszych decyzji (*bridge to decision*).

Strategie, a może bardziej urządzenia, które dziś się wykorzystuje w procesie wspomagania, zmieniają się i rozwijają niezwykle dynamicznie. Dominujący, także ze względu na swoją cenę, system IABP dość szybko ustępuje obwodowemu układowi ECMO lub — jeszcze lepiej — przeszskórnie lub chirurgicznie implantowanej pompie wewnątrzaoortalnej (Impella®). Problemem pozostają koszty, nieraz bardzo wysokie, które powodują gwałtownie rosnącą polaryzację jakości (i efektywności) oferowanych świadczeń.

Dane europejskie (rejestr EUROMACS), oparte na populacji obejmującej 4486 chorych operowanych w ponad 70 ośrodkach, wskazują, że w latach 2017–2020 MCS zastosowano w strategii BTT u 43,2% chorych, u 29,9% jako BTC, a u 21,4% — jako DT [27]. Z kolei rejestr amerykański (INTERMACS) ukazuje zupełnie odmienny obraz — w roku 2017 w nieco ponad 50% przypadków MCS stanowiło DT, a w roku 2021 odsetek ten wzrósł do ponad 80% [28]. Taka różnica wskazań i zastosowań wynika z kilku powodów: rosnącej liczby biorców starszych i skrajnie otyłych, zmiany systemu alokacji dawców, pobierania narządów od dawców po zatrzymaniu krążenia i wykorzystania urządzeń do ciągłej perfuzji narządu. Rekordowo wysokie liczby wykonanych transplantacji serca w Stanach Zjednoczonych w ostatnich latach i poprawa wyników leczenia wyraźnie przesunęły wskazania do docelowej terapii MCS do mocno zdefiniowanej grupy chorych.

HeartMate3™ (Abbott Inc, HM3) jest dziś jedynym na rynku urządzeniem przeznaczonym do długoterminowego wspomagania krążenia. To pompy o wysokiej sprawności, w których wirnik obraca się w polu elektromagnetycznym z prędkością 3500–5500 obrotów/min, zapewniając do 10 l ciągłego przepływu krwi. Urządzenie implantuje się w koniuszek lewej komory (napływ), prowadząc kaniulę wypływową wzdłuż przepony i prawej jamy opłucnowej, by następnie zespolić ją z aortą

wstępującą (wypływ). Przewód zasilający pompę (jedeny element wyprowadzony poza ciało chorego) przeprowadza się przez powłoki brzuszne w okolicę podżebrą, lewą lub prawą (w zależności od preferencji chorego), i łączy z baterią zewnętrzną.

Jeszcze pod koniec ubiegłego dziesięciolecia sporo nadziei wiązano z HM3 jako urządzeniem, które dzięki nowszej technologii pozwoli osiągnąć wyniki przeżycia porównywalne z tymi po transplantacji serca. Dane roczne i 2-letnie rzeczywiście napawały optymizmem, a niewielka liczba powikłań neurologicznych była lepsza niż w poprzednich generacjach MCS. Niestety, 5-letnie obserwacje zaskoczyły — wskazały na wyższość technologii HM3 nad poprzednią generacją pomp, ale wskazały, że jedynie niewiele ponad 50% chorych było wciąż wspomaganych urządzeniem po tym czasie obserwacji, a przeżycie było zdecydowanie gorsze od 2. roku po implantacji. Problemem pozostawały nawroty infekcji linii zasilającej urządzenie (5–40% chorych), które może przebiegać łagodnie lub skrajnie ciężko, wymagając wymiany całego urządzenia lub być wskazaniem do pilnego usunięcia pompy i przeszczepienia serca [29]. Kolejnymi problemami chorych wspomaganych LVAD są incydenty krwawienia z przewodu pokarmowego lub do ośrodkowego układu nerwowego. Ich przyczyną jest bez wątpienia przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie (antagoniści witaminy K) i przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy), ale także zmiany morfologii naczyń włosowatych wynikające ze zmiany przepływu krwi na ciągły. Próby prowadzenia HM3 u chorych przyjmujących wyłączenie leki przeciwplatek powiodły się, ale tylko w wyselekcjonowanej grupie chorych [30].

Należy więc pamiętać, że HM3 jako długoterminowe MCS należy rozważyć u chorych z zaawansowaną HF, którzy mimo optymalnej farmakoterapii nie kwalifikują się do przeszczepienia serca (np. z powodu nadciśnienia płucnego) lub innego leczenia chirurgicznego, lub przeszskórnego i u których nie występuje ciężka dysfunkcja prawej komory (klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych A) [11]. W praktyce klinicznej to właśnie dysfunkcja prawej komory jest najczęstszym powodem dyskwalifikacji chorego z tego rodzaju leczenia. Trzeba jednocześnie wspomnieć, że warunek konieczny do przeprowadzenia zabiegu stanowi pozytywne zakończenie szkolenia z obsługi urządzenia — nie tylko przez chorego, ale i przez jego rodzinę. Brak wsparcia socjalnego/ społecznego w tym przypadku jest jednym z najważniejszych przeciwwskazań do LVAD.

W przypadku nieodwracalnej niewydolności obukomorowej, w sytuacji gdy LVAD jest niewskazany, ceną alternatywą dla transplantacji pozostaje całkowicie sztuczne serce (TAH, *total artificial heart*). Obecnie są dostępne dwa całkowicie wszczepialne urządzenia: *SynCardia Temporary Total Artificial Heart* (TAH-T) i Aeson® (Carmat). Choć podobne w założeniu, oba urządzenia dzielą lata technologicznych osiągnięć. *SynCardia* TAH-T jest urządzeniem starszego typu, w którym dwie komory napędza siła skompresowanego powietrza. Już z nazwy wynika strategia jego zastosowania — wyłącznie jako pomostu do transplantacji. Aeson® to nowe urządzenie, które rejestrację w Unii Europejskiej otrzymało w 2020 roku, a w Stanach Zjednoczonych rok później. Płoczącosszącą pracę obu komór zapewnia niewielki mechaniczny wózek, który, przemieszczając się wewnątrz urządzenia, przesuwając mieszaninę oleju znajdującą się po drugiej stronie membrany. Z ciała chorego, podobnie jak w przypadku HM3, zostaje wyprowadzony jedynie przewód zasilający, natomiast w przypadku *SynCardia* TAH-T są to dwa większe dreny powietrzne do kompresora. Na dziś Aeson® ma jedynie rejestrację czasową do 180 dni, a wskazaniem jest skrajna HF u chorego o profilu INTERMACS 4 do 1 (tab. 2), którego już zakwalifikowano do przeszczepienia serca. Roczne przeżycie z wszczepionym TAH-T wynosi, zależnie od leczonej populacji, 55–71%. Skuteczność pomostowania do transplantacji jest wysoka, bo przekracza 90%, a roczne przeżycie chorych, którym wszczepiono TAH-T w ramach pomostowania do przeszczepienia serca, wynosi obecnie 77%.

PERSPEKTYWY, CZYLI CO NA HORYZONCIE

Niezmiennym ograniczeniem dla rozwoju medycyny transplantacyjnej pozostanie niedobór narządów. Ta rosnąca dysproporcja między zapotrzebowaniem a dostępnością — dawstwem, była, jest i będzie elementem z jednej strony hamującym liczbę wykonanych zabiegów, ale z drugiej w warunkującym postęp. Mechaniczne wspomaganie krążenia, choć już niezwykle dobre technicznie, wciąż nie może się równać z długością życia zapewnioną przez ludzkie serce. Pompa HM3 dowiodła swojej skuteczności, poprawiając jakość życia i wydłużając je ciężko chorym pacjentom, u których istniały przeciwwskazania do przeszczepienia, jednak urządzenie to nie jest wolne od wad i ograniczeń. Są projektowane pompy całkowicie wszczepialne, pozabawione najsłabszego dziś ogniwa — kabla zasilającego. Technologia ładowania kinetycznego lub indukcyjnego sprawi, że zniknie konieczność zasilania zewnętrznego.

Dawstwo narządów także mocno się zmienia. W wielu krajach Europy z sukcesem wykorzystuje się serca dawców starszych (50–60 lat), pod warunkiem braku zmian w tętnicach wieńcowych i braku wad strukturalnych serca, przy zachowanej prawidłowej kurczliwości obu komór. W Stanach Zjednoczonych, ale i w Europie, silnie rozwija się dawstwo po zatrzymaniu krążenia, które w Polsce jest dziś prawnie zakazane. Nowe sposoby prezerwacji serca, takie jak na przykład pojemniki z ciągłym przepływem perfuzatu pozwalające na odległy transport bijącego serca, pozwalają wykorzystać organy z miejsc oddalonych od miejsca biorycy o wiele kilometrów.

Interesującym pomysłem jest wykorzystanie bezzałogowych statków powietrznych (dronów) do transportu organów. Pionierski lot, z pobraną od zmarłego dawcy nerką, odbył się w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku. Takie rozwiązanie pozwoli skrócić czas transportu, ale przede wszystkim — obniżyć jego koszty.

KSENOTRANSPLANTACJA SERCA

Od wielu lat liczne emocje budzi ksenotransplantacja serca, czyli jego przeszczepienie od innego gatunku (np. świni, pawiana). W 2022 roku w Stanach Zjednoczonych na Uniwersytecie w Maryland dokonano próby ksenotransplantacji serca pochodzącego od genetycznie zmodyfikowanej świni. Biorcą ksenotransplantatu był 57-letni mężczyzna bez innych opcji terapeutycznych. U świni dokonano modyfikacji 10 genów, a biorca ksenotransplantatu zmarł 2 miesiące po zabiegu [31].

Do najważniejszych przyczyn niepowodzeń ksenotransplantacji serca należą: 1) bariery immunologiczne i techniczne, obejmujące nadostre odrzucanie, ostre odrzucanie naczyń, ostre odrzucanie komórkowe, stosowanie leków immunosupresyjnych, aktywacja układu dopełniacza, zaburzenia krzepnięcia, zaburzenie czynności ksenograftu oraz uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne; 2) infekcje, obejmujące endogenne retrowirusy świńskie (PERV, *porcine endogenous retroviren*), świński cytomegalowirus (pCVM, *porcine cytomegalovirus*), świński limfotropowy wirus herpes (PLHVs, *porcine lymphotropic herpesvirus*), oraz wirus zapalenia wątroby typu E (HEV, *hepatitis E virus*); 3) bariery fizjologiczne, obejmujące przerost ksenograftu, odmienną hemodynamikę i fizjologię mięśnia sercowego świni oraz 4) problemy natury etycznej, społecznej i organizacyjnej, obejmujące między innymi regulacje prawne, prawa zwierząt, świadomość i akceptację społeczną oraz system opieki nad chorymi po ksenoprzeszczepieniu serca [32].

Tabela 4. Historia ksenotransplantacji serca (opracowano na podstawie [31, 32])

Rok	Autor	Dawca ksenograftu	Czas przeżycia
1964	Hardy i wsp.	Szympan	2 h
1968	Ross i wsp.	Świnia	4 min
1968	Ross i wsp.	Świnia	Zgon w trakcie zabiegu
1968	Cooley i wsp.	Owca	Zgon w trakcie zabiegu
1969	Marion i wsp.	Szympan	Zaraz po zabiegu
1977	Bernard i wsp.	Pawian	5 h
1977	Bernard i wsp.	Szympan	4 dni
1984	Bailey i wsp.	Pawian	20 dni
1992	Religa i wsp.	Świnia	< 24 h
1997	Baruah i wsp.	Świnia	< 24 h
2022	Griffith i wsp.	Genetycznie zmodyfikowana świnia	2 mies.

W badaniu Griffith i wsp. [31] u wspomnianego wyżej 57-letniego chorego dokonano ksenoprzeszczepienia serca po raz pierwszy od genetycznie zmodyfikowanej świni. Edycji poddano łącznie 10 genów. Do genomu świni wprowadzono (*knocked-in*) geny kodujące białka regulujące czynność układu dopełniacza — CD55 oraz CD46 — zaangażowane w inaktywowanie kompleksu atakującego błonę (MAC, *membrane attack complex*), białka regulujące stan zapalny — CD47 — wpływającego na czynność makrofagów oraz ludzką oksygenazę hemową 1 (hHO1, *human hemeoxygenase-1*) zmniejszającą stan zapalny i apoptozę, a także białka regulujące procesy krzepnięcia — ludzki śródbłonkowy receptor białka C (hEPCR, *human endothelial protein C receptor*) oraz ludzką trombomodulinę (hTBM, *human thrombomodulin*). Dokonano natomiast wyciszenia (*knocked-out*) następujących genów w genomie świni: α 1,3-galaktozylotransferazy (GGTA1), β 1,4-N-acetylogalaktozylotransferazy (β 4GalNT2) oraz hydroksylazy kwasu cytydymonofosfo-N-acetylonuraminowego (CMAH) biorących udział w tworzeniu silnie immunogennych ksenoantygenów odpowiedzialnych za nadostre i ostre humoralne odrzucanie ksenograftu oraz receptora hormonu wzrostu biorącego udział w przeroście ksenograftu [31, 32]. Zastosowana modyfikacja genetyczna przyniosła pewien efekt, ponieważ w porównaniu z poprzednimi próbami ksenoprzeszczepienia serca żywotność ksenograftu znacznie się wydłużyła (tab. 4.) [31, 32].

Pojawia się pytanie, czy ksenotransplantacja genetycznie zmodyfikowanego serca okazała się sukcesem czy porażką. Przyczyną zgonu chorego była niewydolność ksenograftu, która najprawdopodobniej wynikała

z infekcji pCMV. Inne przyczyny niewydolności ksenograftu obejmują zły stan chorego przed przeszczepieniem (uszkodzenie ksenograftu przez burzę cytokinową powstałą w przebiegu sepsy), cytotoksyczność zastosowanych dożylnie immunoglobulin oraz odrębna forma odrzucania ksenograftu obejmująca niezidentyfikowane, jak dotąd, szlaki układu dopełniacza [32, 33]. Nie ulega wątpliwości, że modyfikacja genetyczna świni jest pewnym sukcesem i przyczyniła się do znacznego postępu w ksenotransplantacji serca. Warto wspomnieć, że istnieje możliwość usunięcia zintegrowanych z genomem świni wirusów PERV metodą CRISPR-Cas-9 [34].

Podsumowując, zastosowanie modyfikowanej genetycznie świni jako dawcy serca istotnie wydłużyło życie chorego. Niemniej nadal liczne bariery sprawiają, że ksenotransplantacja serca jest metodą o nikłym znaczeniu klinicznym w najbliższej przyszłości. Wydaje się, że większe znaczenie, ze względu na możliwość eksplantacji i powrotu do terapii nerkozastępczej, może mieć w przyszłości ksenotransplantacja nerek (najdłuższe przeżycie — 275 dni, nerka od szympana) [35, 36].

SZCZEGÓLNI WAŻNE DLA LEKARZA POZ

Celem transplantacji serca jest przywrócenie nie tylko pełnej wydolności hemodynamicznej układu krążenia chorego, ale także (a może przede wszystkim?) jakości i radości życia porównywalnych z okresem poprzedzającym początki choroby serca. W większości przypadków taka przemiana — niemal powrót do czasu zdrowia — zachodzi. Trzeba jednak pamiętać, że chory po transplantacji serca rozpoczyna zupełnie inny okres swojego życia, związany z wieloma wcześniej nieznanymi ograniczenia-

mi i zagrożeniami. Od szybkiej i trafnej reakcji, zarówno chorego, jak i lekarzy prowadzących, będzie zależeć nie tylko jakość, ale i długość życia z nowym narządem.

Jednymi z najbardziej powszechnych przypadłości u chorych po przeszczepieniu serca są nadciśnienie tętnicze i cukrzyca potransplantacyjna, która wraz z hipercholesterolemią stanowi powikłanie wynikające z działania leków immunosupresyjnych [9]. W dawkowaniu tychże, ustalonym na podstawie ich stężeń w surowicy krwi, należy uwzględnić liczne interakcje z innymi farmaketykami, także z lekami przeciwnadciśnieniowymi i statynami [9]. Trzeba pamiętać, że okno terapeutyczne stosowanych współcześnie leków immunosupresyjnych jest stosunkowo wąskie, a przedawkowanie — równie groźne (i częstsze) niż niedoszacowanie dawki. Odrzucanie przeszczepionego serca, zarówno ostre, jak i przewlekłe, nie ma jednego wiodącego objawu. Czujność lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) powinien wzbudzić każdy objaw gorszej funkcji przeszczepionego serca — zarówno widoczne w badaniu echokardiograficznym, a jeśli badanie to nie jest dostępne — dyskretne objawy kliniczne nawrotu HF, jak i/lub arytmii pojawiającej się *de novo*.

Nie wolno zapominać o czujności onkologicznej i dokładnym badaniu wszelkich znamion barwnikowych skóry, szczególnie jeśli pojawiły się po transplantacji lub ich morfologia uległa zmianie. Trzeba również pamiętać o szczepieniach ochronnych, szczególnie w okresie zachorowań na grypę. Zdecydowanie wydłużają one życie chorych po transplantacji, zwłaszcza wtedy, gdy biorca to człowiek młody. Należy jedynie mieć na uwadze, że po zabiegu transplantacji nie zaleca się szczepionek żywych — atenuowanych.

Opieka nad chorym po transplantacji serca zawsze pozostanie pracą całego zespołu, nieraz złożonego z osób pracujących na co dzień w oddalonych od siebie ośrodkach. To od jakości i umiejętności współpracy lekarza POZ, specjalisty kardiologa i transplantologa oraz od czujności i wiedzy samego pacjenta będzie zależał wynik leczenia, czyli jakość i długość życia po przeszczepieniu serca.

PODSUMOWANIE

Niewydolność serca jest chorobą o znaczeniu cywilizacyjnym, która istotnie skraca życie. Transplantacja serca, głównie ze względu na bardzo dobre odległe wyniki leczenia, pozostaje terapią z wyboru dla chorych

cierpiących z powodu krańcowej HF. Mechaniczne wspomaganie krążenia, w szczególności pompy centryfugalne o przepływie ciągłym wspomagające lewą komorę serca, dzięki bardzo zaawansowanej technologii, pozwalają dziś uzyskać wyniki leczenia porównywalne z wynikami po przeszczepieniu serca w obserwacji nawet 5-letniej. Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę dawców narządów, różnice między strategią „pomostowania do transplantacji” a „leczeniem docelowym” coraz mocniej się zacierają, a tendencja ta będzie coraz silniejsza w przyszłości.

Stosowanie statyn zaleca się u chorych po przeszczepieniu serca. Leki te istotnie poprawiają rokowanie chorych po przeszczepieniu serca, co wynika z obniżenia ryzyka wystąpienia CAV, nowotworów oraz procesów ostrego odrzucania narządu.

Należy pamiętać, że głównym czynnikiem determinującym strategię postępowania u chorego z niewydolnym sercem jest przebieg choroby — stabilny, przebiegający z okresami dekomensacji, czy też objawiający się nagle i niespodziewanie. To czas, lub raczej jego brak, powinien w głównej mierze decydować o postępowaniu terapeutycznym i sięgnięciu po mechaniczne wspomaganie — lewo-, prawo- czy obukomorowe; średnio- czy długoterminowe.

Ksenotransplantacja serca, mimo istotnego postępu w ostatnim czasie, jest ograniczona wieloma barierami natury biologicznej i wymaga dalszych intensywnych badań eksperymentalnych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.


PIŚMIENNICTWO

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023; 118(17): 3272–3287, doi: [10.1093/cvr/cvac013](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013), indexed in Pubmed: [35150240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150240/).
2. Surma S, Filiipiak KJ. Niedoceniane terapie: koenzym Q10 w niewydolności serca. *Terapia.* 2021; 9(404): 82–87.
3. https://ptkardio.pl/resources/data/sections/245/niewydolnosc_podsumowanie_net.pdf. (March 31, 2023).
4. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J.* 2020; 5: 15–15, doi: [10.21037/amj.2020.03.03](https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03).
5. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(11): 1306–1325, doi: [10.1002/ejhf.1594](https://doi.org/10.1002/ejhf.1594), indexed in Pubmed: [31523902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523902/).
6. Yang H, Negishi K, Otahal P, et al. Clinical prediction of incident heart failure risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2015; 2(1): e000222, doi: [10.1136/openhrt-2014-000222](https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000222), indexed in Pubmed: [25893103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893103/).

7. Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiol Pol.* 2011; 69(1): 24–31, indexed in Pubmed: [21267960](#).
8. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant.* 2021; 40(10): 1060–1072, doi: [10.1016/j.healun.2021.07.021](#), indexed in Pubmed: [34446355](#).
9. Surma S, Zembala MO, Filipiak KJ. Statyny i dyslipidemia u chorych po przeszczepieniu serca — aktualne dane i postępowanie terapeutyczne. *Świat Med Farm.* 2023; 3(258): 16–26.
10. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2022.html#gsc.tab=0 (March 31, 2023).
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](#), indexed in Pubmed: [34447992](#).
12. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(21): e984–e98e1010, doi: [10.1161/CIR.0000000000000973](#), indexed in Pubmed: [33882682](#).
13. WHO expert committee on drug dependence. Sixteenth Report. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1969; 407: 1–28, indexed in Pubmed: [4975448](#).
14. <https://www.parpa.pl/index.php/33-analizy-badania-raporty> (March 31, 2023).
15. Marcinkowska U, Barańska-Kosakowska A, Jaworska I, et al. Elements of lifestyle of patients after heart transplantation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2012; 9(1): 126–135.
16. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report — 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(10): 996–1008, doi: [10.1016/j.healun.2014.08.003](#), indexed in Pubmed: [25242124](#).
17. Rodriguez Cetina Biefer H, Sündermann SH, Emmert MY, et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Ann Thorac Surg.* 2014; 97(2): 499–504, doi: [10.1016/j.athoracsur.2013.08.040](#), indexed in Pubmed: [24140213](#).
18. Raport Klubu Kardiologów Polskich 2022, 2021, 2020, 2019.
19. Alba AC, Rao V, Ivanov J, et al. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(8): 827–833, doi: [10.1016/j.healun.2009.04.033](#), indexed in Pubmed: [19632580](#).
20. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci.* 2023; 19(3): 559–564, doi: [10.5114/aoms/166256](#), indexed in Pubmed: [37313195](#).
21. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023; 42(5): e1–e141, doi: [10.1016/j.healun.2022.10.015](#), indexed in Pubmed: [37080658](#).
22. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME, et al. Impact of statin use after heart transplantation: a meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(10), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265](#), indexed in Pubmed: [27729391](#).
23. Sousa J, Lourenco C, Teixeira R, et al. How much is a statin in post-heart transplantation patients really worth: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(11): 974, doi: [10.1016/s0735-1097\(20\)31601-6](#).
24. Fröhlich GM, Rufibach K, Enseleit F, et al. Statins and the risk of cancer after heart transplantation. *Circulation.* 2012; 126(4): 440–447, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081059](#), indexed in Pubmed: [22761452](#).
25. Golbus JR, Adie S, Yosef M, et al. Statin intensity and risk for cardiovascular events after heart transplantation. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(5): 2074–2081, doi: [10.1002/ehf2.12784](#), indexed in Pubmed: [32578953](#).
26. Li K, Kalwani N, Sandhu A, et al. Statin adherence after heart transplantation: an outcomes analysis. *J. Am. Col. Cardiol.* 2021; 77(18): 569, doi: [10.1016/s0735-1097\(21\)01928-8](#).
27. de By TM, Mohacsi P, Gummert J, et al. EUROMACS members. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 47(5): 770–6; discussion 776, doi: [10.1093/ejcts/ezv096](#), indexed in Pubmed: [25820161](#).
28. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 Annual Report. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(3): 778–792, doi: [10.1016/j.athoracsur.2020.12.038](#), indexed in Pubmed: [33465365](#).
29. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *JAMA.* 2022; 328(12): 1233–1242, doi: [10.1001/jama.2022.16197](#), indexed in Pubmed: [36074476](#).
30. Netuka I, Ivák P, Tučanová Z, et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump—the MAGENTUM 1 study. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(5): 579–586, doi: [10.1016/j.healun.2018.03.002](#), indexed in Pubmed: [29655662](#).
31. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med.* 2022; 387(1): 35–44, doi: [10.1056/NEJMoa2201422](#), indexed in Pubmed: [35731912](#).
32. Boulet J, Cunningham JW, Mehra MR. Cardiac xenotransplantation: challenges, evolution, and advances. *JACC Basic Transl Sci.* 2022; 7(7): 716–729, doi: [10.1016/j.jacbts.2022.05.003](#), indexed in Pubmed: [35958689](#).
33. Lei T, Chen L, Wang K, et al. Genetic engineering of pigs for xenotransplantation to overcome immune rejection and physiological incompatibilities: The first clinical steps. *Front Immunol.* 2022; 13: 1031185, doi: [10.3389/fimmu.2022.1031185](#), indexed in Pubmed: [36561750](#).
34. Surma St, Więcek A, Adamczak M. Ksenotransplantacja nerki. In: Więcek A. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Vol. XIX. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 111–121.
35. Surma S, Adamczak M. Ksenotransplantacja nerki. *Forum Nefrol.* 2019; 12(2): 114–124.
36. Carrier AN, Verma A, Mohiuddin M, et al. Xenotransplantation: a new era. *Front Immunol.* 2022; 13: 900594, doi: [10.3389/fimmu.2022.900594](#), indexed in Pubmed: [35757701](#).

Miejsce lisinoprilu w nowoczesnej kardiologii

Lisinopril place in modern cardiology

Anna Szyndler¹, Piotr Dobrowolski² , Andrzej Januszewicz³, Artur Mamcarz⁴, Krzysztof Narkiewicz¹, Aleksander Prejbisz², Andrzej Tykarski⁵, Jacek Wolf¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁴III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Katedra Hipertensjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia dzielą wspólne czynniki ryzyka oraz sposoby farmakoterapii. Celem kardiologii jest ich skuteczne leczenie za pomocą leków o potwierdzonych skuteczności i bezpieczeństwie stosowania w celu ograniczenia ryzyka chorobowości i śmiertelności. Jednym z przedstawicieli grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny I, w odniesieniu do którego istnieją dowody skuteczności w szerokim wachlarzu wskazań, jest lisinopril. Badania z wykorzystaniem lisinoprilu dotyczyły szerokiej populacji pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym, obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, otyłych, starszych, chorych w ostrej fazie zawału serca, z przewlekłą niewydolnością serca, z cukrzycą, cukrzycową chorobą nerek oraz retinopatią cukrzycową. We wszystkich badaniach lisinopril wykazywał się skutecznością nie tylko w obniżaniu ciśnienia tętniczego, lecz także zmniejszał częstość występowania powikłań narządowych i charakteryzował się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 33–39

Słowa kluczowe: lisinopril, ACEI, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, nefropatia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases share common factors and pharmacotherapy measures. The goal of cardiology is their effective treatment with drugs of proven efficacy and safety, in order to reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Lisinopril is one of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, whose evidence of efficacy has been observed in a wide range of indications. Lisinopril has been studied in a wide spectrum of patient populations with arterial hypertension, high cardiovascular disease risk, obesity, elderly, in the acute phase of myocardial infarction, chronic heart failure, diabetes, diabetic kidney disease, and diabetic retinopathy. In all those studies, lisinopril was shown not only to help to lower blood pressure but also to positively affect target organ damage and present with a very good safety profile.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 33–39

Key words: lisinopril, ACEI, hypertension, coronary disease, nephropathy

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk

e-mail: anna.szyndler@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią od wielu lat główną przyczynę zgonów na świecie [1]. Choroby te, w tym nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca i zaburzenia rytmu, dzielą wspólne czynniki ryzyka oraz w pewnym zakresie sposoby farmakoterapii. Celem współczesnej kardiologii jest ich skuteczne leczenie w celu ograniczenia ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych za pomocą leków o potwierdzonych skuteczności i bezpieczeństwie potwierdzonymi w dużych badaniach klinicznych, w różnorodnych grupach pacjentów.

Jedną z grup leków wykorzystywanych w kardiologii są inhibitory konwertazy angiotensyny I (ACEI, *angiotensin I-converting enzyme inhibitors*) stanowiące podstawę farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy pacjentów w ostrej fazie zdarzeń wieńcowych. Warto również pamiętać, że mają one także swoje miejsce w terapii osób z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycową chorobą nerek czy białkomoczem. Jednym z najlepiej przebadanych przedstawicieli tej grupy, w odniesieniu do którego istnieją dowody skuteczności w bardzo szerokim wachlarzu wskazań, jest lisinopril. Lek ten, choć znany od wielu lat (po raz pierwszy zarejestrowany w 1987 r.), w Polsce w ostatnim czasie wydaje się nieco zapomniany. Natomiast cieszy się niesłabnącą „popularnością” wśród lekarzy między innymi w Stanach Zjednoczonych Ameryki.

Lisinopril wśród ACEI, a także wśród wszystkich leków kardiologicznych, jest jedną z najlepiej przebadanych substancji. Badania nad tym lekiem dotyczyły szerokiej populacji pacjentów: z nadciśnieniem tętniczym, obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [2], otyłych [3], starszych [4], chorych w ostrej fazie zawału serca [5], z przewlekłą niewydolnością serca [6], z cukrzycą, cukrzycową chorobą nerek [7] oraz retinopatią cukrzycową [8], i we wszystkich badaniach lisinopril wykazywał się skutecznością nie tylko w obniżaniu ciśnienia tętniczego, ale także we wpływie na powikłania narządowe i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE LISINOPRILU

Lisinopril w Polsce jest zarejestrowany do leczenia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, stosowania w ostrej fazie zawału serca (do 6 tyg. u chorych stabilnych hemodynamicznie) oraz w niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy. To pochodna enalaprilatu; wchłania się w przewodzie pokarmowym niezależnie od spożywa-

nych posiłków oraz nie podlega metabolizmowi w wątrobie. Dlatego, niezmienny, jest całkowicie wydalany z moczem, a jego stężenie zwiększa się u osób z przewlekłą chorobą nerek. Jest to cecha wyróżniająca ten ACEI spośród najczęściej stosowanych w Polsce leków.

Dostępność biologiczna lisinoprilu wynosi 25–50%, lek nie łączy się z białkami osocza, a jego okres półtrwania wynosi około 12 h. Stopniowo, w czasie 3–4 tygodni terapii, rozwija się pełny efekt hipotensyjny.

Lisinopril charakteryzuje się szeroką rozpiętością dawek. W nadciśnieniu tętniczym dawką początkową może być 2,5–10 mg, najczęściej 10 mg/dobę, z możliwością jej zwiększania zależnie od oczekiwanego efektu terapeutycznego. Dawka podtrzymująca zwykle wynosi 10–40 mg/dobę, a maksymalna — 40–80 mg/dobę. U pacjentów z niewydolnością serca zarówno dawka początkowa (2,5 mg), jak i dawki podtrzymująca i maksymalna są nieco mniejsze niż u chorych z nadciśnieniem tętniczym (5–20 mg/d.).

U pacjentów z cukrzycową chorobą nerek dawkowanie jest podobne do stosowanego w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, z dawką maksymalną do 20 mg/dobę. Ze względu na drogę eliminacji lisinoprilu dawkowanie leku zależy od poziomu przesączania kłębuszkowego i w związku z tym dla klirensu kreatyniny 30–80 ml/min dawka początkowa wynosi 5–10 mg, dla klirensu 10–30 ml/min — 2,5–5 mg, natomiast u pacjentów z klirensem poniżej 10 ml/min oraz pacjentów dializowanych dawka początkowa wynosi 2,5 mg/dobę.

Ponadto lisinopril jest jedynym ACEI (poza kaptoprilem), który z powodzeniem można stosować u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) już w pierwszych 24 h, pod warunkiem że wartości skurczowego ciśnienia tętniczego utrzymują się powyżej 100 mm Hg.

Wskaźnik *trough-to-peak*

Długość działania poszczególnych leków, a co za tym idzie częstość ich dawkowania, odgrywa obecnie bardzo dużą rolę w planowaniu terapii, ponieważ w wytycznych jednoznacznie zaleca się stosowanie przewlekle leków długodziałających, podawanych raz na dobę. Jedną z metod ustalania stabilności działania leków jest ocena wskaźnika *trough-to-peak* (T/P) przez porównanie efektu hipotensyjnego tuż przed podaniem kolejnej dawki z jego maksymalnym efektem. Wskaźnik ponad 50% uznaje się za wystarczający w przypadku leków przeznaczonych do przyjmowania raz dziennie, ponieważ zapewnia stabilne, długotrwałe działanie.

W dostępnym piśmiennictwie wskaźnik T/P dla lisinoprilu waha się od 30 do 70 [9]. Warto jednak przypomnieć, że lek ten jako jedyny ACEI wykazuje bardzo wyraźną liniową zależność siły działania od podanej dawki leku [10]. Dlatego istotne wydaje się zwiększanie dawek lisinoprilu do maksymalnie tolerowanych.

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

W wytycznych zarówno Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), jak i Europejskich Towarzystw Kardiologicznego i Nadciśnienia Tętniczego (ESC, *European Society of Cardiology/ESH, European Society of Hypertension*) [11, 12] ACEI wymienia się jako jedną z pięciu podstawowych grup leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Skuteczność lisinoprilu nie tylko w obniżaniu wartości ciśnienia tętniczego, lecz również w zmniejszaniu śmiertelności ogólnej i chorobowości sercowo-naczyniowej wykazano w badaniu ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*). Do badania zakwalifikowano pacjentów powyżej 55. roku życia z nadciśnieniem tętniczym, obciążonych przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka, którzy byli leczeni diuretykiem tiazydopodobnym (chlortalidon), antagonistą wapnia (amlodypina) oraz ACEI (lisinopril). W czasie średnio blisko 5-letniej obserwacji zaobserwowano porównywalne korzyści w zmniejszeniu częstości występowania zgonów z powodu choroby wieńcowej i zdarzeń wieńcowych niezakończonych zgonem we wszystkich badanych grupach [2]. Co więcej, wykazano nieistotne różnice w występowaniu udarów mózgu oraz wszystkich zdarzeń wieńcowych, jak również śmiertelności ogólnej w badanych grupach. W grupie pacjentów przyjmujących chlortalidon zaobserwowano istotnie rzadsze występowanie objawów niewydolności serca w porównaniu z grupą leczoną zarówno antagonistą wapnia, jak i lisinopilem. Warto zauważyć, że brak różnic między efektami głównymi uzyskanymi w poszczególnych badanych grupach stanowi potwierdzenie równorzędnej skuteczności wszystkich trzech substancji. W badaniu ALLHAT wykazano również pozahipertensyjne korzyści ze stosowania lisinoprilu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, między innymi istotnie mniejszą częstość rozwoju cukrzycy *de novo* w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon [2].

W tym miejscu należy również wspomnieć o kolejnych analizach badania ALLHAT [13]. W pierwotnie włączonej do badania grupie pacjentów około 90% stosowało jeden

lub dwa leki hipotensyjne, średnia wartość ciśnienia u pacjentów nieleczonych wynosiła 159/91 mm Hg, natomiast cel terapeutyczny osiągało 27% badanych. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej średnia liczba stosowanych leków wzrosła od 1,9 do 2,1 odpowiednio w grupie leczonej chlortalidonom i leczonej lisinopilem, a wartość ciśnienia tętniczego obniżyła się do około 132/74 mm Hg we wszystkich grupach. Jednocześnie zaobserwowano istotną poprawę skuteczności leczenia hipotensyjnego (72,9% vs. 72,6 vs. 69,2%; odpowiednio w grupach przyjmujących chlortalidon, amlodypinę i lisinopril). W czasie ostatniej wizyty po około 5 latach obserwacji jedynie u 26% pacjentów nadciśnienie tętnicze było kontrolowane za pomocą monoterapii, a ponad 50% wymagało więcej niż trzech leków do uzyskania kontroli ciśnienia. Potwierdza to zasadność obowiązujących wytycznych dotyczących rozpoczynania terapii hipotensyjnej u większości pacjentów, w tym tych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, od terapii skojarzonej, w której możliwym wyborem wydają się preparaty złożone oparte na lisinoprilu w połączeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym. Połączenia takie sprawdzono jako skuteczne i bezpieczne w terapii nadciśnienia tętniczego w różnych populacjach pacjentów i znalazły swoje miejsce w wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym [14]. Co więcej, zarówno lisinopril, jak i amlodypina charakteryzują się wysokim wskaźnikiem T/P [9], a połączenie ACEI z antagonistą wapnia znacznie zmniejsza częstość występowania obrzęków kończyn dolnych, które stanowią potencjalne działanie antagonistów wapnia [15]. Nie wszystkie leki z grupy antagonistów wapnia w równym stopniu powodują obrzęki kończyn dolnych, ale objawy te mogą być przyczyną zaprzestania terapii. W najnowszej metaanalizie monoterapia amlodypiną zwiększała ryzyko występowania obrzęków obwodowych ponad 3-krotnie w porównaniu z placebo [15]. Natomiast połączenie amlodypiny z ACEI lub diuretykiem obniżało to ryzyko [15]. W Polsce dostępne są również preparaty złożone oparte na lisinoprilu z amlodypiną lub lisinoprilu z hydrochlortiazydem w szerokim zakresie dawek, umożliwiając skrojenie terapii na miarę każdego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze trudne do kontrolowania

Wartości ciśnienia tętniczego niekontrolowane za pomocą trzech leków hipotensyjnych w pełnych dawkach (ACEI, długodziałającego antagonisty wapnia oraz diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego), przez co najmniej 3 miesiące, z potwierdzonymi wysokimi

wartościami ciśnienia mierzonego poza gabinetem lekarskim (wykluczenie efektu tętniczego „białego fartucha”) definiuje się jako nadciśnienie tętnicze odporne [11]. Obecność opornego nadciśnienia tętniczego wiąże się ze znacznie wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym niż nadciśnienie kontrolowane prawidłowo za pomocą mniejszej liczby leków, a ryzyko to wiąże się z faktem występowania oporności mocniej niż z faktycznymi wartościami ciśnienia tętniczego [16]. Według wytycznych PTNT po rozpoznaniu opornego nadciśnienia tętniczego konieczne jest przede wszystkim zweryfikowanie przyjmowania leków przez pacjenta, upewnienie się o stosowaniu schematu terapeutycznego zgodnego z zaleceniami (3 leki) oraz badania przesiewowe w kierunku przyczyn wtórnych nadciśnienia tętniczego.

Następnym krokiem wskazywanym w wytycznych jest włączenie kolejnego leku hipotensyjnego w poszukiwaniu dobrej kontroli ciśnienia. W badaniu PATHWAY-2, którego celem było znalezienie najskuteczniejszego (spironolakton, bisoprolol, doksazosyna) czwartego leku hipotensyjnego, w 3-miesięcznej obserwacji najskuteczniejszy okazał się spironolakton. To między innymi dzięki temu badaniu wiadomo, że w przypadku stwierdzenia oporności na leczenie spironolakton powinien być czwartym lekiem hipotensyjnym [17]. Dotyczy to szczególnie osób z towarzyszącą otyłością brzuszna, w której obserwuje się istotne pobudzenie układu renina–angiotensyna–aldosteron związane z aktywnością hormonalną śródbrzuszej tkanki tłuszczowej [18, 19].

Skojarzenie (wg zalecanego schematu w wytycznych [11]) ACEI, antagonisty wapnia, diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego oraz antagonisty aldosteronu [17] w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego może nie tylko korzystnie bezpośrednio wpłynąć na wartości ciśnienia tętniczego, lecz również — poprzez oddziaływanie na mechanizmy hormonalne — zapobiegać włóknieniu miokardium i rozwojowi niewydolności krążenia.

Najważniejszą cechą dobrze dobranej terapii jest nie tylko wysoka skuteczność wykazana w badaniach klinicznych, ale — co, być może, jest nawet ważniejsze — łatwość jej stosowania oraz występowanie niewielkiej liczby działań niepożądanych. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) blisko 50% pacjentów nie przestrzega zaleceń lekarskich, również w zakresie przyjmowania leków. W każdym przypadku konieczności stosowania politerapii należy szukać metod zmniejszających obciążenie pacjenta liczbą przyjmowanych tabletek bez kompromisów w zakresie

składu terapii. Stosowanie preparatów złożonych opartych na dwóch i większej liczbie leków nie tylko zmniejsza prawdopodobieństwo działań niepożądanych i poprawia skuteczność terapii, upraszczając schemat przyjmowania leków, ale także, dzięki wysokiej skuteczności, podtrzymuje motywację pacjentów do większej systematyczności dzięki ewidentnie widocznym korzyściom.

KONTINUUM POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Celem skutecznego leczenia hipotensyjnego jest zapobieganie rozwojowi powikłań nadciśnienia tętniczego, między innymi takim, jak przerost mięśnia lewej komory, niewydolność serca czy rozwój zmian miażdżycowych.

Obecność przerostu lewej komory jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca oraz znacznie zwiększa ryzyko występowania innych zdarzeń sercowo-naczyniowych [20]. Zmniejszenie przerostu lewej komory, a co za tym idzie — częstości rozwoju niewydolności serca, wykazano nie tylko w badaniu ALLHAT [21].

W badaniu ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) wśród pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową wykazano zasadność stosowania maksymalnych tolerowanych (dużych) dawek lisinoprilu w celu osiągnięcia optymalnych korzyści z takiego postępowania w postaci przede wszystkim istotnego ograniczenia ryzyka zgonów z powodu niewydolności serca lub łącznie hospitalizacji i zgonów z powodu niewydolności serca [6]. Warto wspomnieć, że stosowanie dużych dawek lisinoprilu nie łączyło się z istotnie częstszą potrzebą odstawienia leków z powodu działań niepożądanych.

W obowiązujących wytycznych ESC dotyczących postępowania w przewlekłej niewydolności serca lisinopril jest wymieniony jako jeden z pięciu ACEI zalecanych w podstawowym schemacie terapeutycznym [22] niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). W tej grupie chorych włączenie i próba osiągnięcia dawek zaleconych lub maksymalnych dobrze tolerowanych powinna się odbywać u każdego pacjenta w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności [11, 23]. Leczenie niewydolności serca powinno również obejmować stosowanie leków beta-adrenolitycznych oraz antagonistów aldosteronu, a także inhibitorów kompetencyjnego kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter-2*) niezależnie od rozpoznania cukrzycy. Wykazano również skuteczność

flozyn w obniżaniu chorobowości osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (empagliflozyna, dapagliflozyna) [24, 25] w grupie pacjentów leczonych według standardowego schematu (inhibitor konwertazy angiotensyny I [ACEI]/antagonista receptora angiotensyny II z inhibitorem neprylizyny [ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*], beta-adrenolityk, antagonist aldosteronu). Jednak, zgodnie z wolą płatnika, dla tej grupy pacjentów leki te nie są refundowane. Ich wysoka cena dla chorych niespełniających wskazań refundacyjnych znacznie zawęża grupę stosujących je osób. W takiej sytuacji stosowanie (zależnie od nasilenia objawów, chorób współistniejących) zalecanego leczenia niewydolności serca za pomocą ACEI, leków beta-adrenolitycznych i antagonistów aldosteronu zapewni pacjentom skuteczną terapię przedłużającą życie w oczekiwaniu na zmiany systemowe.

Wśród osób z hipercholesterolemią, czyli u blisko 70% dorosłych Polaków [26], szczególnie współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym, obserwuje się upośledzenie funkcji śródbłonna. Charakteryzuje się ono ograniczeniem rozkurczu naczyń krwionośnych w odpowiedzi na powrót przepływu (FMD, *flow-mediated-dilation*), co stanowi silny czynnik rozwoju miażdżycy. Lisinopril, zarówno u pacjentów z hipercholesterolemią, jak i palących papierosy, po 6-tygodniowym okresie stosowania powodował znaczną poprawę nie tylko wartości ciśnienia tętniczego, lecz także funkcji śródbłonna ocenianej za pomocą FMD [27, 28]. Zjawisko to można tłumaczyć ograniczeniem stężenia wolnych rodników tlenowych poprzez bezpośrednie zmniejszenie wpływu angiotensyny II lub też zwiększaniem uwalniania tlenu azotu z komórek śródbłonna w wyniku zwiększenia stężenia bradykininy w czasie stosowania ACEI [29].

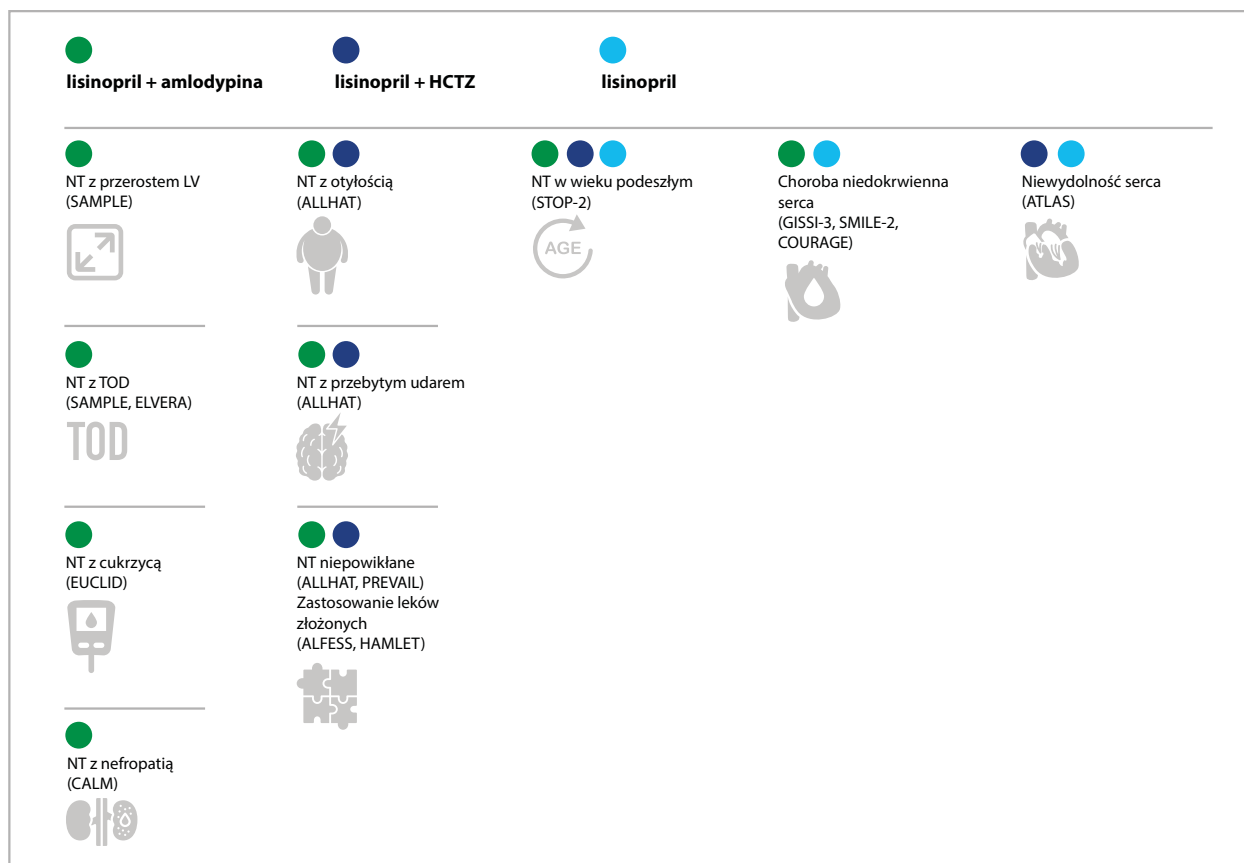
Konsekwencją nadciśnienia tętniczego, a również hipercholesterolemii są ACS. W badaniu GISSI-3 u chorych po ostrym zdarzeniu wieńcowym pacjentom włączono lisinopril na 6 tygodni [30]. W grupie stosującej ACEI osiągnięto istotną poprawę przeżywalności oraz zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej. Szczególnie różnice były widoczne w grupie chorych na cukrzycę, a efekty były dostrzegalne już pierwszego dnia terapii. Co więcej, efekt ten utrzymywał się po zaprzestaniu stosowania leku po 6 tygodniach. Dodatkowo w modelach eksperymentalnych wykazano znaczny hamujący wpływ lisinoprilu na włóknienie i remodeling miokardium [30], a co za tym idzie — potencjał zapobiegania początkowo rozkurczowej, a następnie skurczowej dysfunkcji serca.

INNE SZCZEGÓLNE GRUPY PACJENTÓW

Częstość nadciśnienia tętniczego zwiększa się z wiekiem i wśród osób powyżej 60. roku życia choruje na nie blisko 2/3 populacji. Według tablic SCORE2 i SCORE2-OP osoby starsze są obciążone wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem [32]. Skuteczne leczenie hipotensyjne może istotnie to ryzyko zmniejszyć. Obowiązujące wytyczne są precyzyjne w zakresie wskazówek dotyczących schematu terapeutycznego: u osób w podszłym wieku, do 80. roku życia, z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, i tylko w tej grupie, możliwe jest rozważenie rozpoczęcia terapii od jednego leku. W pozostałych grupach pacjentów starszych leczenie należy rozpoczynać od terapii złożonej, stopniowo eskalując terapię do chwili uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, tj. 130–139/70–79 mm Hg. Po 80. roku życia terapię rozpoczyna się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia [11]. W wyborze leku hipotensyjnego, szczególnie w starszych grupach wiekowych, powinno się uwzględniać występowanie współchorobowości, obecność zespołu metabolicznego, przewlekłej choroby nerek czy cukrzycy [11]. Należy pamiętać, że u blisko 2/3 osób po 60. roku życia są obecne składowe zespoły metaboliczne [33]. Dlatego też, przy porównywalnej skuteczności hipotensyjnej wszystkich leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego [34], wybór w znacznej mierze zależy do profilu ryzyka, chorób współistniejących i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Zalecane w wytycznych połączenia lekowe dla osób w wieku powyżej 65. roku życia to diuretyki tiazydowe/tiazydopochodne w połączeniu z antagonistami wapnia lub ACEI [11]. Połączenie diuretyku tiazydowego z długodziałającym ACEI, szczególnie zalecane osobom z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, charakteryzuje się nie tylko wysoką skutecznością hipotensyjną, lecz również zminimalizowaniem częstości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla obu grup leków (hipo-/hiperkaliemia). Dostępność leku złożonego, na przykład lisinoprilu z hydrochlorotiazydem, może dodatkowo przemawiać za sięganiem po taki preparat w grupie pacjentów starszych, gdyż znacznie upraszcza terapię, a także obniża ryzyko nieświadomej zmiany dawki którejś z substancji.

Warto jednak pamiętać, że diuretyki tiazydowe w monoterapii charakteryzują się potencjalnie niekorzystnym profilem metabolicznym, zwiększając ryzyko rozwoju cukrzycy u osób predysponowanych. Ze wszystkich dostępnych leków hipotensyjnych największą neutralnością metaboliczną charakteryzują się ACEI oraz antagoniści wapnia [2].



Rycina 1. Wskazania, podstawy medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) i preferencje zastosowania lisinoprilu lub opartych na nim leków złożonych z hydrochlorotiazylem (HCTZ, *hydrochlorothiazide*) lub amlodypiną; LV (*left ventricle*) — lewa komora; NT — nadciśnienie tętnicze; TOD (*target organ damage*) — uszkodzenie narządu docelowego

To połączenie będzie zatem odpowiednie nie tylko dla chorych powyżej 65. roku życia, lecz również wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku, obciążonych zespołem metabolicznym, otyłością czy stanem przedcukrzycowym.

PODSUMOWANIE

Jak przedstawiono wyżej, lisinopril jest lekiem o wielokierunkowym działaniu, którego skuteczność sprawdzono w wielu grupach pacjentów. Charakteryzuje się korzystnym profilem farmakokinetycznym, dużym bezpieczeństwem stosowania i przede wszystkim udowodnionym korzystnym wpływem ograniczającym chorobowość i śmiertelność, zarówno sercowo-naczyniową, jak i ogólną. Kolejną bardzo cenną jego cechą jest dostępność na rynku preparatów złożonych stanowiących podstawę leczenia hipotensyjnego, a także możliwość wykorzystania go u pacjentów z niewydolnością serca. Tym sposobem jeden pacjent, niezależnie od następujących po sobie stadiów nadciśnienia tętniczego, nie będzie wymagał istotnych zmian schematu terapeutycznego od

niewpokłanego nadciśnienia tętniczego, przez odporne nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze z towarzyszącym przerostem lewej komory, niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, do niewydolności z upośledzoną frakcją, niezależnie od współistniejącego zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy (ryc. 1).

KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł powstał we współpracy z firmą Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

PIŚMIENNICTWO

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(25): 2982–3021, doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010, indexed in Pubmed: 33309175.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288(23): 2981–2997, doi: 10.1001/jama.288.23.2981, indexed in Pubmed: 12479763.

3. Reisin E, Weir M, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients. *Hypertension*. 1997; 30(1): 140–145, doi: [10.1161/01.hyp.30.1.140](https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.1.140).
4. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354(9192): 1751–1756, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)10327-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)10327-1), indexed in Pubmed: 10577635.
5. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*. *Eur Heart J*. 1996; 17(11): 1646–1656, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014747](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014747), indexed in Pubmed: 8922912.
6. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group*. *Circulation*. 1999; 100(23): 2312–2318, doi: [10.1161/01.cir.100.23.2312](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2312), indexed in Pubmed: 10587334.
7. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000; 321(7274): 1440–1444, doi: [10.1136/bmj.321.7274.1440](https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1440), indexed in Pubmed: 11110735.
8. Goa KL, Haria M, Wilde MI. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs*. 1997; 53(6): 1081–1105, doi: [10.2165/00003495-199753060-00010](https://doi.org/10.2165/00003495-199753060-00010), indexed in Pubmed: 9179532.
9. Zannad F. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 1996; 9(7): 633–643, doi: [10.1016/0895-7061\(96\)00021-0](https://doi.org/10.1016/0895-7061(96)00021-0), indexed in Pubmed: 8806975.
10. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41(3): 207–224, doi: [10.2165/00003088-200241030-00005](https://doi.org/10.2165/00003088-200241030-00005), indexed in Pubmed: 11929321.
11. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
13. Cushman WC, Ford CE, Einhorn PT, et al. Blood pressure control by drug group in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(10): 751–760, doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.00015.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.00015.x), indexed in Pubmed: 19090876.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
15. Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, et al. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022; 24(5): 536–554, doi: [10.1111/jch.14436](https://doi.org/10.1111/jch.14436), indexed in Pubmed: 35234349.
16. Acelayado MC, Hughes ZH, Oparil S, et al. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res*. 2019; 124(7): 1061–1070, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.312156](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312156), indexed in Pubmed: 30920924.
17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059–2068, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00257-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00257-3), indexed in Pubmed: 26414968.
18. Hall JE, Carmo Jdo, Silva Ada, et al. Obesity-induced hypertension. *Circulation Research*. 2015; 116(6): 991–1006, doi: [10.1161/circresaha.116.305697](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697).
19. Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 378(1-2): 1–14, doi: [10.1016/j.mce.2012.06.021](https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.021), indexed in Pubmed: 22750719.
20. Bang CN, Soliman EZ, Simpson LM, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients: the ALLHAT study. *Am J Hypertens*. 2017; 30(9): 914–922, doi: [10.1093/ajh/hpx067](https://doi.org/10.1093/ajh/hpx067), indexed in Pubmed: 28430947.
21. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, et al. Effects of lisinopril vs hydralazine on left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Eur Heart J*. 1995; 16(8): 1120–1125, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061056](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061056), indexed in Pubmed: 8665975.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: 34447992.
23. Garg R, Yusuf S. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 1995; 273(18): 1450–1456, indexed in Pubmed: 7654275.
24. Velez M. Advances in contemporary medical management to treat patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2023; 38(2): 136–142, doi: [10.1097/HCO.0000000000001021](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001021), indexed in Pubmed: 36718623.
25. Requena-Ibanez JA, Santos-Gallego CG, Zafar MU, et al. SGLT2-inhibitors on HFpEF patients. Role of ejection fraction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s10557-022-07371-7](https://doi.org/10.1007/s10557-022-07371-7), indexed in Pubmed: 35920946.
26. Pająk A, Szafraniec 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.
27. Lee AF, Dick JB, Bonnar CE, et al. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1999; 96(5): 441–448, indexed in Pubmed: 10209075.
28. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Lisinopril improves endothelial function in chronic cigarette smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2001; 101(1): 53–58, indexed in Pubmed: 11410114.
29. Enseleit F, Hürlimann D, Lüscher TF. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 37(Suppl 1): S21–S30, doi: [10.1097/00005344-200109011-00004](https://doi.org/10.1097/00005344-200109011-00004), indexed in Pubmed: 11392475.
30. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation*. 1997; 96(12): 4239–4245, doi: [10.1161/01.cir.96.12.4239](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.12.4239), indexed in Pubmed: 9416888.
31. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE, et al. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol*. 1993; 88 Suppl 1: 107–124, doi: [10.1007/978-3-642-72497-8_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-72497-8_8), indexed in Pubmed: 8395170.
32. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies, 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.
33. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Zespół metaboliczny — nowa definicja i postępowanie w praktyce oraz sekcji Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej TChP. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2022; 8(2): 1–26.
34. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–980, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1), indexed in Pubmed: 34450083.

Niskodawkowa tomografia komputerowa nie tylko w badaniach przesiewowych raka płuca

Low-dose computed tomography not only as a lung cancer screening test

Kaja Klein-Awerjanow¹ , Witold Rzyman² , Robert Dzedzic² ,
Jadwiga Fijałkowska¹ , Edyta Szurowska¹ , Marcin Fijałkowski³ 

¹II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

³I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Niskodawkowa tomografia komputerowa jest znanym badaniem przesiewowym w kierunku raka płuca. Okazuje się jednak, że można ją wykorzystać również do diagnozowania innych jednostek chorobowych. Osoby zagrożone wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca są również obciążone innymi schorzeniami, takimi jak miażdżycza tętnic wieńcowych, zwężenie zastawki aortalnej czy rozedma płuc. Ponieważ wiele osób nie zdaje sobie sprawy z obecności choroby, która może zagrażać ich życiu, ocena tych zmian powinna być standardową procedurą podczas badań przesiewowych.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 40–42

Słowa kluczowe: niskodawkowa tomografia komputerowa, NDTK, badania przesiewowe raka płuca, badania przesiewowe, zwapnienia tętnic wieńcowych, stenoza aortalna, rozedma, rak płuca

ABSTRACT

Low-dose computed tomography is a known lung cancer screening test. However, it turns out that it can also be used to diagnose other disease entities. People with a high risk of lung cancer are also burdened with other disorders, as coronary artery atherosclerosis, aortic

valve stenosis or emphysema. Since, many people are unaware of the presence of a disease that can be life-threatening, the assessment of these lesions should be the standard procedure during the screening.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 40–42

Key words: low-dose computed tomography, LDCT, lung cancer screening, screening, coronary artery atherosclerosis, aortic valve stenosis, emphysema, lung cancer

Badanie przesiewowe w kierunku raka płuca jest przeznaczone dla populacji obciążonej wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca i wprowadzono je w celu wykrycia choroby we wczesnym stadium [1]. Głównym celem wczesnego wykrywania nowotworów jest zmniejszenie śmiertelności i poprawa jakości życia pacjentów. Zamiast standardowej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) w protokole przesiewowym wykorzystuje się niskodawkową tomografię komputerową (LDCT, *low-dose computed tomography*), która — jak wykazano — jest tak samo dokładna jak standardowa CT w wykrywaniu litych i nielitych guzków płucnych [1–3]. Niskodawkowa tomografia komputerowa to metoda minimalizująca ekspozycję na promieniowanie rentgenowskie, która jest nawet 10–20 razy mniejsza niż w przypadku rutynowego CT [4, 5]. Badanie można wykonać w 7–15 s, na jednym wstrzymaniu oddechu, co pozwala przeprowadzić 15–20 badań na godzinę.

W 2012 roku wyniki badania *National Lung Screening Trial* (NLST) dowiodły, że LDCT wykonywana corocznie u osób palących z grupy wysokiego ryzyka zmniejsza śmiertelność o 20% [5]. Dowody te doprowadziły do

Adres do korespondencji:

lek. Kaja Klein-Awerjanow

II Zakład Radiologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Smoluchowskiego 17, 80–214 Gdańsk

tel. +48 58 349 36 80

faks +48 58 349 36 90

e-mail: kaja.k-a@gumed.edu.pl

wprowadzenia i ustanowienia ogólnokrajowego programu badań przesiewowych w kierunku raka płuca w Stanach Zjednoczonych. Następnie w takich państwach, jak Chiny, Polska, Wielka Brytania czy Chorwacja, uruchomiono krajowe programy pilotażowych badań przesiewowych [6, 7–10]. Niedawno opublikowane wyniki holendersko-belgijskiego randomizowanego badania NELSON dostarczyły dalszego uzasadnienia dla wdrażania programów badań przesiewowych w kierunku raka płuca, wykazując zmniejszenie śmiertelności odpowiednio o 26% i 61% u mężczyzn i kobiet [11].

W ostatnim czasie opublikowano raport, z którego wynika, że LDCT wykonywana w ramach programu przesiewowego raka płuca może być niezwykle przydatna w ocenie chorób układu sercowo-naczyniowego. W 2011 roku Jacobs i wsp. [12] przedstawili wyniki badań służących ocenie zwapnienia naczyń wieńcowych za pomocą LDCT wykonanej w populacji poddawanej badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca. Wyniki tego badania dowiodły, że stopień uwapnienia naczyń wieńcowych jest silnym czynnikiem predykcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych i może pozwolić na zidentyfikowanie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem choroby wieńcowej oraz dobór odpowiedniego leczenia profilaktycznego [12]. Badanie to było również pionierską pracą, w której udowodniono możliwość identyfikacji za pomocą LDCT innych chorób niż rak płuca. Pozytywne wyniki w ocenie zwapnień w obrębie tętnic wieńcowych, które odpowiadały wynikom uzyskanym innymi metodami diagnostycznymi, pozwoliły rozszerzyć zakres badań na okolicę zastawki aortalnej.

Metody oceny zwapnień w obrębie zastawki aortalnej (zwapnienia zastawki aortalnej [AVC, *aortic valve calcification*]), a co za tym idzie rozpoznanie stenozы zastawki aortalnej (stenoza aortalna [AS, *aortic stenosis*]), bardzo się zmieniły w ostatnich 20 latach. Początkowo AS rozpoznawano na podstawie oceny klinicznej. W 2000 roku Rosenhek i wsp. [13] jako pierwsi ustalili, że stopień uwapnienia zastawek w badaniu echokardiograficznym jest silnym niezależnym predyktorem zaawansowania AS. Oceny stopnia uwapnienia dokonywano jakościowo (wzrokowo) w badaniu echokardiografii zgodnie ze skalą: 1 — brak zwapnień; 2 — łagodne zwapnienia (pojedyncze, punktowe); 3 — umiarkowane zwapnienia (liczniejsze, większe); 4 — silnie uwapnione (rozległe zgrubienia i zwapnienia wszystkich płatków) [13].

Pierwsze badania dotyczące przydatności CT w ocenie zastawki aortalnej opublikowano ponad dekadę

później. Clavel i wsp. [14] ustalili progi przeciążenia zastawki aortalnej dla każdej płci, powyżej których AS można uznać za prawdopodobnie ciężką (AVC dla kobiet ≥ 1274 jednostek Agatston (AU, *Agatston units*); AVC dla mężczyzn ≥ 2065 AU lub AVC gęstość dla kobiet ≥ 292 AU/cm², AVC gęstość dla mężczyzn ≥ 476 AU/cm²) [14]. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/ Europejskiego Stowarzyszenia Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (ESC/EACTS, *European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) dotyczące leczenia wad zastawkowych serca zaktualizowano, a wartość odcięcia wskaźnika uwapnienia, tak zwanego *calcium score* (CS), dla ciężkiej AS wynosi 1600 jednostek dla kobiet i 3000 jednostek dla mężczyzn [15].

Ostatnio opublikowano dwa artykuły dotyczące wykorzystania LDCT w ocenie AVC. Lee i wsp. [16] badaniem objęli 6338 pacjentów bez objawów, u których wykonano LDCT, CT ze standardową dawką i echokardiografię. Autorzy wykazali korelację między stopniem uwapnienia zastawki aortalnej w LDCT a oceną ciężkości AS w echokardiografii. Spośród wszystkich uczestników u 403 występowały cechy AVC, a wśród tych pacjentów u 40 stwierdzono AS w badaniu echokardiograficznym (AS łagodnego stopnia — 31, AS umiarkowanego stopnia — 6, AS ciężkiego stopnia — 3) [16].

W drugiej pracy przebadano 6631 pacjentów, z których u 869 (13,1%) były obecne AVC. U 54 z 869 (6,2%) uczestników CS wynosił 900 lub więcej i poddano ich badaniu echokardiograficznemu. U 13 pacjentów (24% uczestników z CS ≥ 900) rozpoznano ciężką AS, natomiast umiarkowaną i łagodną AS zdiagnozowano odpowiednio u 20 i 16 pacjentów (37% i 29,6%). Warto zauważyć, że ponad 50% pacjentów nie było świadomych swojej choroby. Wniosek był taki, że LDCT jest użytecznym narzędziem diagnostycznym do identyfikacji osób obciążonych wysokim ryzykiem AS, a stopień AVC powinien być rutynowo oceniany u wszystkich osób poddawanych badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca [17].

Heuvelmans i wsp. [18] poszerzyli diagnostykę i opisali przydatność LDCT jako biomarkera obrazowego wczesnych stadiów Wielkiej-3 (*the Big-3*): tempa wzrostu guzków w płucach (biomarker raka płuca), rozedmy/*air-trapping* (biomarker przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) i zwapnienia tętnic wieńcowych (biomarker chorób układu sercowo-naczyniowego). Uznali, że badania przesiewowe z uwzględnieniem Wielkiej-3 mogą w przyszłości znacząco poprawić

opłacalność badania przesiewowego raka płuca za pomocą LDCT [18].

Światowa Organizacja Zdrowia poinformowała, że nowotwory złośliwe, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają za 75% zgonów z powodu chorób niezakaźnych [19]. Ponieważ wszystkie cztery grupy chorób dzielą te same modyfikowalne czynniki ryzyka, należy się spodziewać, że u znacznej części osób poddanych badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca zostaną również zdiagnozowane choroby układu sercowo-naczyniowego. Równoczesne wczesne rozpoznanie chorób tego układu może prowadzić do zmniejszenia liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, LDCT, która początkowo była przeznaczona do wykrywania guzków płuc, okazuje się bardzo przydatnym badaniem, które może być wykorzystywane do rozpoznawania innych jednostek chorobowych dzielących z rakiem płuca modyfikowalne czynniki ryzyka. Jest to znaczące usprawnienie programu badań przesiewowych, który może służyć pacjentom w rozpoznawaniu chorób potencjalnie zagrażających ich życiu.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, et al. Lung Cancer Screening, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(4): 412–441, doi: [10.6004/jnccn.2018.0020](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020), indexed in Pubmed: 29632061.
- Kubo T, Lin PJP, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190(2): 335–343, doi: [10.2214/AJR.07.2556](https://doi.org/10.2214/AJR.07.2556), indexed in Pubmed: 18212218.
- Lee JiY, Chung MJ, Yi CA, et al. Ultra-low-dose MDCT of the chest: influence on automated lung nodule detection. *Korean J Radiol*. 2008; 9(2): 95–101, doi: [10.3348/kjr.2008.9.2.95](https://doi.org/10.3348/kjr.2008.9.2.95), indexed in Pubmed: 18385555.
- Kubo T, Ohno Y, Takenaka D, et al. iLEAD study group. Standard-dose vs. low-dose CT protocols in the evaluation of localized lung lesions: Capability for lesion characterization — iLEAD study. *Eur J Radiol Open*. 2016; 3: 67–73, doi: [10.1016/j.ejro.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.ejro.2016.03.002), indexed in Pubmed: 27957516.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 395–409, doi: [10.1056/NEJMoa1102873](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873), indexed in Pubmed: 21714641.
- Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019; 29(2): 266–274, doi: [10.1093/icvts/ivz079](https://doi.org/10.1093/icvts/ivz079), indexed in Pubmed: 30887048.
- Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax*. 2016; 71(2): 161–170, doi: [10.1136/thoraxjnl-2015-207140](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207140), indexed in Pubmed: 26645413.
- Qinghua Z, Fan Y, Wang Y, et al. [China National Lung Cancer Screening Guideline with Low-dose Computed Tomography (2018 version)] [Article in Chinese]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2018; 21(2): 67–75, doi: [10.3779/j.issn.1009-3419.2018.02.01](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2018.02.01), indexed in Pubmed: 29526173.
- Zhou Q. MS16.02 NELCIN B3 Screening Program in China. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): S272–S273, doi: [10.1016/j.jtho.2018.08.154](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.154).
- Rzyman W, Szurowska E, Adamek M. Implementation of lung cancer screening at the national level: Polish example. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8(Suppl 1): S95–S9S105, doi: [10.21037/tlcr.2019.03.09](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.03.09), indexed in Pubmed: 31211110.
- Koning HDe, Aalst CV, Haaf KT, et al. PL02.05 Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population based trial. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): S185, doi: [10.1016/j.jtho.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.012).
- Jacobs PC, Gondrie MJA, van der Graaf Y, et al. Coronary artery calcium can predict all-cause mortality and cardiovascular events on low-dose CT screening for lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198(3): 505–511, doi: [10.2214/AJR.10.5577](https://doi.org/10.2214/AJR.10.5577), indexed in Pubmed: 22357989.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000; 343(9): 611–617, doi: [10.1056/NEJM200008313430903](https://doi.org/10.1056/NEJM200008313430903), indexed in Pubmed: 10965007.
- Clavel MA, Pibarot P, Zeitoun-Messika D, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(12): 1202–1213, doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066), indexed in Pubmed: 25236511.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43(7): 561–632, doi: [10.1093/eurheartj/ehab395](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395), indexed in Pubmed: 34453165.
- Lee HY, Kim SM, Lee KS, et al. Quantification of aortic valve calcifications detected during lung cancer-screening CT helps stratify subjects necessitating echocardiography for aortic stenosis diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3710, doi: [10.1097/MD.00000000000003710](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003710), indexed in Pubmed: 27175713.
- Klein-Awerjanow K, Rzyman W, Ostrowski M, et al. Aortic stenosis as an additional finding in low-dose computed tomography lung cancer screening: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2021; 174(10): 1482–1483, doi: [10.7326/M20-5507](https://doi.org/10.7326/M20-5507), indexed in Pubmed: 34097430.
- Heuvelmans MA, Vonder M, Rook M, et al. Screening for early lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease (the Big-3) using low-dose chest computed tomography: current evidence and technical considerations. *J Thorac Imaging*. 2019; 34(3): 160–169, doi: [10.1097/RTI.0000000000000379](https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000379), indexed in Pubmed: 30550403.
- Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization, Geneva 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf;jsessionid=846033BABC6CEEFC26E1AAD61866141E?sequence=1 (February 12, 2023).

Młody chory po udarze mózgu — czego poszukuje kardiolog?

Young patient after a stroke: what is a cardiologist looking for?

Paweł Szast¹, Katarzyna Starzyk^{1, 2}, Dawid Bąkowski¹, Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2}

¹I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii w Kielcach

²Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Przetrwwały otwór owalny (PFO) to pozostałość po płodowym połączeniu między przedsionkami serca umożliwiająca przepływ utlenowanej krwi między prawym a lewym przedsionkiem serca. Uważa się, że obecność PFO u osoby dorosłej może promować częstsze występowanie między innymi udarów mózgow, przemijających ataków niedokrwiennych (TIA), zatorowości obwodowej czy zawału serca, w mechanizmie zatorowości skrzyżowanej (paradoksalnej).

Przedstawiono przypadek 32-letniego pacjenta, z wieloletnim wywiadem migren, ze stwierdzonym w echokardiografii przezklatkowej tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, diagnozowanego w klinice kardiologii po udarze mózgu, potwierdzonym zmianami zobrazowanymi w rezonansie magnetycznym (MRI). W echokardiografii przezprzełykowej stwierdzono przegrodę międzyprzedsionkową w okolicy *fossa ovalis* zbudowaną z dwóch blaszek, a między nimi kanał z widocznym strumieniem przepływu z lewego do prawego przedsionka. Podczas wykonaniu próby Valsalvy blaszka tkankowa od strony lewego przedsionka uchylała się, zwiększając szerokość kanału, a po zastosowaniu środka kontrastowego zarejestrowano odwrócenie kierunku przepływu. Po zakończonej diagnostyce i wykluczeniu innych przyczyn udaru pacjenta zakwalifikowano do zamknięcia PFO ze względu na

zwiększone ryzyko nawrotu niedokrwienia mózgu. Jeśli pacjent ma wskazania do przewlekłego stosowania doustnych antykoagulantów, zaleca się raczej leczenie farmakologiczne. Natomiast u pacjentów po przebyłym udarze mózgu/TIA z potwierdzonymi zmianami w badaniach neuroradiologicznych (tomografia komputerowa, MRI), poniżej 60. roku życia, w przypadku obecności PFO i co najmniej jednego czynnika podwyższonego ryzyka nawrotu wskazane jest zamknięcie PFO. U pacjentów po incydencie mózgowym oraz ze stwierdzonym kanałem PFO ale bez innych czynników ryzyka również taki zabieg należy rozważyć.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 43–48

Słowa kluczowe: przetrwwały otwór owalny, udar mózgu

ABSTRACT

Patent foramen ovale (PFO) is a remnant of the fetal connection between the atria of the heart, allowing the flow of oxygenated blood between the right and left atria of the heart. It is believed that the presence of PFO in an adult may promote a higher incidence of i.a. strokes, transient ischemic attack (TIA), peripheral embolism, or myocardial infarction, in the mechanism of crossed embolism (paradoxical). A case is presented of a 32-year-old patient with a long history of migraines, with an aneurysm of the atrial septum found in transthoracic echocardiography, diagnosed in the Department of Cardiology after a stroke, confirmed by changes in magnetic resonance imaging. Transesophageal echocardiography showed an interatrial septum in the area of the

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Szast

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii

Świętokrzyskie Centrum Kardiologii

ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce

e-mail: kardiologia1@wszkielce.pl

fossa ovalis composed of two plaques, and a canal between them, with a visible flow stream from the left to the right atrium. During the Valsalva maneuver, the tissue plaque from the side of the left atrium opened, increasing the width of the canal, and after applying the contrast, a reversal of the flow direction was recorded. After completing the diagnostics and excluding other causes of stroke, the patient was qualified for PFO closure due to the increased risk of recurrence of cerebral ischemia. If the patient has indications for chronic oral anticoagulants, pharmacological treatment is recommended. And in patients after a stroke/transient ischemic attack TIA with confirmed changes in neuroradiological examinations (computed tomography, MRI), < 60 years of age, in the presence of PFO and at least one risk factor for recurrence, it is recommended to close the PFO. In patients after a cerebral incident and with a confirmed PFO channel but without other risk factors, such a procedure should also be considered.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (1), 43–48

Key words: patent foramen ovale, stroke

WPROWADZENIE

Przetrwały otwór owalny (PFO, *patent foramen ovale*) to pozostałość po płodowym połączeniu między przedsionkami serca umożliwiającą przepływ utlenowanej krwi między prawym a lewym przedsionkiem serca. Fizjologicznie, wskutek zmian ciśnień zachodzących od momentu urodzenia, tunel między częściami przegrody międzyprzedsionkowej (*septum primum* i *septum secundum*) zostaje zamknięty przez przegrodę pierwszą od strony lewego przedsionka, początkowo czynnościowo, a następnie zarasta w pierwszych dwóch latach życia [1]. Obecność PFO częściej występuje u pacjentów z tętniakiem przegrody międzyprzedsionkowej, czyli deformacją powodującą jej wygięcie w stronę jednego lub obu przedsionków (0,2–0,4% pacjentów). Przetrwały otwór owalny nie jest wadą serca. Najwięcej dowodów z badań w dostępnym piśmiennictwie odnosi się do związku między wystąpieniem udaru mózgu a obecnością PFO. Uważa się też, że obecność PFO u osoby dorosłej może sprzyjać częstszemu występowaniu między innymi przejściowych incydentów niedokrwiennych (TIA, *transient ischemic attack*), za-

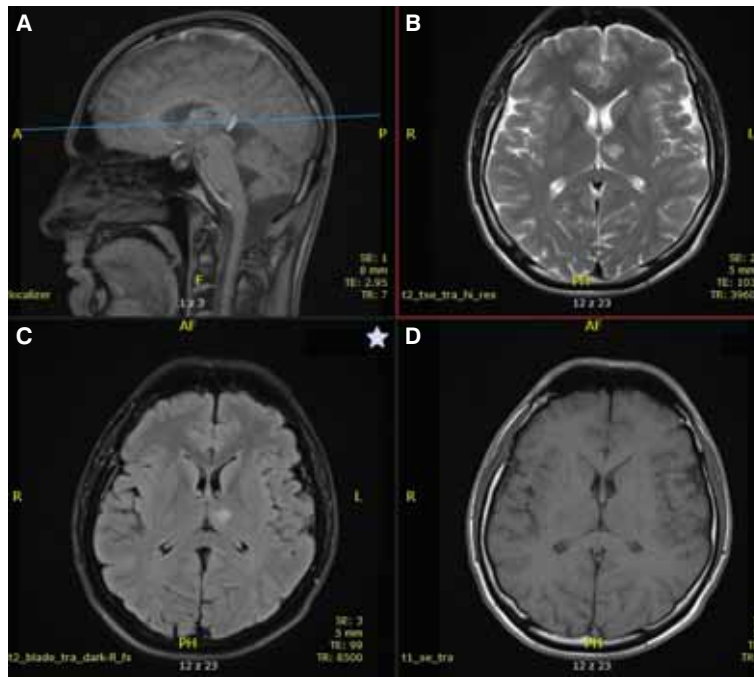
torowości obwodowej czy zawału serca, w mechanizmie zatorowości skrzyżowanej (paradoksalnej). Sugeruje się również istnienie związku między obecnością PFO i innymi jednostkami chorobowymi: *platypnoë-orthodeoxia*, choroby dekompresyjnej nurków, migreny z aurą czy wysokościowego obrzęku płuc. Na podstawie wyników badań autopsyjnych częstość występowania PFO w populacji ogólnej ocenia się na 20–28% [1–3]. W pierwszych trzech dekadach życia występuje u 34% populacji, w dziewiątej i dziesiątej dekadzie jedynie u 20% [4].

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono przypadek 32-letniego chorego, który został przyjęty do kliniki neurologii z powodu niedokrwiennego udaru mózgu. Pacjent nie był dotąd leczony przewlekłe kardiologicznie ani neurologicznie. W wywiadzie występowały bóle migrenowe z aurą oraz splątaniem od kilkunastu lat, z częstotnością raz na pół roku. Pacjent stosował doraźnie leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kupowane bez recepty, z dobrym efektem terapeutycznym. Przy przyjęciu do kliniki neurologii stwierdzono pierwszy w życiu chorego epizod udarowy pod postacią przejściowej afazji ruchowej, która wycofała się samoistnie w ciągu kilku godzin w pierwszej dobie hospitalizacji. W badaniu neurologicznym nie stwierdzano istotnych odchyleń.

W wykonanym badaniu metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy nie stwierdzono zmian krwotocznych ani ogniskowych w obrębie tkanki mózgowej. W farmakoterapii zastosowano kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg i rosuwastatynę w dawce 5 mg, a w kolejnych dniach hospitalizacji poszerzono diagnostykę laboratoryjną i obrazową. W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazano pasmowaty obszar 18 × 10 mm w lewym wzgórzu hiperintensywny w obrazach T2-zależnych i FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), ograniczający dyfuzję wody, ni ulegający wzmocnieniu po dożylnym podaniu gadolinu, odpowiadający zmianie niedokrwiennej (ryc. 1).

Wykonano diagnostykę laboratoryjną potencjalnych przyczyn powstawania skrzeplin, niemniej zarówno w podstawowych badaniach biochemicznych (w tym lipidogram), jak i orientacyjnej ocenie markerów nowotworowych (alfa-fetoproteina [AFP], *alpha-*



Rycina 1A–D. Pasmowaty obszar w lewym wzgórzu odpowiadający świeżej zmianie niedokrwiennej w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego

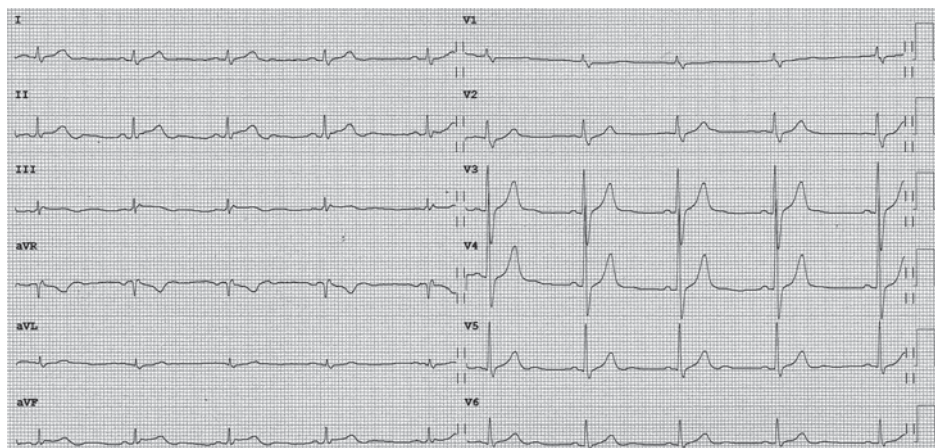
-fetoprotein], CA 19-9 [cancer antygen 19-9], antygen rakowo-łódowy [CEA, *carcinoembryonic antigen*] oraz analizie układu krzepnięcia (antytrombina III, białka C i S, fibrynogen) nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Diagnostykę poszerzono o między innymi o przeciwciała antyfosfolipidowe, przeciwciała przeciw beta₂-glikoproteinie, homocysteinę, czynnik von Willebranda, mutację czynnika V Leiden, antykoagulant tocznia, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) i przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) oraz o przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferii* IgG i IgM metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption test*), HIV Ag/Ab (*human immunodeficiency virus antigen/antibody*), nie wykazując odchylenia od normy. Wykonano również wiele badań diagnostycznych, między innymi 24-godzinne monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) metodą Holtera (rytm zatokowy, bez istotnych zaburzeń rytmu), zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, badania ultrasonograficzne (USG) naczyń domózgowych metodą Doplera (bez zmian hemodynamicznie istotnych, o prawidłowym spektrum, kierunku i prędkości przepływu (kompleks *intima-media* miał grubość

1,1 mm) oraz angiografię metodą tomografii komputerowej (angio-CT) tętnic szyjnych, uwidaczniając prawidłowe odejście tętnic od łuku aorty, obustronnie tętnice szyjne wspólne, wewnętrzne i zewnętrzne oraz kręgowo drożne. Tętnica podstawna, tętnice środkowe oraz tętnice koła Willisa były drożne, prawidłowo zakontrastowane.

Ze względu na wystąpienie udaru bez uchwytnej przyczyny chorego skierowano do kliniki kardiologii na poszerzoną diagnostykę kardiologiczną. W spoczynkowym badaniu EKG rytm serca był prawidłowy, 55/min, bez istotnej patologii (ryc. 2).

W przekłatkowym badaniu echokardiograficznym funkcja lewej komory serca była prawidłowa (frakcja wyrzutowa 65%). Nie stwierdzono istotnych zaburzeń przepływu przez zastawki serca; jedyną nieprawidłowością był tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (ryc. 3).

Wykonano również przezprzełykowe badanie echokardiograficzne, nie stwierdzając obecności materiału zatorowego w uszku lewego przedsionka ani w pozostałych jamach serca. Przegroda międzyprzedsionkowa w okolicy *fossa ovalis* była zbudowana z dwóch blaszek, między którymi nimi uwidoczono kanał, z widocznym strumieniem przepływu z lewego do prawego przedsionka (ryc. 4).



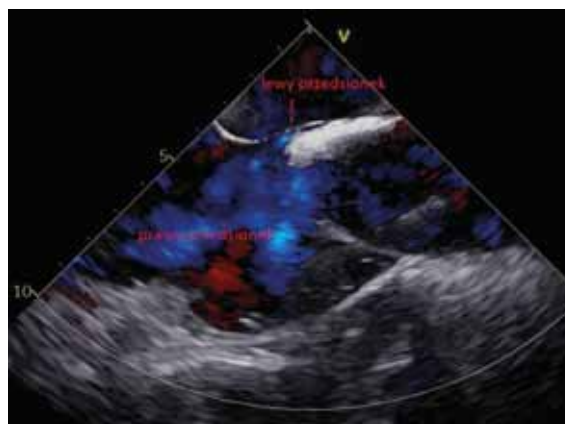
Rycina 2. Prawidłowy wynik spoczynkowego badania elektrokardiograficznego



Rycina 3. Tętniak przegrody międzyprzedsionkowej (zaznaczono strzałką) w echokardiografii przezklatkowej w projekcji czterojamowej

Po wykonaniu próby Valsalvy blaszka tkankowa od strony lewego przedsionka uchylała się, zwiększając szerokość kanału w obrazowaniu metodą doplera znakowanego kolorem (*color doppler flow imaging*), a po zastosowaniu środka kontrastowego (mieszanka: 0,9-proc. NaCl — sól fizjologiczna z powietrzem) zarejestrowano odwrócenie kierunku przepływu (ryc. 5).

Ze względu na ryzyko wystąpienia zatorowości skrzyżowanej w przypadku wystąpienia kolejnego

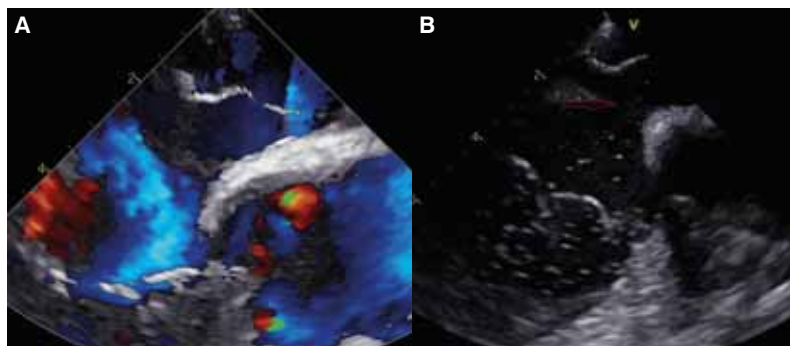


Rycina 4. Badanie przezprzełykowe, obrazowanie metodą doplera znakowanego kolorem: szczelinowaty kanał między blaszkami przegrody międzyprzedsionkowej, z niewielkiego stopnia przepływem lewo-prawym (zaznaczono strzałką)

epizodu zakrzepowego powtórnego epizodu zakrzepowo-zatorowego pacjenta zakwalifikowano do leczenia interwencyjnego, z zamknięciem ubytku okluderem.

OMÓWIENIE

Niemal połowa udarów mózgu u osób poniżej 55. roku życia to udary kryptogenne, występujące bez uchwytnej przyczyny, mimo przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej. Eksperti europejscy w dokumencie z 2019 roku [5] podkreślili, że zawsze w pierwszej kolejności należy wykluczyć migotanie przedsionków, jako jedną z głównych przyczyn udaru na tle zakrzepowo-zatorowym, i przeprowadzić podstawową ogólną diagnostykę przyczyn powstawania zakrzepów. Związek obecności PFO z wystę-



Rycina 5A–B. Echokardiografia przezprzetykowa: po wykonaniu próby Valsalwy uniesienie się blaszki przegrody międzyprzedsionkowej, przechodzenie pęcherzyków środka kontrastowego z prawego do lewego przedsionka (zaznaczono strzałką)

powaniem zatorowości skrzyżowanej, powodującej powikłania w postaci udaru mózgu, jest dyskusyjny od wielu lat. W sytuacjach zwiększenia ciśnienia w prawym przedsionku, na przykład podczas próby Valsalvy, przy niepełnym zarośnięciu się blaszek tkankowych przegrody międzyprzedsionkowej, może dochodzić do otwarcia kanału i wystąpienia krótkotrwałego przecieku prawo-lewego. Stwarza to możliwość przedostania się materiału zatorowego z obwodowego układu żylnego przez prawy, a następnie lewy przedsionek do aorty i krążenia dużego. Ponadto możliwe jest również formowanie i uwalnianie skrzepliny z samego kanału, zwłaszcza w przypadku współwystępowaniu tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej.

W dokumencie polskich ekspertów z 2019 roku [2] ujednolicono zasady dotyczące diagnostyki PFO, określając wskazania i metody wykonywania zabiegów zamykania kanału przepływu, a także uwzględniono w nim wcześniejsze zalecenia ekspertów europejskich z 2019 roku [5]. Podkreślono, że w grupie pacjentów z PFO udary kryptogenne w młodszych grupach wiekowych występują częściej niż w populacji ogólnej pacjentów z udarami mózgu. Dlatego u pacjentów po przebytych udarach mózgu zaleca się wykonanie echokardiografii przezklatkowej w celu diagnostycznym, także w kierunku ewentualnego występowania PFO. Badanie takie jest wstępną metodą oceny serca, które w przypadku prawidłowego wyniku powinno być rozszerzone o echokardiografię przezprzetykową (czułość wykrywania PFO obu metod wynosi odpowiednio 46% i 99%). Jednoznacznym potwierdzeniem możliwości występowania zatorowości skrzyżowanej jest udokumentowanie

odwrócenia kierunku przepływu po przeprowadzeniu próby Valsalvy (wykonywanej przez 10 s) z uwidocznieniem przechodzenia pęcherzyków środka kontrastowego (najczęściej wykorzystuje się mieszaninę soli fizjologicznej i powietrza podawaną przez 8 s) przez kanał w kierunku od prawego do lewego przedsionka. Inna metoda diagnostyki to przezczaszkowe badanie dopplerowskie jednej z dużych tętnic śródczaszkowych (TCD, *transcranial Doppler*) podczas podawania środka kontrastowego, zarówno przy swobodnym oddychaniu, jak i w trakcie próby Valsalvy [2].

Ryzyko wystąpienia zatorowości skrzyżowanej u pacjentów z PFO wzrasta w przypadku dodatkowych czynników ryzyka: obecności tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej, spoczynkowego przecieku prawo-lewego, dużego przecieku, zastawki Eustachiusza o rozmiarze ponad 10 mm lub siatki Chiariego, długiego tunelu PFO, starszego wieku, chorób stanowiących wskazanie do antykoagulacji, wywiadu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej lub zatorowości płucnej, wywiadu jednoczesowej zatorowości płucnej i systemowej, przebytego udaru mózgu, wielu ognisk w CT/MRI, incydentu związanego z długą podróżą/unieruchomieniem, podwyższonego stężenia D-dimerów ($> 1000 \mu\text{g/l}$), przyjmowania kwasu acetylosalicylowego (w porównaniu z pacjentami przyjmujących doustny antykoagulant [OAC, *oral anticoagulant*]) [2, 3, 5]. Wywiad migren czy też obecność tętniaka przegrody międzyprzedsionkowej u pacjenta bez udaru mózgu potwierdzonego w badaniach obrazowych nie stanowi wskazania do zamykania PFO, dlatego omawiany pacjent, mimo sytuacji potencjalnie związanych z występowaniem

Tabela 1. Skala *Risk of Paradoxical Embolism* (RoPE) służąca określeniu korzyści z zamknięcia przetrwałego otworu owalnego u pacjentów uzyskujących co najmniej 7 punktów

Skala RoPE	Możliwe punkty	Punktacja w RoPE
Brak nadciśnienia tętniczego	1	
Brak cukrzycy	1	
Brak wcześniejszych incydentów mózgowo-naczyniowych (udar mózgu/TIA)	1	
Niepalenie tytoniu	1	
Udar mózgu w lokalizacji korowej	1	
Wiek (lata):		
• 18–29	5	
• 30–39	4	
• 40–49	3	
• 50–59	2	
• 60–69	1	
• > 70	0	
Chory < 30. r.ż., bez nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, niepalący, udar mózgu zlokalizowany w obrębie kory mózgowej		Maks. 10
Chory ≥ 70. r.ż., obciążony nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, palący, udar mózgu o lokalizacji innej niż kora mózgowa		Min. 0

TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający atak niedokrwienności

zatorowości skrzyżowanej, nie miał wcześniej, przed wystąpieniem udaru mózgu, wskazań do postępowania interwencyjnego. Natomiast przebyty udar mózgu i występujące u tego chorego tętniak przegrody międzyprzedsionkowej oraz PFO z dużym przeciekiem prawo-lewym podczas próby Valsalwy w badaniu przezprzełykowym kwalifikują go ostatecznie do leczenia inwazyjnego.

Jeśli pacjent ma wskazania do przewlekłej OAC, to raczej zaleca się leczenie farmakologiczne. Natomiast w przypadku braku takich wskazań u pacjenta po przebyłym udarze mózgu/TIA z potwierdzonymi zmianami w badaniach neuroradiologicznych (CT, MRI), poniżej 60. roku życia, przy obecności PFO i co najmniej jednego czynnika podwyższonego ryzyka nawrotu wskazane jest zamknięcie PFO. U osób po incydencie mózgowym zdefiniowanym jak wyżej, ale ze stwierdzonym jedynie kanałem PFO bez innych czynników ryzyka również taki zabieg należy

rozważyć [2, 5]. W 2022 roku ukazały się wytyczne ekspertów amerykańskich z *Society for Cardiovascular Angiography & Interventions* (SCAI), w których u pacjentów w wieku 8–60 lat, po udarze mózgu i z potwierdzonym PFO rekomenduje się zamknięcie kanału, indywidualną decyzję uzależniając od czynników anatomicznych [3]. Eksperti amerykańscy podkreślili przydatność skali określającej ryzyko zatorowości skrzyżowanej RoPE (akronim od słów: *risk of paradoxical embolism*), w której osiągnięcie co najmniej 7 punktów wskazuje na korzyści dla pacjenta, wynikające z zamknięcia kanału (tab. 1) [3, 6]. Opisujący pacjent uzyskał w tej skali 8 punktów.

Obecnie „złotym standardem” jest technika przecewninkowa zamykania PFO [2, 3, 5]. Po zabiegu pacjenci powinni być leczeni podwójną terapią przeciw płytkową przez 1–3 miesiące, a następnie przewlekle kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg/dobę.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Kowalski M, Kowalczyk M. Patologie przegrody międzyprzedsionkowej. Wady wrodzone serca u dorosłych. In: Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. ed. Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Via Medica, Gdańsk 2019: 376–379.
- Araszkiewicz A, Bartuś S, Demkow M, et al. 3. Interwencyjne zamykanie przetrwałego otworu owalnego (PFO) w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych. Opinia ekspertów Asocjacji Interwencji Sercowo Naczyniowych oraz Sekcji Wrodzonych Wad Serca u Młodocianych i Dorosłych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska. 2019; 77(3): 90–104.
- Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the management of patent foramen ovale. JSCAI. 2022; 1(4), doi: 10.1016/j.jscai.2022.100039.
- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc. 1984; 59(1): 17–20, doi: 10.1016/s0025-6196(12)60336-x, indexed in Pubmed: 6694427.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. Euro-Intervention. 2019; 14(13): 1389–1402, doi: 10.4244/eij-d-18-00622, indexed in Pubmed: 30141306.
- Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-estimated attributable fraction correlates with the benefit of patent foramen ovale closure: an analysis of 3 trials. Stroke. 2020; 51(10): 3119–3123, doi: 10.1161/STROKE-AHA.120.029350, indexed in Pubmed: 32921262.

Opisy automatyczne spoczynkowego EKG, czyli jeszcze daleko do ideału, a zaufanie grozi pomyłką kliniczną

Automatic descriptions of the resting ECG, which is still far from ideal, and trust is at risk of clinical error

Rafał Baranowski 

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

Tym razem przedstawiamy kilka przykładów tego, jak automatyczna analiza spoczynkowego elektrokardiogramu (EKG) może się „mijać z prawdą”. Przestrzegam przed korzystaniem z nich osoby z małym doświadczeniem w analizowaniu zapisów EKG. Bardzo łatwo się zasugerują „podpowiedzią” i ruszy „domino”: zły opis → zła interpretacja kliniczna → błędne decyzje diagnostyczne i terapeutyczne. Niestety, zdarzają się przypadki, że nawet kardiolodzy korzystają z nich bezkrytycznie i podejmują na ich podstawie złe decyzje kliniczne. Popatrzmy na cztery przykłady z ostatniego miesiąca (ryc. 1).

Idźmy od początku. Czy w tym EKG naprawdę jest widoczne migotanie przedsionków? To bardzo poważne rozpoznanie, mające bardzo istotny wpływ na postępowanie kliniczne. Otóż w tym badaniu EKG nie ma zapisu migotania przedsionków, trzeba natomiast zauważyć załamki P (pochodzenia zatokowego). Widać przynajmniej dwa — przed piątą ewolucją QRS (z wydłużonym odcinkiem PQ z powodu refrakcji po pobudzeniu komorowym) i przed ostatnią ewolucją QRS. Zapis jest jednoczasowy, co można zobaczyć w odprowadzeniach kończynowych i przedser-

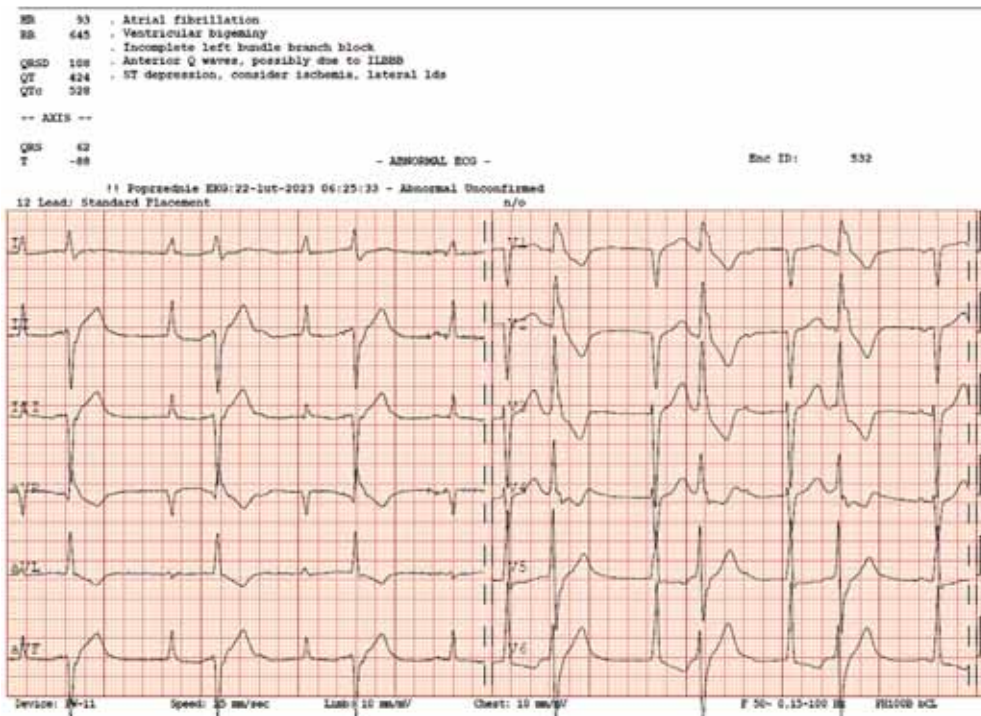
cowych. Jeśli zatem są załamki P, to nie ma migotania przedsionków! Rozpoznanie bigeminy komorowej jest prawdziwe. Teraz popatrzmy na zespoły QRS. Czas ich trwania wynosi około 100 ms. Niepełny blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB, *left bundle branch block*)? Popatrzmy na sumę amplitud R odprowadzeniu aVL i S w odprowadzeniu V3. Wynosi 30 mm, czyli jest spełnione kryterium przerostu lewej komory. Właśnie tak opisałbym to EKG: cechy przerostu lewej komory z wtórnymi zmianami odcinka ST (to te zmiany interpretowane jako możliwość cech niedokrwienia). W ten sposób „wyprostowaliśmy” automatyczny opis EKG.

Teraz drugi przykład (ryc. 2).

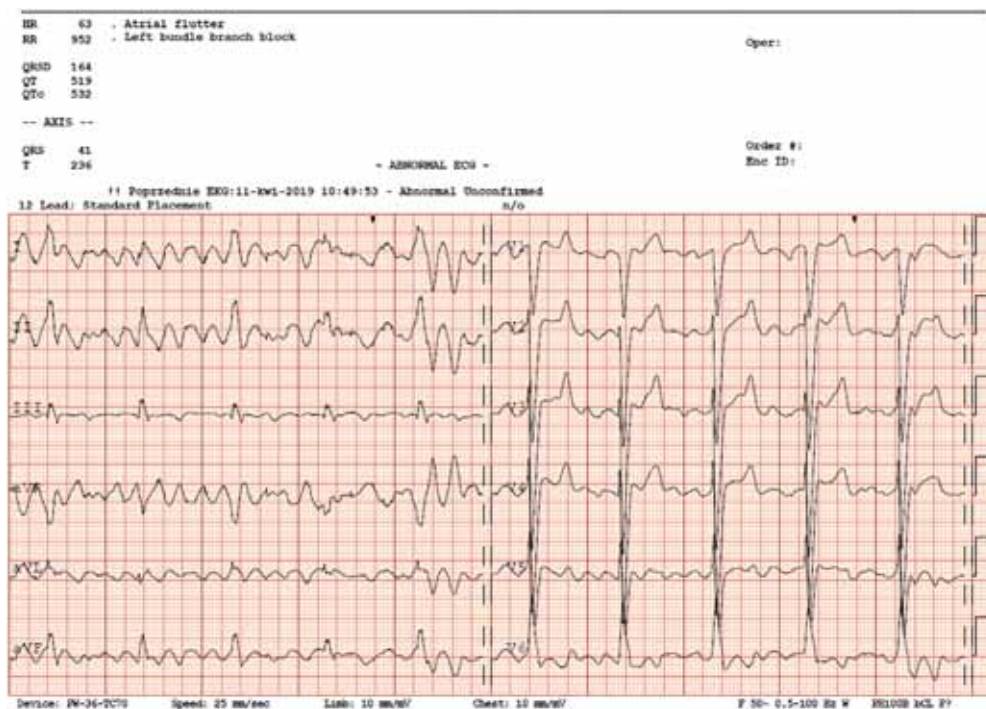
Rozpoczynamy weryfikację. Przede wszystkim zapis jest złej jakości — takie EKG nie powinno trafić do rąk lekarza. Niestety tak się stało i na dodatek trafiło na „podatny grunt”. Kardiolog nie zauważył, że to artefakty, a w odprowadzeniu III widać załamki P. Jak w pierwszym przykładzie zadziałała zasada „domina”, łącznie ze skierowaniem na ablację. Drugie rozpoznanie, czyli LBBB, jest prawidłowe.

Czas na trzeci przykład (ryc. 3) powiązany z poprzednim właśnie rozpoznanem LBBB.

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



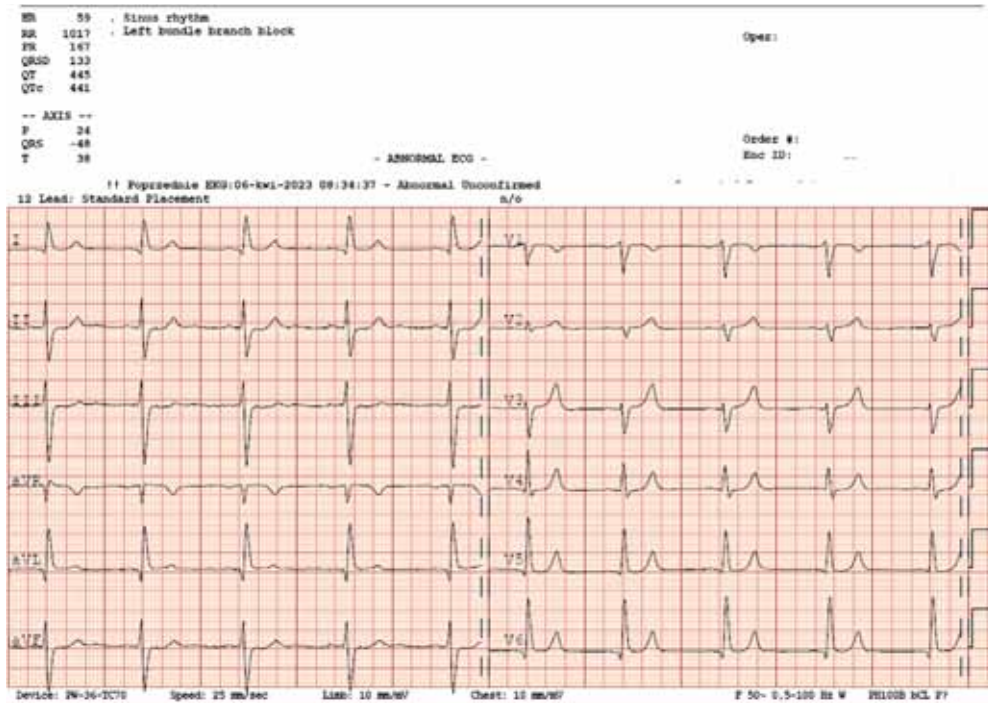
Rycina 1. Opis automatyczny: migotanie przedsionków. Bigeminia komorowa. Niepełny blok lewej odnogi pęczka Hisa. Załamki Q nad ścianą przednią — prawdopodobnie z powodu bloku lewej odnogi. Zmiany ST — rozważ niedokrwienie ściany bocznej



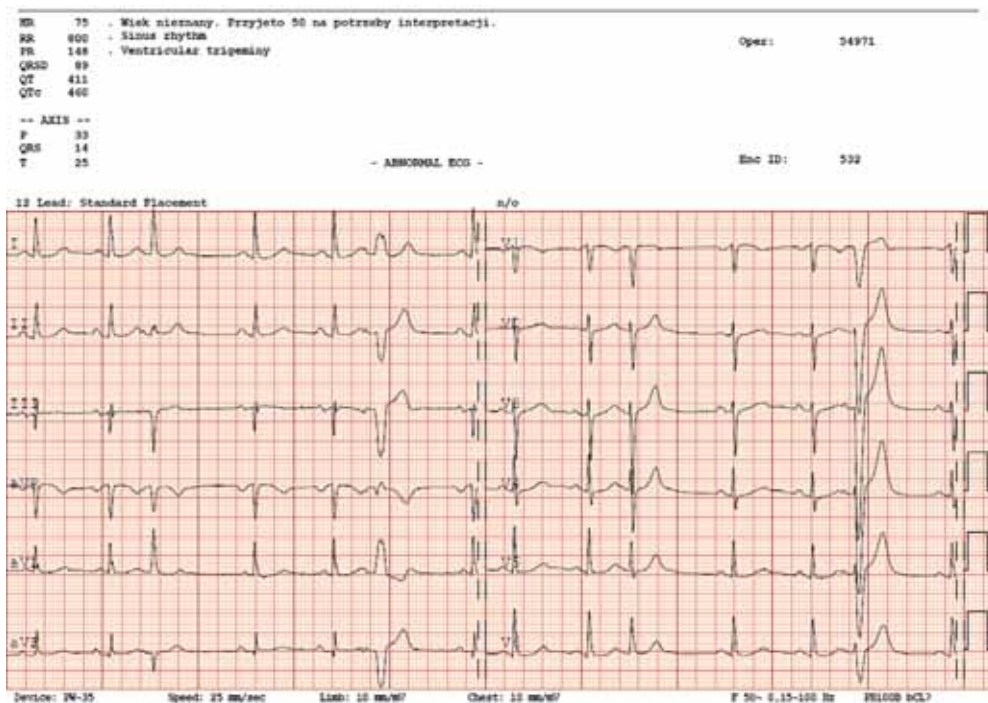
Rycina 2. Opis automatyczny: trzepotanie przedsionków. Blok lewej odnogi pęczka Hisa

Tym razem opis rytmu jest prawidłowy. Popatrzmy na zespoły QRS: mamy rozpoznanie LBBB, które jest w mojej opinii nieprawidłowe. Czas trwania QRS przekracza

120 ms, co najlepiej widać w trzeciej ewolucji. Zespół QRS rozpoczyna się na „grubej kresce” i wystarczy policzyć małe kratki. Mamy tu 130–140 ms. Czy morfologia zespołu



Rycina 3. Opis automatyczny: rytm zatokowy. Blok lewej odnogi pęczka Hisa



Rycina 4. Opis automatyczny: rytm zatokowy. Trigemina komorowa

QRS rzeczywiście spełnia kryteria LBBB? Czy w odprowadzeniach V5 i V6 widać charakterystyczne zazębienia na szczycie zespołu QRS? Nie ma ich, a — co więcej — w tych odprowadzeniach są załamki Q! Tęgo obraz LBBB nie przewiduje, chyba że rozpoznajemy cechy martwicy

w LBBB. Nie ma również typowych zmian wtórnych odcinka ST. Daleko tu więc do rozpoznania LBBB. Może raczej niespecyficzne zaburzenia przewodzenia śródkomorowego? A może to również obraz przerostu lewej komory? Popatrzmy na woltaż odprowadzeń kończynowych.

Ostatni zapis (ryc. 4) to „wpadka” w opisie arytmii.

Opis rytmu jest prawidłowy, natomiast opis arytmii — błędny. Popatrzmy na odprowadzenie II. Widać tu ewidentnie, że przed pobudzeniami przedwczesnymi są załamki P. Mamy trigeminię, ale nie komorową, lecz przed-sionkową, przewodzoną ze zmiennym stopniem aberracji. To jest taki przykład EKG, w którym w trakcie jednej wizyty można wyleczyć pacjenta z wcześniej

rozpoznanej arytmii komorowej bez potrzeby leczenia farmakologicznego czy ablacji. Wystarczy dokładna analiza zapisu EKG.

Podsumowując, uważajmy na opisy automatyczne; bądźmy nieufni, sprawdzajmy wszystko. Jeśli mamy małe doświadczenie w interpretacji zapisów EKG, to nie traktujmy ich jako sposobu nauki EKG. Najlepiej wówczas ich nie czytać, nie sugerować się.

LISAPROL 5 mg, 10 mg, 20 mg (Lisinoprilum) Skład jakościowy i ilościowy: Lisiprol, 5 mg – każda tabletkę zawiera 5 mg lisinoprylu w postaci lisinoprylu dwuwodnego. Lisiprol, 10 mg – każda tabletkę zawiera 10 mg lisinoprylu w postaci lisinoprylu dwuwodnego. Lisiprol, 20 mg – każda tabletkę zawiera 20 mg lisinoprylu w postaci lisinoprylu dwuwodnego. **Postać farmaceutyczna:** Lisiprol 5 mg – tabletki białe lub prawie białe, kwadratowe, obustronnie wypukłe, o średnicy ok. 6 mm, z oznakowaniem „5” po jednej stronie i kreską dzielącą po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Lisiprol 10 mg – tabletki białe lub prawie białe, kwadratowe, obustronnie wypukłe, o średnicy ok. 7 mm, z oznakowaniem „10” po jednej stronie i kreską dzielącą po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Lisiprol 20 mg – tabletki białe lub prawie białe, pikołkowe, obustronnie wypukłe, o średnicy ok. 8,5 mm, z oznakowaniem „20” po jednej stronie i kreską dzielącą po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Opakowanie:** 28 tabletek. **Wskazania terapeutyczne do stosowania:** Nadciśnienie tętnicze: Leczenie nadciśnienia tętniczego. Niewydolność serca: Leczenie objawowej niewydolności serca. Ostry zawał mięśnia sercowego: Krótkoterminowe (6 tygodni) leczenie stabilnych hemodynamicznie pacjentów w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia serca. Nerkowe powikłania cukrzycy: Leczenie choroby nerek u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z rozpacznym się nefropatią. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkę należy określić indywidualnie w zależności od profilu pacjenta i zmian wartości ciśnienia tętniczego. **Nadciśnienie tętnicze:** Lisinopryl może być stosowany u monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwnadciśnieniowymi z innych grup. **Dawka początkowa:** U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg. U pacjentów z wysoką aktywnością układu renina-angiotensyna-aldosteronu (w szczególności z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, niedoborem soli i (lub) zmniejszeniem objętości wewnątrzkrążeniowej, niewyrównaną niewydolnością serca lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym) może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. U tych pacjentów zalecana jest dawka początkowa 2,5 do 5 mg, a leczenie należy rozpocząć po ściślej kontroli lekarskiej. W przypadku zaburzeń czynności nerek wymagana jest mniejsza dawka początkowa. **Dawka podtrzymująca:** Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka podtrzymująca wynosi 20 mg, podawana jeden raz na dobę. Na ogół, jeśli pożądanego skutku nie zostają osiągnięte poprzez podawanie określonej dawki w okresie 2 do 4 tygodni, dawkę można wówczas zwiększyć. Maksymalna dawka stosowana w długoterwycy, kontrolowanych badaniach klinicznych to 80 mg na dobę. **Pacjenci otrzymujący leki moczopędne:** Po rozpoczęciu leczenia lisinoprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi. Dlatego też należy zachować ostrożność, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić zmniejszona objętość wewnątrzkrążeniowa i (lub) niedobór soli. Jeżeli jest to możliwe, należy odstawić lek moczopędny 2 do 3 dni przed rozpoczęciem leczenia lisinoprylem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie można przerwać podawania leku moczopędnego, leczenie lisinoprylem należy rozpocząć od dawki 5 mg. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. Kolejne dawki lisinoprylu należy określić na podstawie zmian wartości ciśnienia tętniczego. W razie potrzeby można wznowić podawanie leku moczopędnego. **Dostawianie dawki w zaburzeniach czynności nerek:** Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie kliniczną kreatyniny, tak jak przedstawiono, poniżej. Dostawianie dawki w zaburzeniach czynności nerek: Jeżeli kliniczna kreatynina (ml/min) wynosi mniej niż 10 ml/min (w tym pacjenci dializowani) to dawka początkowa (mg/dobę) wynosi 2,5 mg (Dawkowanie i (lub) częstość podawania należy dostosować w zależności od zmian wartości ciśnienia tętniczego). Jeżeli kliniczna kreatynina ma wartość 10-30 ml/min to dawka początkowa (mg/dobę) wynosi 2,55 mg, jeżeli kliniczna kreatynina ma wartość 31-60 ml/min to dawka początkowa (mg/dobę) wynosi 510 mg. Dawkę można stopniowo zwiększać, aż do uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego lub do maksymalnej dawki wynoszącej 40 mg na dobę. **Dzieci i młodzież w wieku 6-16 lat z nadciśnieniem tętniczym:** Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała > 50 kg. Dawkę należy dostosować indywidualnie, do dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg na dobę u pacjentów o masie ciała od 20 do < 50 kg oraz 40 mg u pacjentów o masie ciała > 50 kg. U dzieci i młodzieży nie badano dawek większych niż 0,61 mg/kg (lub powyżej 40 mg). U dzieci z zaburzoną czynnością nerek należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej lub wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami. **Niewydolność serca:** U pacjentów z objawową niewydolnością serca lisinopryl należy stosować jako leczenie dodatkowe z lekami moczopędnymi oraz, jeżeli to konieczne, z preparatami glikozydów nadaparyticy lub beta-adrenergikami. Leczenie lisinoprylem można rozpocząć od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg raz na dobę, którą należy podawać pod kontrolą lekarską w celu ustalenia początkowego wpływu na wartość ciśnienia tętniczego. Dawkę lisinoprylu należy zwiększać: nie więcej niż 10 mg; nie częściej niż co 2 tygodnie; do największej dawki tolerowanej przez pacjenta, maksymalnie do 35 mg raz na dobę. Dawkę należy dostosować na podstawie indywidualnej reakcji klinicznej pacjenta. U pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia niedociśnienia objawowego, np. pacjentów z niedoborem soli z hiponatremią lub bez, pacjenty z zmniejszoną objętością krwi krążącą i u pacjentów stosujących intensywne leczenie lekami moczopędnymi, należy wywrónąć istniejące zaburzenia, jeżeli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania lisinoprylu. Należy monitorować czynność nerek i stężenie potasu w surowicy. **Ostry zawał mięśnia sercowego:** Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednie standardowe leczenie, czyli leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy i beta-adrenergiki. Można podać dożylnie lub przezskórnie triazotan glicerolu. Jednocześnie z lisinoprylem. **Dawka początkowa (w ciągu pierwszych 3 dni od wystąpienia zawału):** Leczenie lisinoprylem można rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg. Pierwsza dawka lisinoprylu wynosi 5 mg, podana doustnie, kolejne dawki to 5 mg po 2,4 godzinach, 10 mg po 48 godzinach, a następnie 10 mg raz na dobę. U pacjentów z niskim ciśnieniem skurczowym krwi (120 mmHg lub niższym) na początku leczenia lub w okresie pierwszych 3 dni po zawale, należy stosować mniejszą dawkę – 2,5 mg doustnie. W przypadku zaburzeń czynności nerek (kreatynina < 80 ml/min), dawkę początkową lisinoprylu należy dostosować na podstawie kliniczny kreatyniny u pacjenta. **Dawka podtrzymująca:** Dawka podtrzymująca wynosi 10 mg raz na dobę. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe mniejsze bądź równe 100 mmHg), można zastosować dawkę podtrzymującą wynoszącą 5 mg, którą można czasowo zmniejszyć do 2,5 mg, w razie potrzeby. W przypadku utrzymywania się niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) lisinopryl należy odstawić. Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których wystąpił objaw niewydolności serca należy kontynuować stosowanie lisinoprylu. **Nerkowe powikłania cukrzycy:** U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu II z rozpacznym się nefropatią, dawka lisinoprylu wynosi 10 mg raz na dobę. Dawka może być zwiększona do 20 mg raz na dobę, jeżeli jest to konieczne w celu osiągnięcia wartości ciśnienia krążeniowego w pozycji siedzącej poniżej 90 mmHg. W przypadku zaburzeń czynności nerek (kreatynina < 80 ml/min), dawkę początkową lisinoprylu należy dostosować na podstawie klinicznej kreatyniny u pacjenta. **Dzieci i młodzież:** Doświadczenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku > 6 lat z nadciśnieniem tętniczym jest ograniczone, brak natomiast danych dotyczących stosowania w innych wskazaniach. Nie zaleca się stosowania lisinoprylu u dzieci w wskazaniach innych niż nadciśnienie tętnicze. Nie zaleca się stosowania lisinoprylu u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73m²). **Osoby w podwyższonym wieku:** W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zmian dotyczących skuteczności lub profilu bezpieczeństwa leku, związanych z wiekiem pacjenta. Jednakże, jeżeli u pacjentów w podwyższonym wieku występuje pogorszenie czynności nerek, należy dostosować się do podanych wcześniej wskazań (patrz: **Dostawianie dawki w zaburzeniach czynności nerek** w celu ustalenia dawki początkowej lisinoprylu. Później dawkę modyfikuje się w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego. **Pacjenci po przeszczepieniu nerki:** Brak doświadczeń dotyczących stosowania lisinoprylu u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się leczenia produktem Lisiprol. **Sposób podawania:** Lisiprol należy stosować doustnie w postaci pojedynczej dawki dobowej. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, lisinopryl należy przyjmować co najmniej 30 minut przed posiłkiem, ale nie wpływa na wchłanianie lisinoprylu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE). Występowanie w przeszłości obrzęku naczynioruchowego w związku ze stosowaniem inhibitora ACE. Dzieciaczki lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Lisiprol z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (wspólnym przeszacunkiem kreatyniny: GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Jednocześnie stosowanie z produktem zlożonym zawierającym sakubitril i walsartan - nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Lisiprol wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu zlożonego zawierającego sakubitril i walsartan. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Niedociśnienie tętnicze objawowe:** U pacjentów z niepokwalifikującym nadciśnieniem tętniczym, objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem, otrzymujących lisinopryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrzkrążeniowej, np. w wyniku leczenia moczopędnego, diety z ograniczeniem soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego renowacyjnego. Obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niewydolnością serca, z współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Największe prawdopodobieństwo dotyczy pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia objawowego należy ściśle monitorować rozpoczęcie leczenia i dostawianie dawki. Podobne zalecenia odnoszą się także do pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobami naczyniowo-mózgowymi, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach i, w razie potrzeby, podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie stanowi przeciwwskazania do stosowania kolejnych dawek, które zostaną wówczas podawać bez zaburzeń po zwiększeniu ciśnienia tętniczego na skutek uzupełnienia objętości wewnątrzkrążeniowej. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem lisinoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie stanowi powodu przerwania leczenia. Jeżeli niedociśnienie stanie się objawowe konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia lisinoprylem. **Niedociśnienie tętnicze w przebiegu ostrego zawału mięśnia sercowego:** Nie wolno rozpoczynać leczenia lisinoprylem u pacjentów z ostrym zawałem serca, jeżeli istnieje niedociśnienie tętnicze, ciężkie pogorszenie stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Do tej grupy zalicza się pacjentów z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 100 mmHg lub mniej lub pacjentów we wstrząsie kardiogenym. W czasie pierwszych 3 dni od wystąpienia zawału dawki należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeżeli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub czasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze się utrzymuje (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż godzinę) należy odstawić lisinopryl. **Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej/kardiomiotopii przerostowej:** Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podczas podawania lisinoprylu pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem dróg odpływu krwi z lewej komory serca, tak jak ma to miejsce w przypadku zwężenia zastawki aorty lub kardiomiotopii przerostowej. **Zaburzenia czynności nerek:** W przypadku zaburzeń czynności nerek (kreatynina < 80 ml/min), dawkowanie początkowe lisinoprylu należy dostosować na podstawie klinicznej kreatyniny, a następnie w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. Regularne monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny u tych pacjentów jest częścią praktyki lekarskiej. U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnieniem tętniczym występującym po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek. W takiej sytuacji opisywano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwrotnej. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jednej z nerek, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj ustępujące po przerwanieniu leczenia. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku współistnienia nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, występuje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ściśłym nadzorem lekarza od małej dawki i ostrożnie zwiększać dawkę. Ponieważ leki moczopędne mogą być czynnikiem ryzyka powiększenia zaburzeń, należy je odstawić i kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni leczenia lisinoprylem. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek występowało zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielkie i przemijające, jeżeli złączony był stosowany jednocześnie z lekami moczopędnymi. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lisinoprylu. W ostrym zawałcie mięśnia sercowego nie należy rozpoczynać leczenia lisinoprylem u pacjentów z objawami zaburzeń czynności nerek, określonymi jako stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 177 μmol/l (2 mg/dl) i (lub) białkomocznicy powyżej 500 mg/24 h. Jeżeli zaburzenia czynności nerek rozwijają się w trakcie leczenia lisinoprylem (stężenie kreatyniny w surowicy większe niż 265 μmol/l (3 mg/dl) lub podwojenie wartości sprzed leczenia), lekarz powinien rozważyć odstawienie lisinoprylu. **Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy:** W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głosi i (lub) całej krtań, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym lisinoprylem. Powyższe objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. W takich przypadkach lisinopryl należy natychmiast odstawić, wdrożyć odpowiednie leczenie i monitorować pacjenta, aby potwierdzić całkowite ustąpienie objawów przed wypisaniem. Nawet w przypadkach, kiedy występuje tylko obrzęk języka, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami może nie być wystarczające. Bardzo rzadko opisywano przypadki śmiertelne spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtań lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głosi lub krtań istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po zabrytmym zabiegu na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast zastosować leczenie doraźne, które może obejmować podanie adrenalinę i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarza do całkowitego ustąpienia objawów. Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów ras czarnej u pacjentów i innych ras. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, nie związanym ze stosowaniem inhibitorów ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE. Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE i produktu zlożonego zawierającego sakubitril i walsartan jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem zlożonym zawierającym sakubitril i walsartan z pacjentami, którzy nie po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki lisinoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia lisinoprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki produktu zlożonego zawierającego sakubitril i walsartan. Jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE z rakaekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych i języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie rakaekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) lub wildagliptyną u pacjentów otrzymujących inhibitor ACE. **Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów dializowanych:** U pacjentów dializowanych z urazem białki dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie stosujących inhibitor ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie białki dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferzy lipoprotein o małej gęstości (LDL):** U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE podczas aferzy lipoprotein o małej gęstości (LDL) z siarczanem dekantransu rzadko występowały zagrożające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcją tym można zapobiec odstawiając czasowo inhibitor ACE przed każdą aferzą. **Leczenie odczulające:** U pacjentów przyjmujących inhibitor ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów udało się uniknąć wystąpienia opisywanych reakcji, gdy tymczasowo odstawiono inhibitor ACE, ale narażony był, gdy przypadkowo ponownie zastosowano produkt leczniczy. **Niewydolność watroby:** Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpacznym w porównaniu z zółtaczką zastoynową, przechodzącą w piorunującą martwicę watroby i prowadzącą (czasem) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów przyjmujących lisinopryl, u których wystąpiła żółtaczka lub odnotowano znaczne zmiany aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie lisinoprylu i zastosować odpowiednie postępowanie. **Neutropenia/Agranuloocytoza:** U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranuloocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka, neutropenia występuje rzadko. Neutropenia i agranuloocytoza ustępują po przerwanieniu stosowania inhibitora ACE. Lisinopryl należy stosować z wyjątkową ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyniową, stosujących leki immunosupresyjne, przyjmujących allopuryloł lub prokainamid oraz u pacjentów, u których współistnieją te czynniki, zwłaszcza w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych pacjentów rozwinięły się ciężkie infekcje, w kilku przypadkach nie odpowiadające na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli zdiagnozować się stosowany u takich pacjentów zaleca się okresowe kontrowanie ilości krwinek białych, a pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji. **Podwojną blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA):** Istnieją dowody, że jednocześnie stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwojnej blokady układu RAA poprzez jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwojnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty ze ściśłym monitorowaniem czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II. **Basa:** Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powoduje występowanie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów ras czarnej z częstą częstotnością niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lisinopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów ras czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie wskutek większej częstości występowania niskiej aktywności reninowej osoczu u pacjentów ras czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Kaszel:** W trakcie leczenia inhibitorami ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po przerwanieniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu. **Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie:** U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami o właściwościach hipotensyjnych, lisinopryl może hamować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeżeli wystąpi niedociśnienie, które jest przypuszczalnie wynikiem takiego działania, można je wywrónać zwiększając objętość wewnątrzkrążeniową. **Hiperkalemia:** Inhibitory ACE mogą powodować hiperkalemie, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytutu soli kuchennej), leki moczopędne oszczędzające potas, (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), jak również u pacjentów, którzy przyjmują inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyny, trimetoprim lub kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprimu z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leków antagonistów aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkalemia. Jeśli jednocześnie stosowanie wteż wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy i czynności nerek. **Pacjenci z cukrzycą:** U pacjentów z cukrzycą, leczonych dostupnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE. **Lit:** Zazwyczaj nie zaleca się jednocześnie stosowania litu i lisinoprylu. **Ciąża i laktacja:** Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorami ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając leki, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Wpływ na płodność:** Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE u niewymyślanych kobiet. **Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w 2, 3, trzecim trymestrze ciąży.** Dana epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitor ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygnięte; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego ryzyka. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając leki, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE u niewymyślanych kobiet. **Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w 2, 3, trzecim trymestrze ciąży.** Dana epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitor ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygnięte; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego ryzyka. Jeżeli nie jest konieczna kontynuacja leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy rozpocząć alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, podając leki, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE oraz, w razie potrzeby, rozpocząć alternatywne leczenie. **Stwierdzono, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży u ludzi powoduje toksyczne działanie na płód (pogorszenie czynności nerek, małowidze, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkalemia). Jeżeli narażenie na inhibitor ACE miało miejsce od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzną kontrolę czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować noworodka, który matki przyjmowały inhibitor ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lisiprol podczas karmienia piersią ze względu na brak dostępnych informacji na temat jego stosowania. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia o lepszym zbadanym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie gdy karmione dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, iż czasami mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie. **Działania niepożądane:** Podczas leczenia lisinoprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano i zgłoszono następujące działania niepożądane, z podaną częstością: bardzo często (≥1/100), często (≥1/100 do <1/100), niestety często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/10 000), bardzo rzadko (<1/10 000), niierzadka (często nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Często: zawroty głowy pochodzenia ortostatycznego, bóle głowy, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie tętnicze), kaszel, wymioty, biegunka, zaburzenia czynności nerek; **Niezbyt często:** zespół nastroju, zaburzenia snu, omamy, parastezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zawał mięśnia sercowego prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka, objawy Raynauda, nietybłony sluzowej nosa, nudności, ból brzucha, niestrawność, wysypka, świąd, impotencja, zmęczenie, osłabienie, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperkalemia; **Rzadko:** zespół nieraźliwego wydzielenia hormonu antydiuretycznego (SIADH), spłątanie, zaburzenia wuchu, suchota błony sluzowej jamy ustnej, pokrzywka, hysienie, łuszczyca, nadwrażliwość/obrzęki naczynioruchowy; **obrzęki naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głosi i (lub) krtań, mocznica, ostria niewydolność nerek, ginekomastia, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia; Bardzo rzadko:** zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, agranuloocytoza, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia, choroba autoimmunologiczna, hipoglikemia, skurcz oskrzeli, zapalenie zatok, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, ożonofulioze zapalenie płuc, zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit, zapalenie watroby wątrobowokomorowej lub cholestatyczne, żółtaczka i niewydolność watroby, pocienie się, omdlenia, toksyczne martwicze oddziaływanie się nasłarką, zespół Stevensa-Johnsona, ruiemieloplastocytosis, chłoniak zrekomy skóły, skapomoc i (lub) bezmoc; **często niierzadka:** reakcja anafilaktyczna/reakcja o-anafilaktyczna, objawy depresji, omdlenia. Zgłaszano wystąpienie zespołu, który może obejmować jeden lub więcej następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń krwionośnych, bóle mięśni, ból stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwdrożdżycowych (ANA), obrzęczenie opadanie krwinek czerwonych (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne. **Dzieci i młodzież:** Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych wskazują, że lisinopryl jest ogólnie dobrze tolerowany u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym oraz jego profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. **Numer pozwolenia URP/MIPLN:** Lisiprol 5 mg – 15142, Lisiprol 10 mg – 15143, Lisiprol 20 mg – 15144. **Kategoria dostępności:** Wydawane z przepisu lekarskiego – **Rena Urzędowa detaliczna:** Lisiprol 5 mg – 7,56 PLN, Lisiprol 10 mg – 15,17 PLN, Lisiprol 20 mg – 15,17 PLN. **Podmiot odpowiedzialny:** Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., ul. ks. J. Poniatowskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki. **Adres do korespondencji:** Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., ul. Franciszka Klimczaka 1, 02-797 Warszawa, tel.: 22-593-93-00, fax: 22-858-23-90. **Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą zawartą w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), znajdującą się w: Dziale Medycznym Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., ul. ks. J. Poniatowskiego 5, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, tel.: +48 22-755-96-25; fax: +48 22-755-96-24. **24 – godzinny System Informacji Medycznej oraz zgłaszanie działań niepożądanych:** 22-755-96-48 **Adres e-mail:** lekalert@grodzisk.rgnet.org **Data aktualizacji:** 2019_03_19.****

LISPROL HCT (*Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum*) **Skład jakościowy i ilościowy:** Lisiprol HCT 10 mg +12,5 mg - 1 tabletki zawiera 10 mg lizinoprylu (w postaci 10,88 mg lizinoprylu dwuwodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu lub Lisiprol HCT, 20 mg +12,5 mg - 20 mg lizinoprylu (w postaci 21,76 mg lizinoprylu dwuwodnego) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu lub Lisiprol HCT, 20 mg + 25 mg - 20 mg lizinoprylu (w postaci 21,76 mg lizinoprylu dwuwodnego) oraz 25 mg hydrochlorotiazidu. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki. **Opakowanie:** 10 mg + 12,5 mg - 30 tabl., 20 mg + 12,5 mg - 30 tabl., 20 mg + 25 mg - 28 tabl. **Wskazania terapeutyczne do stosowania:** Nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych produktach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. **Dawkowanie i sposób podawania:** **Nadciśnienie tętnicze:** Lisiprol HCT, 10 mg +12,5 mg, Lisiprol HCT, 20 mg +12,5 mg, Lisiprol HCT, 20 mg + 25 mg. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia. Może zastąpić podawanie 10 mg lub 20 mg lizinoprylu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu w oddzielnych preparatach u pacjentów, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych preparatach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Jeżeli w ciągu 2 do 4 tygodni stosowania takiej dawki nie wystąpi pożądane działanie, dawkę można zwiększyć do dwóch tabletek raz na dobę. **Lisiprol HCT, 10 mg +12,5 mg, Lisiprol HCT, 20 mg +12,5 mg, Lisiprol HCT, 20 mg + 25 mg:** Zaczętych stosowana dawka wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych raz na dobę, produkt Lisiprol HCT należy przyjmować codziennie o tej samej porze. **Zaburzenia czynności nerek:** Tiadzy nie są odpowiednimi lekami moczopędowymi dla pacjentów z niewydolnością nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości kreatyniny skrajnie niskiej (0,30 ml/min) i mniej (t.j. w umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek). Nie należy stosować preparatu Lisiprol HCT w leczeniu początkowym pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku pacjentów z kreatyniną nerkową >30 / <80 ml/min produkt Lisiprol HCT można stosować jedynie po stopniowym zwiększaniu dawki poszczególnych składników leku. Zalecana dawka lizinoprylu podczas monoterapii w przypadku łagodnej niewydolności nerek wynosi 5 do 10 mg. **W cięższych poddawanie leku moczopędowym:** Po podaniu pierwszej dawki produktu Lisiprol HCT, szczególnie u pacjentów odwołanych i (lub) z niedoborem elektrolitów w wyniku zwiększonego leczenia lekami moczopędowymi, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Lek moczopędowy należy odstawić na 2 - 3 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Lisiprol HCT. Jeśli nie jest to możliwe, należy rozpocząć leczenie od stosowania lizinoprylu w dawce 5 mg w monoterapii. **Pacjenci w podeszłym wieku / u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.** W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja lizinoprylu i hydrochlorotiazidu podawanych jednocześnie były podobne u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku, jak i u pacjentów młodszych. W zakresie dawek wynoszących od 20 do 80 mg/dobę lizinopryl był równie skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), jak i u pacjentów młodszych. Zastosowanie lizinoprylu w monoterapii wywołało zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi w takim samym stopniu jak zastosowanie hydrochlorotiazidu lub atenololu w monoterapii. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie miał wpływu na tolerancję lizinoprylu. **Dzieci i młodzież:** Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci. **Sposób podawania:** Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na inne inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Nadwrażliwość na jakikolwiek lek z grupy pochodnych sulfonamidów. Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie w związku z wcześniejszym stosowaniem inhibitora ACE. Dzieci i młodzież z idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (kreatynina nerkowa <30 ml/min). Bezmooc. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisiprol HCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą i zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przeszacowania kreatyninowego, GFR<60 ml/min/1,73 m²). Jednoczesne stosowanie z sakubutylem z walsartanem. Nie rozpocząć leczenia produktem leczniczym Lisiprol HCT wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubutylu z walsartanem. **Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Objawowe niedociśnienie tętnicze:** U pacjentów z niewąskawym nadciśnieniem tętniczym rzadko obserwuje się objawowe niedociśnienie tętnicze, jednakże prawdopodobieństwo jego wystąpienia jest większe u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrzczaszkową, np. w wyniku leczenia moczopędowego, diety z ograniczeniem soli, u pacjentów dializowanych, z biegunką lub wymiotami oraz z ciężkim nadciśnieniem tętniczym reninogennym. U tych pacjentów należy regularnie wykonywać oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy z właściwą częstotliwością. U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego, rozpoczęcie leczenia i dostosowanie dawki należy prowadzić pod ścisłą kontrolą lekarską. Szczególną uwagę należy zwrócić na stężenia z chorobą niedokrwienną serca lub zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi, u których znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo-mózgowy. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, w razie potrzeby, podać 0,9% roztwór NaCl we wlewle dożylnym. Wystąpienie przemiążającego niedociśnienia tętniczego nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania leku. Po uornorowaniu objętości krwi krążącej i ciśnienia tętniczego można ponownie zastosować leczenie mniejszymi dawkami leku lub tym samym do składników produktu w monoterapii. U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, po zastosowaniu lizinoprylu może wystąpić dalsze obniżenie wartości ciśnienia tętniczego. To działanie jest spodziewane i zwykle nie stanowi przyczyną do odstawienia leku. W przypadku, gdy wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu. **Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa:** podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizinopryl należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu krwi z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aortalnej i kardiomiopatia przerostowa. **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA):** Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrzej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. **Zaburzenia czynności nerek:** Tiadzy nie są odpowiednimi lekami moczopędowymi dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nie są skuteczne w przypadku wartości kreatyniny 30 ml/min i mniej (co odpowiada umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności nerek). U pacjentów z niewydolnością nerek (kreatynina nerkowa lub równy 80 ml/min) nie należy stosować skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu dopóki nie zostanie zwiększona dawka poszczególnych substancji czynnych nie uzyska się możliwości stosowania dawek takich, jakie zawiera są w preparacie złożonym. U pacjentów z niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takich sytuacjach zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek, zwykle odwracalnej. U niektórych pacjentów z ostrym zwężeniem tętnic nerkowych lub z zwężeniem tętnicy jednej czymnej nerk, leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, obserwowano zwiększenie stężenia moczku i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj odwracalne po przerwaniu leczenia. Zmiany takie są najbardziej prawdopodobne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku jednoczesnego występowania nadciśnienia naczyniowo-nerkowego istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć pod ścisłym nadzorem lekarza, od stosowania małych dawek i ostrożnie zwiększać dawkę. Ponieważ stosowanie leków moczopędowych może przyczynić się do wystąpienia opisanych powyżej zaburzeń, dlatego w pierwszych tygodniach leczenia skojarzeniem lizinoprylu i hydrochlorotiazidu należy kontrolować czynność nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wcześniej nie stwierdzono choroby nerek, obserwowano zazwyczaj niewielkie i przemiążające zwiększenie stężenia moczku i kreatyniny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania lizinoprylu i leku moczopędowego. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędowego i (lub) lizinoprylu. **Wstępne leczenie diuretykiem:** Leczenie moczopędowe należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu. Jeśli nie jest to możliwe, leczenie należy rozpocząć od podawania samego lizinoprylu w dawce 5 mg. **Przeciwwskazanie:** Nie zaleca się stosowania ze względu na brak dowodów dotyczących stosowania u pacjentów poddanych w ostatnich czasie przeszczepom nerki. **Reakcje rzekomonafalkacyjne u pacjentów poddanych hemodializie:** Stosowanie skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu nie jest wskazane u pacjentów wymagających dializoterapii z powodu niewydolności nerek. U pacjentów poddanych niektórym rodzajom dializoterapii (np. z zastosowaniem blm dializacyjnych o dużej przepuszczalności AN 69 oraz podczas aferyzy LDY z użyciem siarczanu dektanu) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE zgłaszano występowanie reakcji rzekomonafalkacyjnych. U tych pacjentów należy rozważyć stosowanie blm dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwdziałających z innej grupy. **Reakcja rzekomonafalkacyjna podczas aferyzy lipoprotein o małej gęstości (LDL):** W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zaburzające życie reakcje anafalityczne podczas aferyzy LDL z użyciem siarczanu dektanu. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie leczenia inhibitorami ACE przed każdą aferyzą. **Zaburzenia dotyczące wątroby:** U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub u których występuje postępująca choroba wątroby należy ostrożnie stosować lek moczopędowy, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywoływać spiączkę wątrobową. Stosowanie inhibitorów ACE w rzadkich przypadkach wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od dołżać cholestazy i lub zapalenia wątroby, a następnie postępuje do pójrującej martwicy wątroby i (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeżeli podczas podawania skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu wystąpi dołżaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, leczenie należy odstawić i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. **Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:** U pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym lub znieczuleniu z zastosowaniem środków powodujących niedociśnienie tętnicze, lizinopryl może blokować powstawanie angiotensyny II, wzdnie do kompensacyjnego uwalniaenia reniny. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, gdy rozważany jest powyższy mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. **Wpływ na metabolizm i układ endokrynologiczny:** Leczenie inhibitorem ACE i tiadzydowym lekiem moczopędowym może zaburzać tolerancję glukozy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, w tym insuliny. U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insulinią, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy monitorować stężenie glukozy we krwi. W czasie leczenia tiadzydami może się ujawnić cukrzyca utajona. Podczas stosowania tiadzydowych leków moczopędowych może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów. Stosowanie tiadzydów może u niektórych pacjentów powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu i (lub) napad dny. Jednakże lizinopryl może zwiększać wydalanie kwasu moczowego z moczem i w ten sposób osłabia hiperurykemię powodowaną przez hydrochlorotiazid. **Zaburzenia równowagi elektrolitowej:** U każdego pacjenta stosującego terapię diuretykami, powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy. Tiadzy i w tym hydrochlorotiazid, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hipokalemia, hiponatremia i zasadowica hipochlorcemiczna). Objawy ostrzegawcze zaburzeń wodno-elektrolitowych to suchość błon śluzowych jamy ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, bóle lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomoc, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty. W czasie upałów u pacjentów z obrzękami może wystąpić hiponatremia z rozciezczeniem. Niedobór chlorków jest u osób łagodny i nie wymaga leczenia. Wykazano, że tiadzy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemu. Tiadzy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem i może to spowodować sporadycznie i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy. Znaczna hiperkalemia może być dowiejoną nadciśnieniem przyczyną. Należy odstawić tiadzy przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przyszczy. **Hiperkalemia:** Inhibitory ACE mogą powodować hiperkalemie, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów, z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytutu soli kuchennej), lek moczopędowy oszczędzający potas (np. spironolakton, epleron, triamteren lub amilorid), jak również u pacjentów którzy przyjmują inne leki zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparynę, trimetoprym lub kotrimoksazol, będący skojarzeniem trimetoprymu i sulfametoksazolu), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub antagonistami receptora angiotensyny II może wystąpić hiperkalemia. Jeśli jednocześnie stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy i czynności nerek. **Pacjenci z cukrzycą:** U pacjentów z cukrzycą leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insulinią, podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi. **Nadwrażliwość/obrzęki naczynioruchowy:** U pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę, w tym lizinoprylem, opisywano nieczęste przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, wraz, języka, głośni i (lub) krtań. Takie działanie może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast odstawić lizinopryl i zastosować odpowiednie leczenie oraz obserwację lekarską trwającą aż do całkowitego ustąpienia objawów. Nawet w przypadkach, gdy obrzęki ograniczają się tylko do języka, bez niewydolności oddechowej, pacjenci mogą wymagać przedłużonej obserwacji, ponieważ stosowanie leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów może okazać się niewystarczające. Opisywano bardzo rzadkie przypadki zgonów z powodu obrzęku naczynioruchowego krtań i języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtań istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów z zabiegiem chirurgicznym w obrębie dróg oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć odpowiednie postępowanie ratunkowe. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) mechaniczne utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą opieką medyczną aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił niezależnie od leczenia inhibitorami ACE, może występować zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorami ACE. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubutylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubutylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubutylu z walsartanem. **Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i rcaekadrolity, inhibitorów mTOR** (np. sirolimus, everolimus, temsylimolus) lub waldigapiny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń). Należy zachować ostrożność rozpoznając leczenie rcaekadrolity, inhibitorami mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsylimolus) lub waldigapiny u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. **LISIPROL HCT, 20 mg + 25 mg):** **Ostra toksyczność na układ oddechowy:** Po przyjęciu hydrochlorotiazidu notowano bardzo rzadko pojawiające przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt Lisiprol HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS. **Leczenie odczulające:** U pacjentów stosujących inhibitory ACE obserwowano reakcje rzekomonafalkacyjne podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych). Reakcji tych nie obserwowano w przypadku czasowego odstawienia inhibitorów ACE, ale występowały po przypadkowym ponownym podaniu alergenu w okresie po wznowieniu leczenia inhibitorami ACE. **Nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry:** W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego królestwa rejestru nowotworów zośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów żłobianych skóry (NM5C, ang. non-melanoma skin cancer) [raka postawianokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazid (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotoutulające HCTZ. Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NM5C i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szyćki kontrolny z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakikolwiek podejrzanym zmian skórnych. Pacjenciom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów żłobianych skóry, jak ograniczenie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skóry należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NM5C, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ. **Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność i jaskra wadczą zmkniętego kąta:** Sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów mogą powodować reakcję idyosyncrasyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową królwoznocznością i ostria jaskry zamkniętego kąta. Objawy obejmują ostrą początek pogorszenia ostrości widzenia lub bólu oczu i zwykle pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostria jaskry zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraoty wzroku. Podstawowym leczeniem jest zaprzestanie przyjmowania leku zawierającego sulfonamidy lub pochodne sulfonamidów tak szybko jak to możliwe. Natychmiastowe zabiegi medyczne lub chirurgiczne mogą wymagać rozważenia, jeżeli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być alergia na sulfonamidy lub penicyliny w wywiadzie. **Neutropenia/agranulocytoza:** U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, malykopluczenicy i niedokrwistości. Neutropenia występuje rzadko u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u których nie występują dodatkowe czynniki ryzyka. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po zaprzestaniu stosowania inhibitora ACE. Lizinopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyniową, poddanych leczeniu immunosupresyjnym, przyjmujących allopuryln lub prokainamid, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników, szczególnie jeśli współistnieje niewydolność nerek. U niektórych pacjentów występowały poważne zakażenia, które w podanych przypadkach były oporne na intensywną antybiotykoterapię. W przypadku stosowania lizinoprylu w takiej grupie pacjentów należy regularnie oznaczać liczbę krwinek białych i poinformować pacjentów, aby zgłaszali jakikolwiek objawy zakażenia. **Rasa:** Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania inhibitorów ACE jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, lizinopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej w porównaniu z pacjentami innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Kaszlel:** W trakcie leczenia inhibitorami ACE obserwowano występowanie kaszlu. Typowy kaszel jest suchy, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia inhibitorem ACE. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględnić fakt, że przynajmniej część był spowodowana inhibitorem ACE. **Ciąż:** Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z item nie jest ono od zalecane. **Testy antydingopowe:** Hydrochlorotiazid obecny w tym produkcie leczniczym, może powodować dodatni wynik testu antydingopowego. **Cięża:** Leczenie inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących cięża należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnienione o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne. **Cięża i laktacja:** Cięża: **Inhibitory ACE** - Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane. Dane epidemiologiczne nie dostarczają wystarczających dowodów na ryzyko teratogenne wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących cięża należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnienione o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba, że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku rozpoznaćia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne. Narażenia na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko toksycznego działania na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, malykowiecie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkalemia). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymstru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki. Noworodki, którym matka stosowała inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia. **Hydrochlorotiazid** - dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazidu w czasie ciąży, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazid przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazidu, stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może pogorszyć perfuzję łożyskowo-płodową oraz może powodować u płodu i noworodka zastończaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i malykopluczykowie. Hydrochlorotiazid nie powinien być stosowany w przypadku obrzęku ciążowego, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego w związku z ryzykiem zmniejszenia objętości osocza i hipoproteinizacji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby. Hydrochlorotiazid nie powinien być wykorzystywany w celu leczenia nadciśnienia samoistnego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, gdy żadne inne leczenie nie może być zastosowane. **Karmienie piersią:** **Inhibitory ACE** - ze względu na brak danych dotyczących stosowania skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu w okresie karmienia piersią, jego stosowanie nie jest zalecane u kobiet karmiących piersią. Zaleca się zastosowanie alternatywnego leczenia u ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie karmienia piersią, szczególnie w czasie karmienia noworodków i wcześniaków. **Hydrochlorotiazid** - hydrochlorotiazid w małych ilościach jest wydzielany do mleka matki. Stosowanie tiadzydów w dużych dawkach nasila diurezę i może hamować wytwarzanie mleka. Stosowanie skojarzenia lizinoprylu i hydrochlorotiazidu w okresie karmienia piersią nie jest zalecane. Jeśli jednak stosuje się skojarzone leczenie lizinoprylem i hydrochlorotiazidem podczas karmienia piersią, wówczas dawki powinny być możliwe jak najmniejsze. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn:** Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnienionych, skojarzone stosowanie lizinoprylu i hydrochlorotiazidu może mieć łagodny do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Działanie to występuje szczególnie na początku leczenia lub podczas zmiany dawki, jak również podczas jednoczesnego spożycia alkoholu, jednakże zależy to od indywidualnej wrażliwości pacjenta. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy i zmęczenia. **Działania niepożądane:** **Lizinopryl:** **Rzadko (szk. 1/10000 do $<1/10000$):** zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), splątanie, zaburzenia wrażliwość, suchość błony śluzowej jamy ustnej, nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy; obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, wraz, języka, głośni i (lub) krtań, pokrzywka, wysienie, luszczyca, sucha, ostria niewydolność nerek, ginekostatnia, hiponatremia. **Barzdo rzadko (<1/10000):** zahamowanie czynności szpiku kostnego, niedokrwistość, malykopluczenicy, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, uogólnione powiększenie węzłków chłonnych, choroba autoimmunologiczna, hipoglikemia, skurcz oskrzeli, zapalenie zao, alergiczne zapalenie spojówek, płucnicy i (lub) enofimowe zapalenie pęcherzyka, zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jeli, zapalenie wątroby – wątrobowo-komórkowe lub cholestazy, zwiększona niewydolność wątroby (Barzdo rzadko u niektórych pacjentów zgłaszano przypadki, gdy niepożądaną reakcją wzrostu zapalenia wątroby doprowadził do niewydolności wątroby. Pacjenci stosujący skojarzenie lizinoprylu i hydrochlorotiazidu, u których wystąpił dołżaczka lub zauważalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, powinni zaprzestąć przyjmowania leczenia skojarzonego i powinni podlegać odpowiedniej kontroli), obfite pocenie się, pęcherzyczka, toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy, chłoniak rzekomy skóry (Obszerwano zespół obejmujący jeden lub więcej z następujących objawów: gorączka, zapalenie naczy, bóle mięśni, bóle stawów/zapalenie stawów, dotychczas miano przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych (ANA), przypsospobienie AO, eozynofilia i leukocytosia, wysypka, reakcje nadwrażliwości na światło i inne objawy dermatologiczne), skąpomoc/bezmooc, **Nieważ** często 1/1000 do $<1/1000$): zmiany narktya, zespół depresyjny, parastezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku, zaburzenia snu, zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do nadmiernej niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka, kołatanie serca, tachykardia, zespół Raynouda, niezbyt błony śluzowej nosa, nudności, ból brzucha i niestrawność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenia czynności nerek. **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** omamy, reakcje anafalityczne/rzekomonafalkacyjne, nagłe zacierwienie zwiawszaczka i szyi. **Hydrochlorotiazid** **częstość nieznana:** zapalenie siłniecek, nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry (tak postawianokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, malykopluczenicy, niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anoreksja, hiperpigmentacja, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokalemia), zasadowica hipochlorcemiczna oraz hipomagnezemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczianowa, niepokój, depresja, zaburzenia snu, urata apofity, parastezja, zapalenie naczyni, widzenie na czarno, przemiążające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie ortostatyczne, martwicze zapalenie naczy (zapalenie naczyni, zapalenie naczyń w obrębie dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zaparcie, zapalenie trzustki, dołżaczka (wewnątrzgałkowa dołżaczka zastońska), reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczni rumieniawoty układowy, reakcje skóra i wywołujące zapalenie łozni rumieniawoty skóry, reaktywna skóra i zapalenie tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenia czynności nerek. **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** omamy, reakcje anafalityczne/rzekomonafalkacyjne, nagłe zacierwienie zwiawszaczka i szyi. **Hydrochlorotiazid** **częstość nieznana:** zapalenie siłniecek, nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry (tak postawianokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, malykopluczenicy, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anoreksja, hiperpigmentacja, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokalemia), zasadowica hipochlorcemiczna oraz hipomagnezemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczianowa, niepokój, depresja, zaburzenia snu, urata apofity, parastezja, zapalenie naczyni, widzenie na czarno, przemiążające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie ortostatyczne, martwicze zapalenie naczy (zapalenie naczyni, zapalenie naczyń w obrębie dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zaparcie, zapalenie trzustki, dołżaczka (wewnątrzgałkowa dołżaczka zastońska), reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczni rumieniawoty układowy, reakcje skóra i wywołujące zapalenie łozni rumieniawoty skóry, reaktywna skóra i zapalenie tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenia czynności nerek. **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** omamy, reakcje anafalityczne/rzekomonafalkacyjne, nagłe zacierwienie zwiawszaczka i szyi. **Hydrochlorotiazid** **częstość nieznana:** zapalenie siłniecek, nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry (tak postawianokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, malykopluczenicy, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anoreksja, hiperpigmentacja, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokalemia), zasadowica hipochlorcemiczna oraz hipomagnezemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczianowa, niepokój, depresja, zaburzenia snu, urata apofity, parastezja, zapalenie naczyni, widzenie na czarno, przemiążające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie ortostatyczne, martwicze zapalenie naczy (zapalenie naczyni, zapalenie naczyń w obrębie dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zaparcie, zapalenie trzustki, dołżaczka (wewnątrzgałkowa dołżaczka zastońska), reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczni rumieniawoty układowy, reakcje skóra i wywołujące zapalenie łozni rumieniawoty skóry, reaktywna skóra i zapalenie tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenia czynności nerek. **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** omamy, reakcje anafalityczne/rzekomonafalkacyjne, nagłe zacierwienie zwiawszaczka i szyi. **Hydrochlorotiazid** **częstość nieznana:** zapalenie siłniecek, nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry (tak postawianokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, malykopluczenicy, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anoreksja, hiperpigmentacja, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokalemia), zasadowica hipochlorcemiczna oraz hipomagnezemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczianowa, niepokój, depresja, zaburzenia snu, urata apofity, parastezja, zapalenie naczyni, widzenie na czarno, przemiążające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie ortostatyczne, martwicze zapalenie naczy (zapalenie naczyni, zapalenie naczyń w obrębie dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zaparcie, zapalenie trzustki, dołżaczka (wewnątrzgałkowa dołżaczka zastońska), reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczni rumieniawoty układowy, reakcje skóra i wywołujące zapalenie łozni rumieniawoty skóry, reaktywna skóra i zapalenie tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenia czynności nerek. **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):** omamy, reakcje anafalityczne/rzekomonafalkacyjne, nagłe zacierwienie zwiawszaczka i szyi. **Hydrochlorotiazid** **częstość nieznana:** zapalenie siłniecek, nieczerniakowe nowotwory żłobiane skóry (tak postawianokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry), leukopenia, neutropenia i (lub) agranulocytoza, malykopluczenicy, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, anoreksja, hiperpigmentacja, cukromocz, hiperurykemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokalemia), zasadowica hipochlorcemiczna oraz hipomagnezemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, dna moczianowa, niepokój, depresja, zaburzenia snu, urata apofity, parastezja, zapalenie naczyni, widzenie na czarno, przemiążające zaburzenia widzenia, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniową a wadówką, ostria królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie ortostatyczne, martwicze zapalenie naczy (zapalenie naczyni, zapalenie naczyń w obrębie dróg oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc), królwoznoczność, jaskra z zamkniętym kątem przesłania, zaparcie, zapalenie trzustki, dołżaczka (wewnątrzgałkowa dołżaczka zastońska), reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, toczni rumieniawoty układowy, reakcje skóra i wywołujące zapalenie łozni rumieniawoty skóry, reaktywna skóra i zapalenie tarczycy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, wysypka, światłowidzenie, astenia, zmęczenie, zwiększenie stężenia moczku we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkalemia. **często 1/100 do $<1/100$):** zawroty głowy pochodzenia osłonkowego, ból w głowie, omdlenie, objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kas

Kompleksowa terapia hipotensyjna oparta na lizynoprylu

MONOTERAPIA

Lisiprol: lizynopryl

Lisiprol[®]

Lisinoprilum

5 mg, 10 mg, 20 mg

SPRYTNIJSZY od innych

5 10 20 mg



TERAPIA SKOJARZONA (SPC – single pill combination)

podstawowe połączenia dwulekowe według wytycznych **PTNT 2019**¹

Lisiprol HCT: lizynopryl + hydrochlorotiazyd

Lisiprol HCT[®]

Lisinoprilum+Hydrochlorothiazidum

Harmonia
współdziałania

10+12,5 20+12,5 20+25 mg



Dironorm: lizynopryl + amlodypina

Dironorm[®]

Lisinoprilum + Amlodipinum

10 mg + 5 mg; 20 mg + 5 mg; 20 mg + 10 mg

Zwielokrotnij szansę
na osiągnięcie celu

10+5 20+5 20+10 mg



1. A. Tykarski i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019;5(1):1-86