

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 2-3, strony 53-144



Zilebesiran w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Zilebesiran in the treatment of hypertension

Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz

STRUGGLE FOR. Stanowisko Włosko-Polsko-Hiszpańsko-Uzbecko-Wietnamskie 2023

STRUGGLE FOR. Italian-Polish-Spanish-Uzbek-Vietnamese Expert Forum Position Paper 2023

Krzysztof J. Filipiak, Vivencio Barrios, Claudio Ferri i wsp.

Flozyny w niewydolności serca

Flozins in heart failure

Patrycja Piłat, Michał Jurkiewicz, Sebastian Krych, Bożena Szyguła-Jurkiewicz

Miopatia po lekach hipolipemizujących

Myopathy after lipid-lowering drugs

Marcin Wełnicki

Prosty sposób weryfikacji niemiarowej, szybkiej lub wolnej pracy serca

A simple way to verify non-measurable, fast or slow heart rate

Rafał Baranowski

Mikrobiota jelit i probiotyki a zaburzenia lipidowe

Intestinal microbiota and probiotics versus lipid disorders

Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz



Nadciśnienie tętnicze

u dzieci, młodzieży
i młodych dorosłych



SZCZEGÓŁY



13 grudnia 2023 roku od godziny 18:00

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Mieczysław Litwin

Prezes Elekt PTNT

www.ntudim.viamedica.pl

PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Ivabradyna

to część pełnej, rekomendowanej
terapii niewydolności serca



SERVIER
moved by you

**Ivabradyna redukuje
śmiertelność całkowitą o 17%**
u chorych z HFrEF i HR \geq 75 u./min.*

Ivabradine Anpharm 5 mg, Ivabradine Anpharm 7,5 mg (iwabradyna), tabletki powlekane

SKŁAD: Ivabradine Anpharm 5 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru). Ivabradine Anpharm 7,5 mg tabletki powlekane: każda tabletka powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna. **Postać farmaceutyczna:** Ivabradine Anpharm 5 mg: tabletka powlekana barwy flososowej, podłużna, z rowkiem ułatwiającym podział tabletki po obu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie i „S” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Ivabradine Anpharm 7,5 mg: tabletka powlekana barwy flososowej, trójkątna, z wytłoczonym oznakowaniem „7,5” po jednej stronie i „S” po drugiej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej: Iwabradyna jest wskazana w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokręniową serca, z prawidłowym rytmem zatokowym oraz z częstością akcji serca ≥ 70 uderzeń na minutę. Iwabradyna jest wskazana: - u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków; - lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku. **Leczenie przewlekłej niewydolności serca:** Iwabradyna jest wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u dorosłych pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej: Zaleca się, aby decyzja o rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawkowania została podjęta po dokonaniu serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych. Dawka początkowa iwabradyny nie powinna przekraczać 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Po trzech do czterech tygodniach leczenia, jeśli u pacjenta wciąż występują objawy, jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana i gdy częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 uderzeń na minutę, dawka może być zwiększona do kolejnej większej dawki u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 7,5 mg dwa razy na dobę. Jeśli w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia nie ma poprawy odnośnie objawów dławicy piersiowej, terapię iwabradyną należy przerwać. Dodatkowo, należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli reakcja odnośnie objawów jest tylko ograniczona oraz kiedy nie ma klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu trzech miesięcy. Jeżeli w czasie leczenia zmniejsza się częstość akcji serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć do najmniejszej dawki 2,5 mg dwa razy na dobę (dwa razy na dobę po pół tabletki 5 mg). Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca. Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub pomimo zmniejszenia dawki utrzymują się objawy bradykardii. **Leczenie przewlekłej niewydolności serca:** Leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie. Jeśli częstość akcji serca wynosi od 50 do 60 uderzeń na minutę, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejsza się trwale do poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, u pacjentów otrzymujących 7,5 mg dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku zwiększy się trwale do powyżej 60 uderzeń na minutę, u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę można zwiększyć. Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca pozostaje poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii. **Szczególne grupy pacjentów: Pacjenci w wieku podeszłym:** U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej leku (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. dwa razy po pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie potrzeby. **Zaburzenie czynności nerek:** Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny powyżej 15 ml/min. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów, iwabradynę należy stosować ze szczególną ostrożnością. **Zaburzenie czynności wątroby:** Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniem czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie opisano dostępne dane dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca. Nie można przewidzieć zaleceń dotyczących dawkowania. Brak dostępnych danych dotyczących objawowego leczenia przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej. **Sposób podawania:** Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i jedną wieczorem, podczas posiłków. **PRZECIWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę. Wstrząs kardiogeny. Świeży zawał mięśnia sercowego. Ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg). Ciężka niewydolność wątroby. Zespół chorego węzła zatokowego. Blok zatokowo-przedsienny. Niestabilna lub ostra niewydolność serca. Koneczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzuca wyjątkowo wyłączenie przy stymulatorze serca). Niestabilna dławica piersiowa. Blok przedsienny-komorowy trzeciego stopnia. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nefinawir, rytonawir) i nefazodon. Jednoczesne stosowanie z werapamillem lub diltiazemem, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 o właściwościach zmniejszania częstości akcji serca. Ciężka, laktacja oraz leczenie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Brak korzyści odnośnie klinicznych punktów końcowych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową: Iwabradyna jest wskazana tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). **Mierzenie częstości akcji serca:** Biorąc pod uwagę, że częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną oraz u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, aby określić częstość akcji serca pacjenta, należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę lub po zmniejszeniu dawki. **Zaburzenia rytmu serca:** Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniu rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zaklasyfikowanymi jako czynność węzła zatokowego. U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Migotanie przedsionków było częste u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwartemizyczne klasy I. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych iwabradyną w celu obserwacji wystąpienia migotania przedsionków (utrwałonego lub napadowego), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zastrzeżenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Jeśli podczas terapii wystąpi migotanie przedsionków, należy ostrożnie ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowanego leczenia iwabradyną. Dokładnej kontroli powinni podlegać pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór. **Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia:** Iwabradyna nie jest zalecana u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. **Stosowanie u pacjentów z małą częstością pracy serca:** Nie należy rozpoczynać leczenia iwabradyną u pacjentów z częstością pracy serca w spoczynku wynoszącą przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę. Jeżeli podczas leczenia częstość pracy serca w spoczynku zmniejszy się do 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę należy stopniowo zmniejszać. Jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się nadal poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii, należy przerwać stosowanie leku. **Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia:** Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów wapnia, zmniejszającymi częstość pracy serca, takimi jak werapamil lub diltiazem, jest przeciwwskazane. Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihidropirydin, takimi jak amlodypina. Dodatkowo skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihidropirydin nie została ustalona. **Przewlekła niewydolność serca:** Niewydolność serca musi być ustabilizowana przed rozważeniem leczenia iwabradyną. Iwabradynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia według klasyfikacji NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji. **Udar mózgu:** Nie zaleca się stosowania iwabradyny bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania leku w takich sytuacjach. **Widzenie:** Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Nie ma dowodów toksycznego wpływu długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę. Należy rozważyć odstawienie leczenia w przypadku nieoczekiwanej pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikiem w zwyrodnieniu siatkówki. **Pacjenci z niedociśnieniem:** Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mm Hg). **Migotanie przedsionków - zaburzenia rytmu serca:** Nie ma dowodów na to, że u pacjentów przyjmujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiowersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki iwabradyny. **Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstępek QT:** Należy unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstępek QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, zwłaszcza torsade de pointes. **Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia:** Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze. **Substancje pomocnicze:** Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego. **INTERAKCJE:** Przeciwwskazane: silne inhibitory CYP3A4, werapamil, diltiazem. Niezalecane: produkty lecznicze wydłużające odstępek QT, sok grejfrutowy. **Szczególna ostrożność:** leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (ciężkiwode leki moczopędne i pętlowe leki moczopędne), inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu, leki pobudzające CYP3A4. **WPLYW NA CIĄŻĘ, PŁODNOŚĆ I LAKTACJĘ:** Stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować podczas leczenia odpowiednie metody zapobiegania ciąży. **WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN:** Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia przemijających zaburzeń widzenia, głównie w postaci wrażeń widzenia silnego światła. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny to zaburzenia widzenia (14,5%) i bradykardia (3,3%). Zależą one od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego. Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); niezmana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** niezbyt często - oazyofilia. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** niezbyt często - zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi. **Zaburzenia układu nerwowego:** często - ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia, zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią; niezbyt często - omdlenie, prawdopodobnie związane z bradykardią. **Zaburzenia oka:** bardzo często - zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła), często - niewyraźne widzenie; niezbyt często - podwójne widzenie, osłabione widzenie. **Zaburzenia ucha i błędnika:** niezbyt często - zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. **Zaburzenia serca:** często - bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstępek PQ w zapisie EKG), dodatkowe skurcze komorowe, migotanie przedsionków; niezbyt często - kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG; bardzo rzadko - blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia, zespół chorego węzła zatokowego. **Zaburzenia naczyniowe:** często - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; niezbyt często - niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** niezbyt często - duszność. **Zaburzenia żołądka i jelit:** niezbyt często - nudności, zaparcia, biegunka, ból brzucha*. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** niezbyt często* - wysypka, obrzęk naczynioruchowy; rzadko* - rumień, świąd, pokrzywka. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne:** niezbyt często - kurcze mięśni. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** niezbyt często - zwiększone stężenie kreatyniny we krwi. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** niezbyt często* - astenia, zmęczenie prawdopodobnie związane z bradykardią; rzadko* - złe samopoczucie, prawdopodobnie związane z bradykardią. * Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych. **Opis wybranych działań niepożądanych:** Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia mogą być także opisywane jako aureola, dekompozycja obrazu (efekt sfoboskopowy lub kalejdoskopowy), kolorowe jasne światła lub wielokrotnie obraz (przetwala wrażeń wzrokowe na siatkówce, ang. *retinal persistence*). Zaburzenia widzenia na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Na ogół opisywano zaburzenia widzenia jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażeń widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków w czasie leczenia (77,5%). Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwało leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia. Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością pracy serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej. W badaniu SIGNIFY migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do 3,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W sumarycznej analizie wszystkich kontrolowanych badań klinicznych fazy III/IV z podwójnie ślepej próby, z czasem trwania co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, wskaźnik zapadalności na migotanie przedsionków wyniósł 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z 4,08% w grupie kontrolnej, czemu odpowiada współczynnik ryzyka: 1,26, 95% CI [1,15-1,39]. W badaniu SHIFF epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej krótko po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na efekt leczenia iwabradyną. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndr@up.gov.pl. **PRZEDDAWKOWANIE:** WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*: Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, który kontroluje samostną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości pracy serca. **OPAKOWANIE***: 56 tabletek powlekanych zawierających 5 mg iwabradyny lub 7,5 mg iwabradyny. **NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO:** ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., ul. Annpol 6B, 03-236 Warszawa, Polska. **Numerzy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanych przez Komisję Europejską:** Ivabradine Anpharm 5 mg tabletki powlekane: EU/1/15/1041/003; Ivabradine Anpharm 7,5 mg tabletki powlekane: EU/1/15/1041/010. **Produkt leczniczy wydany na receptę.**

Cena urzędowa detaliczna dla Ivabradine Anpharm 5 mg wynosi: 83,45 PLN. Maksymalna kwota dopłaty pozostaje przy cenie 13,30 PLN. Cena urzędowa detaliczna dla Ivabradine Anpharm 7,5 mg wynosi: 121,95 PLN. Maksymalna kwota dopłaty ponoszona przez pacjenta wynosi 15,13 PLN. Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 65 lat w zakresie wskazań w decyzji refundacyjnej. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzących w życie 1 listopada 2023 r. **Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-066 Warszawa, ul. Burakowska 14, tel. (22) 594 90 00, Internet: www.servier.pl, e-mail: kontakt@servier.com

*Pełna informacja zawarta jest w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (20.05.2020). [Data opracowania: 04.10.2023 r.]

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, prof. UM w Łodzi (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)

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,

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, prof. SUM (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)

Prof. 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 Poloroński (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)

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



22-4102/002/001



NOWOŚĆ!

Suvardio Plus® 40 mg + 10 mg



SUVARDIO PLUS®
rozuwastatyna + ezetimib

Od SUVa ryzyko* z pełną mocą¹

+ Najsilniejsza dawka już dostępna!

+ W najkorzystniejszej cenie!***

+ Uzupełnia szerokie portfolio Suvardio Plus®



40 mg + 10 mg

30 tabletek
100%²



Suvardio® Plus
20 mg + 10 mg



Suvardio® Plus
10 mg + 10 mg

5 mg + 10 mg

5 mg + 10 mg

10 mg + 10 mg

10 mg + 10 mg

20 mg + 10 mg

20 mg + 10 mg

30 tabletek

60 tabletek

14,50 zł³

27,57 zł³

REFUNDACJA
30%
ODPŁATNOŚĆ

65+
BEZPŁATNE
DLA PACJENTÓW

* Poprzez zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym.
** Wśród preparatów zawierających połączenie rozuwastatyny z ezetimibem w dawce 40 mg + 10 mg na podstawie:
https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5122;data_dostepu=19.10.2023.

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2023, tom 20, nr 2–3

Spis treści

| | | |
|-----------------------------------|--|-----------|
| Nadciśnienie tętnicze | Terapia skojarzona telmisartanem z indapamidem — optymalne połączenie w nadciśnieniu tętniczym ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi Combination therapy of telmisartan with indapamide: optimal combination in hypertension with concomitant metabolic disorders Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz | 53 |
| | Komentarz. Telmisartan z indapamidem — związek idealny? Commentary. Telmisartan with indapamide: ideal marriage? Krzysztof J. Filipiak | 66 |
| | Zilebesiran — pierwszy lek oparty na technologii siRNA w terapii nadciśnienia tętniczego Zilebesiran: first drug based on siRNA technology in arterial hypertension treatment Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz | 70 |
| Zalecenia i stanowiska | STRUGGLE FOR. Stanowisko Włosko-Polsko-Hiszpańsko-Uzbecko-Wietnamskiego Forum Ekspertów na rok 2023 dotyczące poprawy kontroli klasycznych poddających się modyfikacji czynników ryzyka w praktyce klinicznej STRUGGLE FOR. Italian-Polish-Spanish-Uzbek-Vietnamese Expert Forum Position Paper 2023 for better control of classical modifiable risk factors in clinical practice Krzysztof J. Filipiak, Vivencio Barrios, Claudio Ferri, Khurshid Fozilov, Santiago Jesus Freire Castro, Agnieszka Kuzior, Francisco Javier Martinez-Martin, Guzal Mullabaeva, Lan Hieu Nguyen, Ulugbek Nizamov, Anna Tomaszuk-Kazberuk, Raisa Trigulova, Aleksandra Gąsecka | 79 |
| Niewydolność serca | Flozyny jako jeden z „czterech filarów” terapii niewydolności serca Flozins as one of the “four columns” of heart failure therapy Patrycja Piłat, Michał Jurkiewicz, Sebastian Krych, Bożena Szyguła-Jurkiewicz | 92 |
| Kardiochirurgia | Lipoproteina (a) — dlaczego jest taka ważna, również dla kardiochirurga? Aktualny przegląd literatury i badań klinicznych Lipoprotein (a): why is it so important, also for a cardiac surgeon? An up-to-date review of the literature and clinical research Stanisław Surma, Michał O. Zembala | 97 |

| | | |
|--|---|------------|
| <i>Farmakoterapia chorób układu nerwowego</i> | Miopatia po lekach hipolipemizujących — co z wysiłkiem fizycznym? Myopathy after lipid-lowering drugs: what about physical exertion? Marcin Wełnicki | 108 |
| <i>Przypadki kliniczne</i> | Operacje Blalocka-Tausig, Glenna i Fontana jako pomosty do przeżycia i transplantacji serca u pacjentki z zespołem niedorozwoju prawego serca Blalock-Tausig, Glenn and Fontan procedures as bridges to survival and heart transplantation in patient with hypoplastic right heart syndrome Sebastian Krych, Michał Jurkiewicz, Karol Piotrowski, Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Tomasz Hrapkowicz | 115 |
| | Neutropenia spowodowana klopidogrelem u 80-letniego pacjenta, po wykonanej przezskórnej plastyce naczyń wieńcowych, z przewlekłą chorobą nerek — opis przypadku i przegląd literatury Clopidogrel-induced neutropenia in an 80-year-old patient with chronic kidney disease who underwent percutaneous coronary intervention: a case report and literature review Yannan Pan, Bing Liu, Junmeng Liu, Wei Zhuang, Qing He, Ming Lan | 121 |
| <i>EKG w praktyce</i> | Prosty sposób weryfikacji niemiarowej, szybkiej lub wolnej pracy serca w gabinecie i podczas wizyt A simple way to verify non-measurable, fast or slow heart rate in the office and during visits Rafał Baranowski | 130 |
| <i>Z pogranicza kardiologii</i> | Mikrobiota jelit a zaburzenia lipidowe — aspekty patofizjologiczne i lecznicze ze szczególnym uwzględnieniem probiotyków Intestinal microbiota and lipid disorders: pathophysiological and therapeutic aspects with particular emphasis on probiotics Stanisław Surma, Krzysztof Narkiewicz | 134 |

Terapia skojarzona telmisartanem z indapamidem — optymalne połączenie w nadciśnieniu tętniczym ze współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi

Combination therapy of telmisartan with indapamide: optimal combination in hypertension with concomitant metabolic disorders

Stanisław Surma¹ , Krzysztof Narkiewicz² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze stanowi najczęściej występujący czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego na świecie i jest główną przyczyną przedwczesnych zgonów. Często współwystępuje z nim zespół metaboliczny. W Polsce ponad 1/3 dorosłych Polaków choruje na nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny. U takich chorych optymalnym postępowaniem jest zastosowanie leku złożonego w postaci jednej tabletki (SPC) zawierającej dwa leki przeciwnadciśnieniowe charakteryzujące się co najmniej obojętnym wpływem na profil metaboliczny. Dotychczasowe SPC sartanów z lekami moczopędnymi opierały się na hydrochlorotiazydzie i nie pozwalały na optymalizację terapii u takich chorych. Jednak od 2023 roku jest dostępne połączenie SPC zawierające telmisartan i indapamid. Telmisartan charakteryzuje się bardzo dobrym działaniem przeciwnadciśnieniowym i dodatkowym działaniem poprawiającym wrażliwość tkanek na insulinę. Indapamid z kolei to skuteczny lek przeciwnadciśnieniowy obojętny metabolicznie. Zastosowanie telmisartanu i indapamidu w postaci SPC otwiera nowe możliwości indywidualizacji i optymalizacji terapii chorego z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami metabolicznymi. W niniejszym artykule przedstawiono korzyści, jakie niesie za sobą stosowa-

nie SPC zawierającego telmisartan i indapamid w tej grupie chorych.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 53–65

Słowa kluczowe: ciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, telmisartan, indapamid, lek złożony w postaci jednej tabletki

ABSTRACT

Hypertension is the most common cardiovascular risk factor in the world and is the leading cause of premature death. Hypertension is often comorbid with the metabolic syndrome. In Poland, over 1/3 of adult Poles suffer from hypertension and metabolic syndrome. In such patients, the optimal treatment is the use of single-pill combination (SPC) therapy containing two antihypertensive drugs characterized by at least a neutral effect on the metabolic profile. Previous SPCs of sartans with diuretics were based on hydrochlorothiazide and did not allow for the optimization of therapy in such patients. An SPC combination containing telmisartan and indapamide has been available on the market since 2023. Telmisartan is characterized by a very good antihypertensive effect and an additional effect that improves the sensitivity of tissues to insulin. Indapamide,

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: surma.stanislaw96@gmail.com

in turn, is an effective antihypertensive drug that is metabolically neutral. The use of telmisartan and indapamide in the form of SPC opens up new possibilities for individualization and optimization of therapy in patients with hypertension and metabolic disorders. This article presents the benefits of using

SPC containing telmisartan and indapamide in this group of patients.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 53–65

Key words: blood pressure, arterial hypertension, telmisartan, indapamide, single-pill combination

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

— GLOBALNY I LOKALNY PROBLEM ZDROWOTNY

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na świecie [1] i stanowi główną przyczynę zgonów w światowej populacji [2]. 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 2019 roku. Odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym i skutecznie kontrolowanym ciśnieniem tętniczym wynosił w 2019 roku 23% wśród kobiet i 18% wśród mężczyzn [3]. W Polsce według badania Małyszko i wsp. [4] obejmującego 5834 osoby stwierdzono, że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wynosiło 35,3% [4]. W badaniu NATPOL 2011 [5] obejmującym 2413 osób w wieku 18–79 lat wykazano, że odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym wynosił jedynie 26% [5]. Skuteczne leczenie przeciwnadciśnieniowe korzystnie wpływa na rokowanie chorych z nadciśnieniem tętniczym. W metaanalizie 123 badań przeprowadzonej przez Ettehad i wsp. [6] i obejmującej ponad 600 tys. osób wykazano, że każde zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) o 10 mm Hg wiązało się z obniżeniem ryzyka wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 20% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 0,80; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,77–0,83), choroby tętnic wieńcowych o 17% (RR = 0,83; 95% CI: 0,78–0,88), udaru mózgu o 27% (RR = 0,73; 95% CI: 0,68–0,77), niewydolności serca o 28% (RR = 0,72; 95% CI: 0,67–0,78) oraz zgonu z dowolnej przyczyny o 13% (RR = 0,87; 95% CI: 0,84–0,91) [6]. Leczenie przeciwnadciśnieniowe jest związane z obniżeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od wieku aż do co najmniej 85 lat (ryc. 1), co wykazano w metaanalizie 51 badań klinicznych z randomizacją obejmującej blisko 360 tys. osób [7].

Nadciśnienie tętnicze często współwystępuje z zaburzeniami metabolicznymi. Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze występuje u 80% chorych na cukrzycę typu 2

i u 40% chorych z zespołem metabolicznym [8]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Noubiap i wsp. [9] obejmującej 28 milionów osób stwierdzono, że globalna częstość występowania zespołu metabolicznego mieści się w zakresie 12,5–31,4% [9]. W Polsce rozpowszechnienie zespołu metabolicznego wynosi 32,8% wśród kobiet i 39% wśród mężczyzn, co wykazano w badaniu WOBASZ II [10].

Konkludując, nadciśnienie tętnicze i zespół metaboliczny występują u ponad 1/3 dorosłych Polaków i bardzo często współistnieją.

SARTANY I LEKI MOCZOPĘDNE

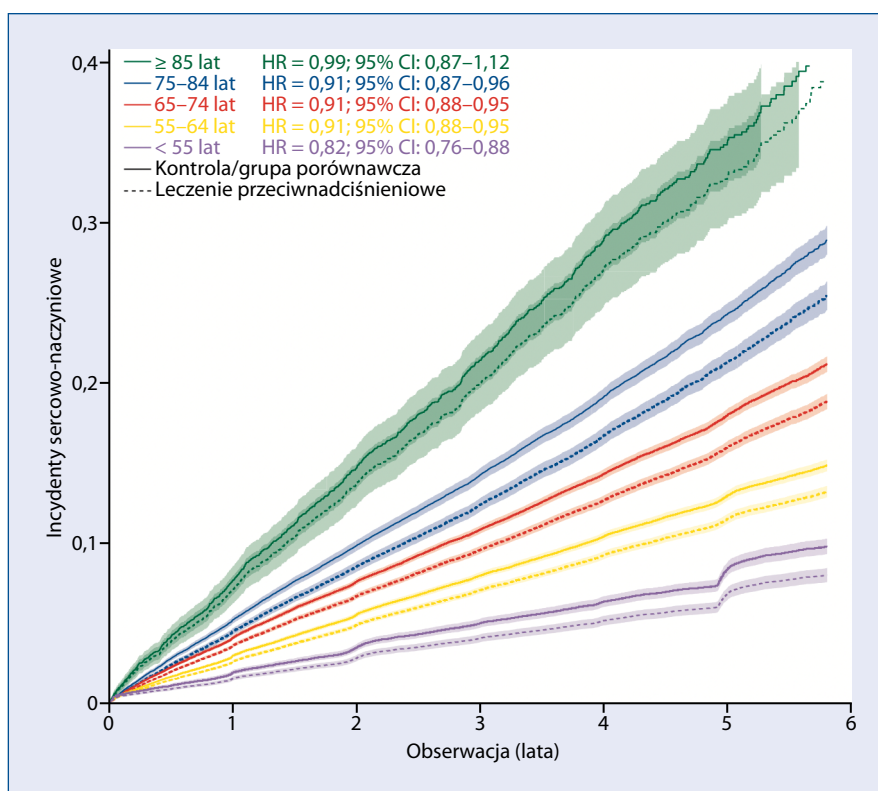
W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Zarówno w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku, jak i najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2023 roku wskazuje się, że u większości chorych terapię przeciwnadciśnieniową należy rozpoczynać od leku złożonego (ryc. 2) — najlepiej w postaci jednej tabletki (SPC, *single-pill combination*) [11, 12]. W skład terapii złożonej powinien wchodzić inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin convertase inhibitor*) lub antagonist receptoru AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*; sartan) wraz z antagonistą wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) lub lekiem moczopędnym [11]. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono aktualnie obowiązujący algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego oraz możliwe połączenia leków przeciwnadciśnieniowych według wytycznych PTNT z 2019 roku.

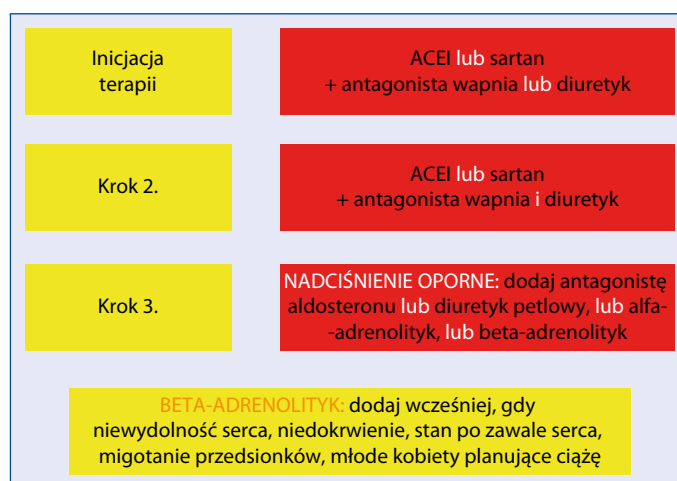
Sartany

Sartany należą do jednej z pięciu głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych i, według wytycznych PTNT z 2019 roku, mogą być lekami pierwszego wyboru w 10 sytuacjach klinicznych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu, tj. takich stanach, jak:

- przebyty udar mózgu,
- zespół metaboliczny,

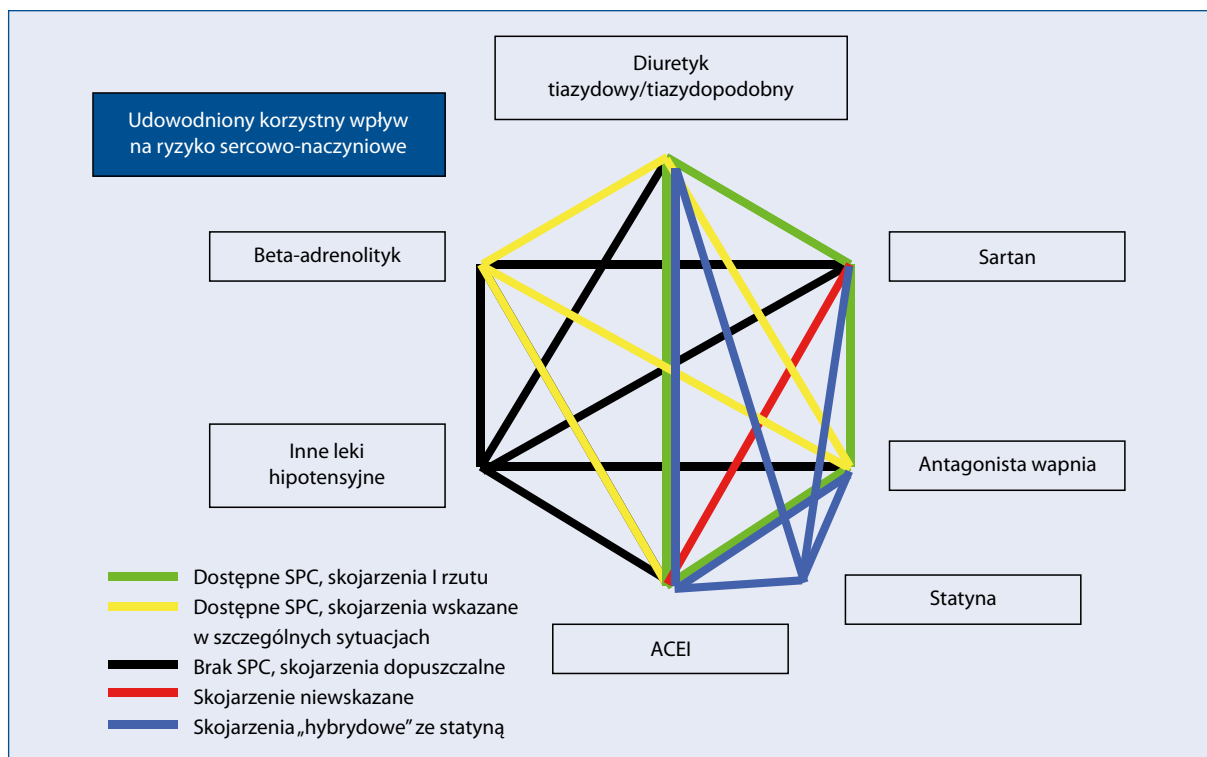


Rycina 1. Wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zależnie od wieku (zmodyfikowano na podstawie [7]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka



Rycina 2. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego u większości chorych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku (opracowano na podstawie [11]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

- cukrzyca,
- hiperurykemia/dna moczanowa,
- albuminuria/białkomocz,
- przewlekła choroba nerek (w tym nefropatia cukrzycowa),
- niewydolność nerek innego typu niż cukrzycowa,
- zaburzenia potencji,
- astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz
- niewydolność serca (jako zamiennik ACEI) [11].



Rycina 3. Połączenia leków przeciwnadciśnieniowych w dwulekowej terapii skojarzonej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności leku złożonego w postaci jednej tabletki (SPC, *single-pill combination*) (przedrukowano na zgodę z [11]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne

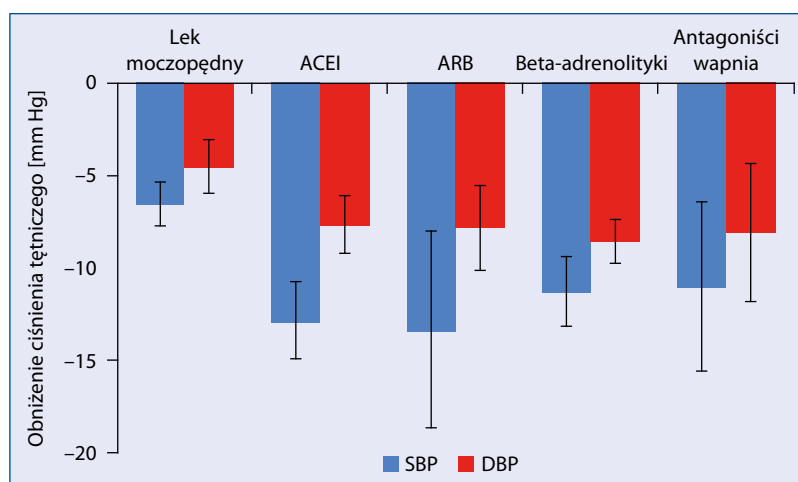
Leki moczopędne — tiazydowe i tiazydopodobne należą do jednej z pięciu głównych klas leków przeciwnadciśnieniowych i, zgodnie z wytycznymi PTNT z 2019 roku, mają szczególne zastosowanie u chorych w podeszłym wieku, po 80. roku życia, z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym oraz u chorych po przebyłym udarze mózgu. Często stosuje się je w terapii skojarzonej, zwłaszcza w przypadku towarzyszącej cukrzycy, przewlekłej choroby nerek czy niewydolności serca. Ze względu na korzystniejszy profil kliniczny tiazydopodobne leki moczopędne (np. indapamid) są bardziej preferowane niż klasyczne tiazydowe leki moczopędne (np. hydrochlorotiazyd) [11].

TERAPIA SKOJARZONA — JAKIE KORZYŚCI DLA CHOREGO Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM?

W metaanalizie 44 badań przeprowadzonej przez Parati i wsp. [13] wykazano, że stosowanie SPC — w porównaniu z terapią skojarzoną, ale pod postacią kilku tabletek (FEC, *free-equivalent combination*) — wiązało się z istotnie większymi stosowaniem się do zaleceń (*adherence*) i wytrzymałością w procesie terapeutycznym (*persistence*) oraz niższym ryzykiem zaprzestania leczenia (*discontinue the-*

rapy). Terapia SPC umożliwia także bardziej znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego [13]. W przeglądzie literatury przeprowadzonym przez Tsioufis i wsp. [14] stwierdzono, że *adherence* i *persistence* były większe u chorych z nadciśnieniem tętniczym stosujących SPC [14]. Dowiedziono, że terapia nadciśnienia tętniczego oparta na SPC wiąże się z istotnym, bo o 21%, obniżeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, o 39% ryzyka choroby wieńcowej oraz o 37% ryzyka migotania przedsionków [15]. W badaniu Borghi i wsp. [16] dokonano projekcji długoterminowych korzyści ze stosowania SPC u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że stosowanie SPC przez 10 lat wiązałoby się ze zmniejszeniem śmiertelności o 5,4%, natomiast incydentów sercowo-naczyniowych — o 11,5% [16].

Biorąc pod uwagę częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego z zespołem metabolicznym najbardziej optymalne połączenie przeciwnadciśnieniowe powinno zawierać leki przynajmniej obojętne metabolicznie, a może nawet korzystnie wpływające na profil metaboliczny. Dostępne na rynku nowe połączenie SPC zawierające w swoim składzie telmisartan (80 mg) i indapamid (2,5 mg) spełnia to założenie i jest optymalnym narzędziem umożliwiającym spersonalizowane podejście terapeutyczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi



Rycina 4. Porównanie całodobowego działania różnych klas leków przeciwnadciśnieniowych (opracowano na podstawie [19]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

zaburzeniami metabolicznymi. Ponadto to jedyne dostępne na rynku połączenie sartanu z tiazydopodobnym lekiem moczopędnym i jest ono refundowane dla osób po 65. roku życia z nadciśnieniem tętniczym.

TELMISARTAN

Mechanizm działania, farmakokinetyka i farmakodynamika

Telmisartan jest antagonistą receptora AT₁ dla angiotensyny II oraz agonistą receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów gamma (PPAR_γ, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), dlatego bywa również określany sartanotiazolinodionem [17].

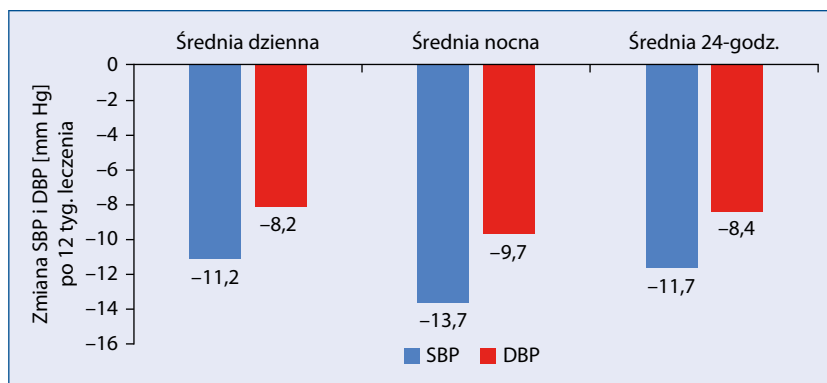
Właściwości przeciwnadciśnieniowe i aspekty farmakologiczne

Sartany jako klasa leków przeciwnadciśnieniowych wyróżniają się najlepszym profilem tolerancji (najmniejszy odsetek chorych odstawia lek po roku terapii) [18], przy zachowanej wysokiej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego (ryc. 4) [19]. W badaniach i metaanalizach wykazano, że telmisartan charakteryzował się silniejszym efektem działania hipotensyjnego niż walsartan, losartan i olmesartan [21–23] oraz porównywalnym w stosunku do kandesartanu [23]. Co więcej, telmisartan charakteryzuje się silniejszym efektem hipotensyjnym niż ramipril [24, 25], perindopril [26], enalapril [27], a także amlodipina [28]. Telmisartan — ze względu na najdłuższy okres półtrwania (24 h) i największą objętość dystrybucji (w porównaniu z innymi sartanami: 500 l; lek lipofilny), a także wysoki

trough: peak ratio (80–90%) — zapewnia kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę (ryc. 5) [29–31]. Inne zalety telmisartanu obejmują: 1) metabolizm bez udziału układu cytochromów w wątrobie (obniżone ryzyko interakcji lekowych) oraz 2) niewielkie wydalanie przez nerki, co sprawia, że nie jest wymagana modyfikacja dawki zależnie od czynności nerek (nie jest także usuwany podczas zabiegu hemodializy) [29, 30]. Całkowita biodostępność leku wynosi 42% przy dawce 40 mg/dobę i 58% przy dawce 160 mg/dobę. Biodostępność jest nieznacznie zredukowana przez pokarmy (o 6% w przypadku dawki 40 mg/d. i o 20% w przypadku dawki 160 mg/d.), a zwiększa się prawie do 100% u chorych z niewydolnością wątroby. Dlatego też zaleca się uważną obserwację tych chorych przy rozpoczynaniu u nich leczenia telmisartanem [30]. Lek w minimalnym stopniu ulega biotransformacji, a żaden z jego metabolitów nie ma istotnego działania klinicznego. Po podaniu doustnym w większości (> 97%) jest wydalany z żółcią; śladowe ilości (< 1%) telmisartanu są wydalane z moczem [30]. Telmisartan istotnie ogranicza poranny wzrost ciśnienia tętniczego, co wykazano w randomizowanym badaniu klinicznym Hermida i wsp. [31].

Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność

W metaanalizie 37 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Bangalore i wsp. [32] i obejmującej blisko 150 tys. osób wykazano, że sartany obniżają ryzyko wystąpienia niewydolności serca (RR = 0,87; 95% CI: 0,81–0,93) i udaru mózgu (RR = 0,90; 95% CI: 0,84–0,98) [32]. Sartany w porównaniu z ACEI są skuteczniejsze



Rycina 5. Wpływ stosowania telmisartanu na ciśnienie tętnicze (zmodyfikowano na podstawie [31]); DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

w prewencji udaru mózgu (RR = 0,92; 95% CI: 0,85–0,99), co udowodniono w cytowanej uprzednio metaanalizie Ettehad i wsp. [6]. W randomizowanym badaniu klinicznym *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* [33] porównywano wpływ stosowania telmisartanu ze stosowaniem ramiprilu (o udokumentowanym wpływie na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego) lub terapii skojarzonej na rokowanie u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chorych poddano randomizacji do grup leczonych telmisartanem w dawce 80 mg/dobę (n = 8542) lub ramiprilem w dawce 10 mg/dobę (n = 8576), lub terapii skojarzonej telmisartanem z ramiprilem (n = 8502). Obserwacja trwała 56 miesięcy. Pierwotny punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu lub hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Wykazano, że telmisartan był tak samo skuteczny jak ramipril (RR = 1,01; 95% CI: 0,94–1,09), a także powodował mniej przypadków obrzęku naczyniowego (p = 0,01) i kaszlu (p < 0,001) [33]. W randomizowanym badaniu klinicznym *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND)* autorstwa Yusuf i wsp. [34], obejmującym 5926 pacjentów z chorobami układu krążenia lub cukrzycą i uszkodzeniami narządowymi, którzy nie tolerowali ACEI, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo telmisartanu w dawce 80 mg/dobę lub placebo, a czas obserwacji wyniósł 56 miesięcy. Wykazano, że telmisartan był dobrze tolerowany, a częstość zgłaszanych działań niepożądanych, oprócz objawów hipotensji, nie różniła się od obserwowanej u przyjmujących placebo. Stwierdzono, że stosowanie telmisartanu mogło obniżać ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostrego zespołu wieńcowego i udaru mózgu (współczynnik ryzyka [HR, hazard

ratio] = 0,87; 95% CI: 0,76–1,00) [34]. Warto wspomnieć jeszcze o wynikach randomizowanego badania klinicznego *A Trial of Telmisartan Prevention of Cardiovascular Disease (ATTEMPT-CVD)* autorstwa Ogawa i wsp. [35], obejmującego 615 chorych z nadciśnieniem tętniczym stosujących telmisartan oraz 613 stosujących lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy. Po 3 latach obserwacji dowiedziono, że stosowanie telmisartanu w sposób niezależny od efektu hipotensyjnego wiązało się ze spowolnieniem wzrostu stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) w osoczu (p = 0,044) oraz zmniejszeniem stosunku albuminy do kreatyniny (UACR, *urinary albumin creatinine ratio*) w moczu (p < 0,0001) [35].

Konkludując, telmisartan charakteryzuje się udokumentowanym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wpływ na profil metaboliczny

W metaanalizie 19 badań klinicznych z randomizacją obejmującej ponad 145 tys. chorych wykazano, że sartany obniżały ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy typu 2 (RR = 0,82; 95% CI: 0,71–0,95) [36]. Szczególne znaczenie w optymalizacji profilu metabolicznego ma telmisartan, nazywany również „metabolicznym sartanem”. Lek ten charakteryzuje się bardzo korzystnym wpływem na poprawę wrażliwości tkanek na insulinę, co jest związane z pobudzeniem PPAR γ . W metaanalizie 21 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Wang i wsp. [37], obejmującej 1697 chorych z otyłością, cukrzycą typu 2, nietolerancją glukozy lub zespołem metabolicznym oceniano wpływ telmisartanu w zestawieniu z innymi sartanami na profil metaboliczny. Wykazano, że telmisartan w porównaniu z innymi sartanami poprawiał wrażliwość tkanek na insulinę (HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*) (różnica średnich [MD,

mean difference] = -0,23; 95% CI: -0,40 do -0,06) oraz obniżał stężenia glukozy na czczo (MD = -0,32; 95% CI: -0,57 do -0,07) i insuliny na czczo (MD = -1,01; 95% CI: -1,63 do -0,39). Zbieżne wyniki uzyskano w metaanalizie 33 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Takagi i wsp. [38], obejmującej 2033 chorych z nadciśnieniem tętniczym i zwiększonym ryzykiem metabolicznym. Udowodniono, że telmisartan, w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, charakteryzował się działaniem diabetoprotekcyjnym, obejmującym zmniejszenie stężenia insuliny (MD = -5,19%; 95% CI: -8,94% do -1,43%; $p = 0,007$), oraz poprawą wrażliwości tkanek na insulinę (HOMA-IR: MD = -15,34%; 95% CI: -26,39% do -4,28%; $p = 0,007$) [38]. W metaanalizie 10 badań klinicznych z randomizacją, także przeprowadzonej przez Takagi i wsp. [39], obejmującej 546 chorych z zespołem metabolicznym wykazano, że telmisartan prowadził do zmniejszenia stężeń glukozy na czczo (standaryzowana różnica średnich [SMD, *standardized mean difference*] = -0,51; 95% CI: -0,96 do -0,06; $p = 0,03$) i insuliny na czczo (SMD = -0,23; 95% CI: -0,40 do -0,06; $p = 0,008$), obniżenia odsetka hemoglobiny glikowanej (SMD = -0,26; 95% CI: -0,44 do -0,08; $p = 0,005$), poprawy wrażliwości tkanek na insulinę (HOMA-IR; SMD = -0,22; 95% CI: -0,39 do -0,05; $p = 0,01$), a także wzrostu stężenia ważnej adipokiny — adiponektyny (SMD = 0,75; 95% CI: 0,40–1,09; $p < 0,0001$) [39]. Randomizowanym badaniem klinicznym Peng i wsp. [40] objęto 221 chorych z nadciśnieniem tętniczym przyjmujących przez 3 lata telmisartan w dawce 40 mg/dobę oraz 230 stosujących placebo. Wykazano, że stosowanie telmisartanu wiązało się z istotnym obniżeniem ryzyka wystąpienia zespołu metabolicznego ($p = 0,006$) [40]. W randomizowanym badaniu klinicznym *ARB Trial of Hypertension in Obese Patients with Hyperinsulinemia Assessed by Oral Glucose Tolerance Test (ATHLETE)* obejmującym 28 chorych z nadciśnieniem tętniczym Mori i wsp. [41] wykazali, że zastosowanie telmisartanu znacząco zmniejszyło hiperinsulinemię w odpowiedzi na doustny test obciążenia glukozą [41]. W metaanalizie 15 badań przeprowadzonej przez Choi i wsp. [42] stwierdzono natomiast, że zastosowanie telmisartanu wiązało się ze zmniejszeniem zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej (średnia ważona różnic [WMD, *weighted mean difference*] = -18,13 cm²; 95% CI: -27,16 do -9,11) oraz obniżeniem stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy (SMD = -0,24; 95% CI = -0,45 do -0,03) [42]. W kontekście profilu lipidowego warto wspomnieć o wynikach metaanalizy 22 prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej

przez Takagi i Umamoto [43], obejmującej 2571 chorych przyjmujących telmisartan. Wykazano, że stosowanie telmisartanu, w porównaniu z innymi sartanami, prowadziło do zmniejszenia stężenia triglicerydów w surowicy (MD = -11,14 mg/dl; 95% CI: -20,84 do -1,44) [43]. Mechanizmy leżące u podstaw korzystnego wpływu telmisartanu ma masę ciała obejmują pobudzenie PPAR γ , korzystny wpływ na mikrobiotę jelit i wpływ na ośrodkowy układ nerwowy [44–46].

Inne korzyści wynikające ze stosowania telmisartanu

W metaanalizie 4 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Pan i wsp. [47], obejmującej 1050 chorych z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że stosowanie telmisartanu w porównaniu z podawaniem innych leków przeciwnadciśnieniowych obniżało ryzyko nawrotu napadowego migotania przedsionków (HR = 0,54; 95% CI: 0,34–0,86). W metaanalizie 9 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Takagi i wsp. [48], obejmującej 645 chorych dowiedziono, że stosowanie telmisartanu wiązało się z działaniem przeciwzapalnym (zmniejszenie stężeń interleukiny 6 [IL-6] oraz czynnika martwicy nowotworów alfa [TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*]). W metaanalizie 15 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Takagi i wsp. [49], stwierdzono ponadto, że stosowanie telmisartanu jest związane z obniżeniem stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) w osoczu (MD = -10,80%; 95% CI: -16,15 do -5,45). W jeszcze innej metaanalizie, także przeprowadzonej przez Takagi i wsp. [50] i obejmującej 20 badań klinicznych z randomizacją wykazano, że telmisartan charakteryzował się działaniem nefroprotekcijnym, ponieważ ograniczał wydalanie białka i albuminy z moczem. Przyjmowanie przez chorych telmisartanu może się również przyczynić do zmniejszenia u nich masy lewej komory, co wykazano w metaanalizie 9 badań klinicznych z randomizacją, obejmujących chorych z nadciśnieniem tętniczym [51]. Stosowanie telmisartanu w porównaniu z innymi sartanami może obniżyć ryzyko wystąpienia demencji u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 [52]. Warto wspomnieć o wynikach badania Liu i wsp. [53], w którym wykazano, że chorzy stosujący telmisartan charakteryzowali się niższym ryzykiem zgonu z powodu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*).

Szczególne miejsce w wytycznych PTNT 2019

Zgodnie z pozycjonowaniem różnych sartanów w wytycznych PTNT z 2019 roku **telmisartan to jedyny sartan**

preferowany u chorych z zespołami wieńcowymi (obok walsartanu w przypadku nietolerancji ACEI). Co więcej, telmisartan jest lekiem pierwszego wyboru (w przypadku nietolerancji ACEI) u chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi [11].

INDAPAMID

Mechanizm działania i aspekty farmakologiczne

Indapamid jest tiazydowym lekiem moczopędnym, którego mechanizm działania polega na osłabianiu aktywności kotransportera Na^+/Cl^- (NCC, *sodium-chloride cotransporter*) w 2. segmencie cewki dalszej nefronu. Kotransporter ten umożliwia reabsorpcję 5–7% jonów sodu [54]. Efektywność działania tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych zależy od przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Uważa się, że skuteczność tych leków istotnie maleje przy GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² [54]. Tęgo poglądu nie udokumentowano jednakże w rzetelnych wynikach badań. W badaniu Reubi i Cottier [55] udowodniono, że efektywność ta ulega zmniejszeniu dopiero przy GFR mniejszym niż 15–20 ml/min/1,73 m². Indapamid, oprócz klasycznego mechanizmu działania, wpływa także bezpośrednio na naczynia, powodując ich rozkurcz — najprawdopodobniej przez generowanie wydzielania prostacykliny i lekki efekt modulacji kanałów wapniowych (działanie wazodylatacyjne podobne do działania antagonistów wapnia, nieopisywane w odniesieniu do klasycznych tiazydowych leków moczopędnych) [56].

Okres półtrwania indapamidu wynosi 6–15 h, a czas działania 24–36 h. Indapamid jest metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromów, natomiast działanie metabolitów jest takie samo jak niezmienionej postaci leku. Tylko 5–7% leku ulega wydaleniu w niezmienionej postaci. Indapamid jest wydalany głównie przez nerki (70%) i z żółcią (22%) w postaci nieaktywnych metabolitów [56]. Dostępność biologiczna leku wynosi prawie 100% i nie zmienia się pod wpływem leków zobojętniających (przyjmowanie pokarmów ma niewielki wpływ na farmakokinetykę indapamidu). Objętość dystrybucji wynosi 25 l dla krwi oraz 94 l dla osocza [56].

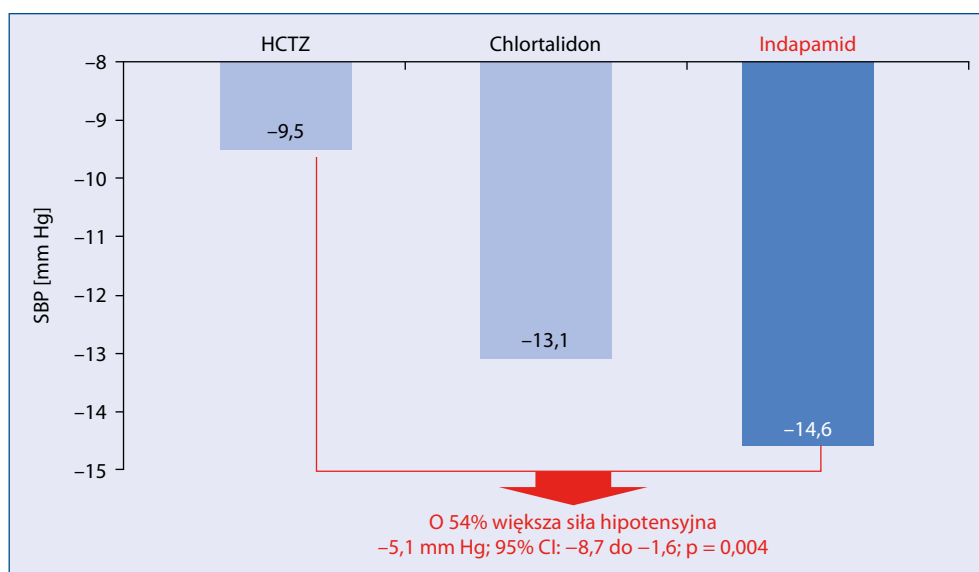
Właściwości przeciwnadciśnieniowe i ryzyko typowych zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych

Tiazydopodobne leki moczopędne, których przedstawicielem jest indapamid, charakteryzują się bardzo dobrym działaniem przeciwnadciśnieniowym. W metaanalizie 10 badań, przeprowadzonej przez Liang i wsp.

[57] i obejmującej 1307 chorych wykazano, że tiazydopodobne leki moczopędne (indapamid) charakteryzowały się większym efektem hipotensyjnym niż tiazydowe leki moczopędne (hydrochlorotiazyd) (SBP: MD = -5,59 mm Hg; 95% CI: -5,69 do -5,49; rozkurczowe ciśnienie tętnicze [DBP, *diastolic blood pressure*]: MD = -1,98 mm Hg; 95% CI: -3,26 do -0,66). Większy efekt hipotensyjny indapamidu niż hydrochlorotiazidu potwierdzono także w metaanalizie 72 badań przeprowadzonej przez Baguet i wsp. [58] (SBP: -22 mm Hg *vs.* -17 mm Hg; DBP: -12 mm Hg *vs.* -11 mm Hg). W kontekście ryzyka hipokaliemii i hiponatremii stwierdzono, że tiazydopodobne leki moczopędne, co prawda nieznamienne, ale w mniejszym stopniu zwiększały ryzyko ich wystąpienia. Leki te nie wpływały na zmiany stężeń cholesterolu i glukozy w surowicy [58]. W badaniu Kuo i wsp. [59] obejmującym 64 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oceniano wpływ stosowania indapamidu w dawce 1,5 mg/dobę przez 3 miesiące w porównaniu z placebo na ciśnienie tętnicze i profil metaboliczny. Wykazano, że indapamid charakteryzował się długim — 24-godzinnym efektem działania przeciwnadciśnieniowego ocenianym w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) (148,9 ± 19,3 mm Hg *vs.* 135,7 ± 12,6 mm Hg po 3 mies. terapii; *p* < 0,001). Indapamid był obojętny metabolicznie (nie wpływał na zmiany: stężenia sodu, potasu ani kwasu moczowego, profil lipidowy, stężenie glukozy na czczo, stężenie insuliny, wrażliwość tkanek na insulinę) [59]. W metaanalizie 14 badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzonej przez Roush i wsp. [60] obejmującej 833 chorych porównywano *head-to-head* indapamid oraz hydrochlorotiazyd pod względem wpływu na ciśnienie tętnicze i zaburzenia elektrolitowe. Wykazano, że indapamid charakteryzował się większą siłą hipotensyjną niż hydrochlorotiazyd (obniżenie SBP o dodatkowe 5 mm Hg; -5,1 mm Hg; 95% CI: -8,7 do -1,6, *p* = 0,004) (ryc. 6), natomiast nie wykazano różnicy we wpływie tych leków na stężenie potasu w surowicy [60]. W randomizowanym badaniu klinicznym Ambrosioni i wsp. [61] obejmującym 690 chorych z nadciśnieniem tętniczym nie dowiedziono niekorzystnego wpływu indapamidu na profil metaboliczny. Obojętny wpływ indapamidu na profil lipidowy odróżnia go istotnie od hydrochlorotiazidu, którego stosowanie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 [62].

Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe

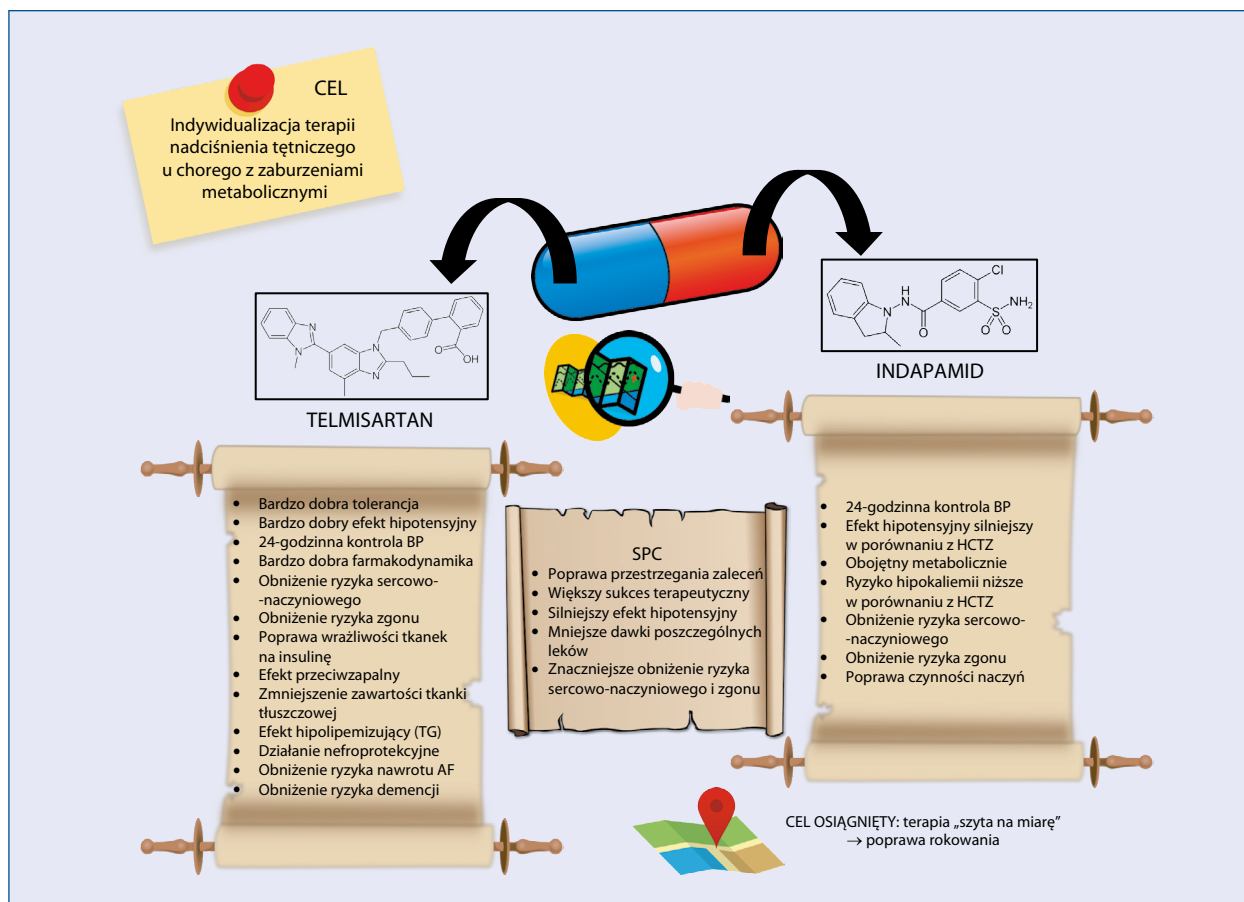
Ważne obserwacje dotyczące stosowania indapamidu pochodzą z badania *Hypertension in the Very Elderly Trial*



Rycina 6. Przeciwnadciśnieniowe właściwości indapamidem w porównaniu z właściwościami hydrochlorotiazidu (HCTZ, *hydrochlorothiazide*) (zmodyfikowano na podstawie [60]); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

(HYVET), które przeprowadzono u pacjentów po 80. roku życia. Jego celem była ocena wpływu podawania indapamidem o przedłużonym uwalnianiu na ograniczenie śmiertelności, częstości udarów mózgu oraz zmniejszenie częstości epizodów sercowo-naczyniowych. Chorych poddano randomizacji do grup otrzymującej placebo oraz leczonej indapamidem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 1,5 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu były udar mózgu i zgon spowodowany udarem. Średnie SBP uległo obniżeniu o $29,5 \pm 15$ mm Hg, a rozkurczowe ciśnienie tętnicze o $12,9 \pm 9,5$ mm Hg w grupie leczonej i odpowiednio o $14,5 \pm 18,5$ mm Hg i $6,8 \pm 10,5$ mm Hg w grupie otrzymującej placebo. Odnotowano 30-procentową istotną statystycznie redukcję częstości pierwszorzędownego punktu końcowego wśród chorych leczonych indapamidem. W trakcie 2-letniej obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic między grupami pod względem stężeń potasu, kwasu moczowego, glukozy i kreatyniny w osoczu. Obserwacje z tego badania potwierdzają wspomniany wyżej neutralny profil metaboliczny indapamidem [63]. W metaanalizie 19 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonej przez Chen i wsp. [64] i obejmującej ponad 112 tys. chorych porównano kardio-protেকcyjny wpływ tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych. Wykazano, że tiazydopodobne leki moczopędne, których przedstawicielem jest indapamid, charakteryzowały się silniejszym działaniem kardio-protেকcyjnym niż tiazydowe leki moczopędne, których

przedstawicielem jest hydrochlorotiazyd (ryzyko incydentów sercowych: $\downarrow 22\%$ vs. 14% ; ryzyko niewydolności serca: $\downarrow 43\%$ vs. 38% ; ryzyko udaru mózgu: $\downarrow 18\%$ vs. brak wpływu) [64]. Ogólnie rzecz biorąc, leki moczopędne są skuteczniejsze w prewencji niewydolności serca niż leki przeciwnadciśnieniowe z innych klas (RR = 0,81; 95% CI: 0,75-0,88), co wykazano w cytowanej już metaanalizie Ettehad i wsp. [6]. W metaanalizie 21 badań klinicznych z randomizacją przeprowadzonej przez Olde Engberink i wsp. [65] dowiedziono, że tiazydopodobne leki moczopędne (vs. placebo) w porównaniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi (vs. placebo) zmniejszały ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (RR = 0,76; 95% CI: 0,61-0,96) oraz zgonu z dowolnej przyczyny (RR = 0,84; 95% CI: 0,74-0,96). Tiazydopodobne leki moczopędne, w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, w większym stopniu obniżały ryzyko niewydolności serca (RR = 0,71; 95% CI: 0,53-0,95). Co więcej, wykazano, że tiazydopodobne leki moczopędne w sposób niezależny od wpływu na ciśnienie tętnicze obniżały ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,88; 95% CI: 0,79-0,98) oraz niewydolności serca (RR = 0,71; 95% CI: 0,57-0,89). Takiej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do tiazydowych leków moczopędnych [65]. W metaanalizie 4 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Chalmers i wsp. [66] wykazano, że długotrwałe leczenie indapamidem zapewniło zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 15% (HR = 0,85; 95% CI:



Rycina 7. Optymalizacja terapii nadciśnienia tętniczego u chorego z zaburzeniami metabolicznymi za pomocą leku złożonego w postaci jednej tabletki (SPC, *single-pill combination*) zawierającego telmisartan i indapamid; AF (*atrial fibrillation*) — migotanie przedsionków; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; HCTZ (*hydrochlorothiazide*) — hydrochlorotiazyd; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

0,77–0,94), ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 21% (HR = 0,79; 95% CI: 0,70–0,90), ryzyka udaru mózgu zakończony zgonem o 36% (HR = 0,64; 95% CI: 0,53–0,77), a ryzyko udaru mózgu ogółem o 27% (HR = 0,63; 95% CI: 0,57–0,94).

W randomizowanym badaniu klinicznym Vinereanu i wsp. [67] obejmującym 56 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 wykazano, że stosowanie indapamid wiązało się z poprawą czynności śródbłonna naczyniowego i czynności lewej komory serca.

Szczególne miejsce w wytycznych PTNT 2019

Zgodnie z pozycjonowaniem różnych leków moczopędnych w wytycznych PTNT z 2019 roku indapamid jest preferowany u chorych po przebyciu udaru mózgu (lek 1. rzutu w terapii skojarzonej) i chorych na cukrzycę (lek 2. rzutu w terapii skojarzonej) oraz jest lekiem pierwszego rzutu w terapii skojarzonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia [11].

PODSUMOWANIE

Leki złożone w postaci jednej tabletki nie są alternatywą, ale standardem terapii nadciśnienia tętniczego. W aktualnych zaleceniach rekomenduje się rozpoczęcie farmakoterapii od leku złożonego zawierającego dwa składniki w celu poprawy szybkości, skuteczności i przewidywalności obniżenia ciśnienia tętniczego. Taka terapia ułatwia choremu przestrzeganie zaleceń, a w konsekwencji zapewnia lepszą kontrolę ciśnienia i znaczące obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe SPC sartanów z lekami moczopędnymi opierały się na hydrochlorotiazydzie. Wprowadzone w 2023 roku połączenie zawierające telmisartan i indapamid otwiera nowe możliwości indywidualizacji i optymalizacji terapii chorego z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami metabolicznymi (ryc. 7). Optymalizacja ryzyka sercowo-naczyniowego i profilu metabolicznego stanowi podstawę prewencji chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular*

disease) będących główną przyczyną przedwczesnych zgonów [68–71].

KONFLIKT INTERESÓW

Stanisław Surma — honoraria z firm Sandoz/Novartis, Pro.Med.Pl. Krzysztof Narkiewicz — honoraria z firm: Adamed, Bausch, Berlin-Chemie/Menarini, Egis, Eli Lilly, Idorsia, Gedeon Richter, Gilead, Janssen, Krka, Novo Nordisk, Polpharma, Pro.Med.Pl, Recordati, Sandoz, Servier i Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD 2019 Stroke Collaborators, 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](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010), indexed in Pubmed: [33309175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450083/).
- Malyszko 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043891/).
- Suligowska K, Gajewska M, Stokwiszewski 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.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8), indexed in Pubmed: [26724178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724178/).
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398(10305): 1053–1064, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8), indexed in Pubmed: [34461040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461040/).
- Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, et al. Hypertension in metabolic syndrome: novel insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020; 16(1): 12–18, doi: [10.2174/1573402115666190415161813](https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813), indexed in Pubmed: [30987573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987573/).
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 188: 109924, doi: [10.1016/j.diabres.2022.109924](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109924), indexed in Pubmed: [35584716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584716/).
- Rajca A, Wojciechowska A, Śmigiełski W, et al. Increase in the prevalence of metabolic syndrome in Poland: comparison of the results of the WOBASZ (2003–2005) and WOBASZ II (2013–2014) studies. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(6): 520–526, doi: [10.20452/pamw.15975](https://doi.org/10.20452/pamw.15975), indexed in Pubmed: [33904291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33904291/).
- Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2019. *Nadciśn Tętn Prak.* 2019; 5(1): 1–86.
- Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/).
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2021; 77(2): 692–705, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781), indexed in Pubmed: [33390044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390044/).
- Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens.* 2020; 38(6): 1016–1028, doi: [10.1097/HJH.0000000000002381](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002381), indexed in Pubmed: [32371789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371789/).
- Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(40): 3654–3661, doi: [10.1093/eurheartj/ehy420](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420), indexed in Pubmed: [30060044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060044/).
- Borghì C, Wang J, Rodionov AV, et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021; 10: 200102, doi: [10.1016/j.ijcrp.2021.200102](https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200102), indexed in Pubmed: [35112114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35112114/).
- Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM.* 2012; 105(1): 11–27, doi: [10.1093/qjmed/hcr190](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr190), indexed in Pubmed: [22011630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011630/).
- Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther.* 1998; 20(4): 671–681, doi: [10.1016/s0149-2918\(98\)80130-6](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(98)80130-6), indexed in Pubmed: [9737827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737827/).
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators, INVEST Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2007; 356(5): 522; author reply 523–522; author reply 524, doi: [10.1056/NEJMc063077](https://doi.org/10.1056/NEJMc063077), indexed in Pubmed: [17267916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267916/).
- Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan vs. valsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertens Res.* 2013; 36(7): 627–633, doi: [10.1038/hr.2012.233](https://doi.org/10.1038/hr.2012.233), indexed in Pubmed: [23344134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23344134/).
- Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus losartan for reduction of ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2013; 36(11): 959–966, doi: [10.1038/hr.2013.78](https://doi.org/10.1038/hr.2013.78), indexed in Pubmed: [23945962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945962/).
- Kumari K, Toppo MS, Majhi L, et al. Blood pressure-lowering effect of telmisartan compared to losartan among mild to moderate essential hypertensive adult subjects: A meta-analysis. *J Family Med Prim Care.* 2022; 11(10): 6227–6235, doi: [10.4103/jfmpc.jfmpc_787_22](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_787_22), indexed in Pubmed: [36618237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36618237/).
- Takagi H, Mizuno Y, Goto SN, et al. for ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Overview of telmisartan for blood pressure reduction among angiotensin II receptor blockers: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013; 167(6): 3051–3056, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.11.086](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.086), indexed in Pubmed: [23219133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219133/).
- Williams B, Gosse P, Lowe L, et al. PRISMA I Study Group. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens.* 2006; 24(1): 193–200, doi: [10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab), indexed in Pubmed: [16331118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331118/).
- Lacourcière Y, Neutel JM, Davidai G, et al. A multicenter, 14-week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 2006; 19(1): 104–112, doi: [10.1016/j.amjhyper.2005.10.001](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.10.001), indexed in Pubmed: [16461201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461201/).

26. Ragot S, Ezzaher A, Meunier A, et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens.* 2002; 16(12): 865–873, doi: [10.1038/sj.jhh.1001494](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001494), indexed in Pubmed: [12522468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522468/).
27. Smith DH, Neutel JM, Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension. *Adv Ther.* 1998; 15: 229–240.
28. Lacourcière Y, Lenis J, Orchard R, et al. comparison of the efficacies and duration of action of the angiotensin II receptor blockers telmisartan and amlodipine. *Blood Press Monit.* 1998; 3(5): 295–302, indexed in Pubmed: [10212369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10212369/).
29. Chambers S. Telmisartan — an effective antihypertensive for 24-hour blood pressure control. *Drugs in Context.* 2008; 4: 1–14, doi: [10.7573/dic.212220](https://doi.org/10.7573/dic.212220).
30. Szymański FM. Telmisartan — skuteczny lek w zapobieganiu i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Kardiol Pol.* 2014; 72(V): 65–76, doi: [10.5603/kp.2014.0184](https://doi.org/10.5603/kp.2014.0184).
31. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension.* 2007; 50(4): 715–722, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094235](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094235), indexed in Pubmed: [17635851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17635851/).
32. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ.* 2011; 342: d2234, doi: [10.1136/bmj.d2234](https://doi.org/10.1136/bmj.d2234), indexed in Pubmed: [21521728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521728/).
33. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, et al. ONTARGET Investigators, ONTARGET Investigators, ONTARGET Investigators, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACEI Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Trial Investigators, ONTARGET/TRANSCEND Investigators, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global EndPoint Trial (ONTARGET), Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, ONTARGET and TRANSCEND Investigators, ONTARGET investigators, ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; 358(15): 1547–1559, doi: [10.1056/NEJMoa0801317](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317), indexed in Pubmed: [18378520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378520/).
34. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9644): 1174–1183, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8), indexed in Pubmed: [18757085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757085/).
35. Ogawa H, Soejima H, Matsui K, et al. ATTEMPT-CVD investigators. A trial of telmisartan prevention of cardiovascular diseases (ATTEMPT-CVD): biomarker study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(9): 913–921, doi: [10.1177/2047487315603221](https://doi.org/10.1177/2047487315603221), indexed in Pubmed: [26324672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324672/).
36. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021; 398(10313): 1803–1810, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6), indexed in Pubmed: [34774144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774144/).
37. Wang Y, Qiao S, Han DW, et al. Telmisartan improves insulin resistance: a meta-analysis. *Am J Ther.* 2018; 25(6): e642–e651, doi: [10.1097/MJT.0000000000000733](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000733), indexed in Pubmed: [29557807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29557807/).
38. Takagi H, Umemoto T. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. A meta-analysis of randomized trials of telmisartan versus active controls for insulin resistance in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8(8): 578–592, doi: [10.1016/j.jash.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.05.006), indexed in Pubmed: [25151319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151319/).
39. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Telmisartan as a metabolic sartin: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens.* 2013; 7(3): 229–235, doi: [10.1016/j.jash.2013.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jash.2013.02.006), indexed in Pubmed: [23523138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23523138/).
40. Peng J, Zhao Y, Zhang H, et al. Prevention of metabolic disorders with telmisartan and indapamide in a Chinese population with high-normal blood pressure. *Hypertens Res.* 2015; 38(2): 123–131, doi: [10.1038/hr.2014.148](https://doi.org/10.1038/hr.2014.148), indexed in Pubmed: [25273554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25273554/).
41. Mori Y, Tanaka T, Matsuura K, et al. Influence of telmisartan on insulin response after glucose loading in obese patients with hypertension: ARB trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test (ATHLETE). *Adv Ther.* 2011; 28(8): 698–706, doi: [10.1007/s12325-011-0040-2](https://doi.org/10.1007/s12325-011-0040-2), indexed in Pubmed: [21744143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21744143/).
42. Choi GJ, Kim HM, Kang H, et al. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(7): 1303–1309, doi: [10.1185/03007995.2016.1171204](https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1171204), indexed in Pubmed: [27010868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27010868/).
43. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan reduces triglyceride levels over other angiotensin II receptor blockers: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol.* 2012; 157(3): 403–407, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.02.008), indexed in Pubmed: [22386702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386702/).
44. He H, Yang D, Ma L, et al. Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-delta-dependent pathways. *Hypertension.* 2010; 55(4): 869–879, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143958](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143958), indexed in Pubmed: [20176998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20176998/).
45. Beckmann L, Künstner A, Freschi ML, et al. Telmisartan induces a specific gut microbiota signature which may mediate its antiobesity effect. *Pharmacol Res.* 2021; 170: 105724, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105724](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105724), indexed in Pubmed: [34116209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116209/).
46. Rawish E, Nickel L, Schuster F, et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol.* 2020; 244(1): 95–110, doi: [10.1530/JOE-19-0319](https://doi.org/10.1530/JOE-19-0319), indexed in Pubmed: [31585441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585441/).
47. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32(4): 184–188, doi: [10.1111/1755-5922.12073](https://doi.org/10.1111/1755-5922.12073), indexed in Pubmed: [24645740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645740/).
48. Takagi H, Mizuno Y, Yamamoto H, et al. All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence Group. Effects of telmisartan therapy on interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res.* 2013; 36(4): 368–373, doi: [10.1038/hr.2012.196](https://doi.org/10.1038/hr.2012.196), indexed in Pubmed: [23235712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23235712/).
49. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. Effects of telmisartan on C-reactive protein levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2012; 156(2): 238–241, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.01.104](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.104), indexed in Pubmed: [22353440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353440/).
50. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, et al. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013; 167(4): 1443–1449, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.04.058](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.058), indexed in Pubmed: [22560941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22560941/).
51. Takagi H, Mizuno Y, Iwata K, et al. Blood pressure-independent effects of telmisartan on regression of left ventricular mass: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013; 165(3): 564–567, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.09.044](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.044), indexed in Pubmed: [23041001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041001/).
52. Liu CH, Sung PS, Li YR, et al. Telmisartan use and risk of dementia in type 2 diabetes patients with hypertension: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2021; 18(7): e1003707, doi: [10.1371/journal.pmed.1003707](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003707), indexed in Pubmed: [34280191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34280191/).
53. Liu D, Wu P, Gu W, et al. Potential of angiotensin II receptor blocker telmisartan in reducing mortality among hospitalized patients with COVID-19 compared with recommended drugs. *Cell Discov.* 2022; 8(1): 91, doi: [10.1038/s41421-022-00454-7](https://doi.org/10.1038/s41421-022-00454-7), indexed in Pubmed: [36085147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085147/).
54. Surma S, Więcek A, Adamczak M. Hipokaliemia u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Terapia.* 2020; 10(393): 4–17.
55. Reubi FC, Cottier PT. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation.*

- 1961; 23: 200–210, doi: [10.1161/01.cir.23.2.200](https://doi.org/10.1161/01.cir.23.2.200), indexed in Pubmed: [13740990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13740990/).
56. Uruski P, Tykarski A. Indapamid SR. Biblioteka czasopisma nadciśnienie tętnicze. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2009.
57. Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(11): 2634–2642, doi: [10.1111/jcmm.13205](https://doi.org/10.1111/jcmm.13205), indexed in Pubmed: [28631393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28631393/).
58. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5(2): 131–140, doi: [10.2165/00129784-200505020-00007](https://doi.org/10.2165/00129784-200505020-00007), indexed in Pubmed: [15725044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15725044/).
59. Kuo SW, Hung YJ, Hsieh AT, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2003; 16(8): 623–628, doi: [10.1016/s0895-7061\(03\)00896-3](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)00896-3), indexed in Pubmed: [12878366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12878366/).
60. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1041–1046, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021), indexed in Pubmed: [25733245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733245/).
61. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens*. 1998; 16(11): 1677–1684, doi: [10.1097/00004872-199816110-00015](https://doi.org/10.1097/00004872-199816110-00015), indexed in Pubmed: [9856369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856369/).
62. Karnes JH, Gong Y, Pacanowski MA, et al. Impact of TCF7L2 single nucleotide polymorphisms on hydrochlorothiazide-induced diabetes. *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(12): 697–705, doi: [10.1097/FPC.000000000000012](https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000012), indexed in Pubmed: [24128935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128935/).
63. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: [18378519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519/).
64. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2015; 28(12): 1453–1463, doi: [10.1093/ajh/hpv050](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050), indexed in Pubmed: [25926533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926533/).
65. Olde Engberink RHG, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1033–1040, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122), indexed in Pubmed: [25733241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25733241/).
66. Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens*. 2023; 41(3): 508–515, doi: [10.1097/HJH.0000000000003368](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003368), indexed in Pubmed: [36633311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633311/).
67. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S, et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: results of a randomized trial. *Am Heart J*. 2014; 168(4): 446–456, doi: [10.1016/j.ahj.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.010), indexed in Pubmed: [25262253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262253/).
68. 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/).
69. Makover ME, Surma S, Banach M, et al. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. *Eur Heart J*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehad446](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad446), indexed in Pubmed: [37448228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37448228/).
70. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900032/).
71. Banach M, Reiner Z, Cicero AFG, et al. 2022: the year in cardiovascular disease — the year of upfront lipid lowering combination therapy. *Arch Med Sci*. 2022; 18(6): 1429–1434, doi: [10.5114/aoms/156147](https://doi.org/10.5114/aoms/156147), indexed in Pubmed: [36457968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457968/).

Komentarz. Telmisartan z indapamidem — związek idealny?

Commentary. Telmisartan with indapamide: ideal marriage?

prof. dr hab. n. med. dr h.c. Krzysztof J. Filipiak^{1, 2} 

¹Institut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wartykule dra Stanisława Surmy i prof. dra hab. n. med. Krzysztofa Narkiewicza omówiono zupełnie nowe połączenie leku złożonego w jednej tabletkie (SPC, *single-pill combination*), które wchodzi na polski rynek farmaceutyczny, będąc mariażem dwóch doskonale znanych lekarzom praktykom leków hipotensyjnych: jednego z najczęściej stosowanych sartanów w Polsce — **telmisartanu** i preferowanego w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) nad innymi lekami moczopędnymi diuretyku tiazydopodobnego — **indapamidu**.

W całości zgadzam się z wnioskiem Autorów, że „dostępne na rynku nowe połączenie SPC zawierające w swoim składzie telmisartan (80 mg) i indapamid (2,5 mg) [...] jest optymalnym narzędziem umożliwiającym spersonalizowane podejście terapeutyczne u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami metabolicznymi. Ponadto jest to jedyne na rynku połączenie sartanu [jakiegokolwiek! — dopisek komentatora] z tiazydopodobnym lekiem moczopędnym i jest refundowane dla osób po 65. roku życia z nadciśnieniem tętniczym”. Dodam, że stosuję go również z powodzeniem u swoich pacjentów, nawet częściej w dawce mniejszej (40 mg/1,25 mg) u młodych osób, bez zaburzeń metabolicznych, jako pierwszy włączany lek hipotensyjny — lek pierwszego rzutu. Zapewne jednak wszyscy nieco inaczej — bardziej tradycyjnie lub bardziej przy-

szłościowo — podchodzimy do nowości na rynku leków hipotensyjnych.

Dlaczego powyższe stwierdzenia i próby już teraz pozycjonowania tego leku są takie ważne dla codziennej praktyki lekarskiej i jakie mogą nieść konsekwencje kliniczne? Z jakimi SPC złożenie to będzie bezpośrednio konkurować? Jakich pacjentów powinniśmy nim leczyć?

Jak zauważają Autorzy artykułu, zgodnie z **pozycjonowaniem różnych sartanów** w wytycznych PTNT z 2019 roku, telmisartan jest jedynym sartanem preferowanym u chorych z zespołami wieńcowymi (obok walsartanu w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*]). Co więcej, telmisartan jest lekiem pierwszego wyboru w przypadku nietolerancji ACEI u chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi, uznano go więc za lek hamujący układ renina-angiotensyna z wyboru dla chorych z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. To ważna uwaga, bowiem według tych samych wytycznych jesteśmy zgodni co do zasady preferowania u tych chorych ACEI nad sartanami. Dlaczego w 2019 roku zrobiliśmy wyjątek dla telmisartanu i częściowo walsartanu? Z walsartanem wyjątek dotyczył osób w grupie prewencji wtórnej, pozawałowej, ponieważ we wcześniej przeprowadzonym badaniu *Valsartan in Acute Myocardial Infarction* (VALIANT) wykazano identyczne korzyści osią-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Pałac Lubomirskich
pl. Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa
tel. 22 703 43 86
e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

Kanały informacyjne Autora:



@Prof. Krzysztof J. Filipiak



@profkrzysztofjfilipiak

Tabela 1. Zasady wyboru leków hipotensyjnych według nadal obowiązujących zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku (cyframi rzymskimi oznaczono leki I wyboru lub II wyboru; wyjątki, dodatkowe informacje oznaczono cyframi arabskimi — por. 2 i 7) (źródło: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciś. Tętn. Prakt. 2019; 5: 28)

| Stan kliniczny | Leki preferowane w 1. i 2. rzucie | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|------|---------|----------------------------|----------------------|
| | Diuretyki | Beta- -adrenolityki | Antagoniści wapnia | | ACEI | Sartany | Antagoniści aldosteronu | Diuretyki pętlowe |
| | | | Dihydro- | Niedihydro- | | | | |
| Choroba niedokrwienne serca | | I | II A | II B | I 1 | II C 2 | II D | |
| Niewydolność serca | II | I 3 | | | I | II C 4 | II | II |
| Przebyty udar mózgu | I 5 | | | | II | I | | |
| Wysokie ryzyko | | | | | I 6 | II C 7 | | |
| Miażdżycy tętnic kończyn dolnych | | | I | | I | | | |
| Zaburzenia potencji | | II 13 | II | | I | I | | |

1 — preferowane: perindopril, ramipril, zofenopril; 2 — preferowane telmisartan i walsartan; 3 — tylko: karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol; 4 — preferowane kandesartan i walsartan; 5 — preferowany indapamid; 6 — preferowane perindopril, ramipril; 7 — telmisartan ma status I; 13 — tylko nebiwolol; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny

gane z przyjmowania walsartanu, co z przyjmowania klasycznego, najstarszego ACEI — kaptoprilu. Badanie to ogranicza się jednak tylko do prewencji pozawałowej, a sam walsartan bywa w tej sytuacji podawany tylko w przypadku nietolerancji ACEI. Podnoszone są również wątpliwości co do „jakości komparatora” — walsartan porównano w końcu z najstarszym, niezapewniającym całodobowej kontroli ciśnienia w przypadku jedнокrotnego podania, kaptoprilem. Nie ma pewności, jak wypadłoby takie porównanie tego sartanu z nowszymi ACEI.

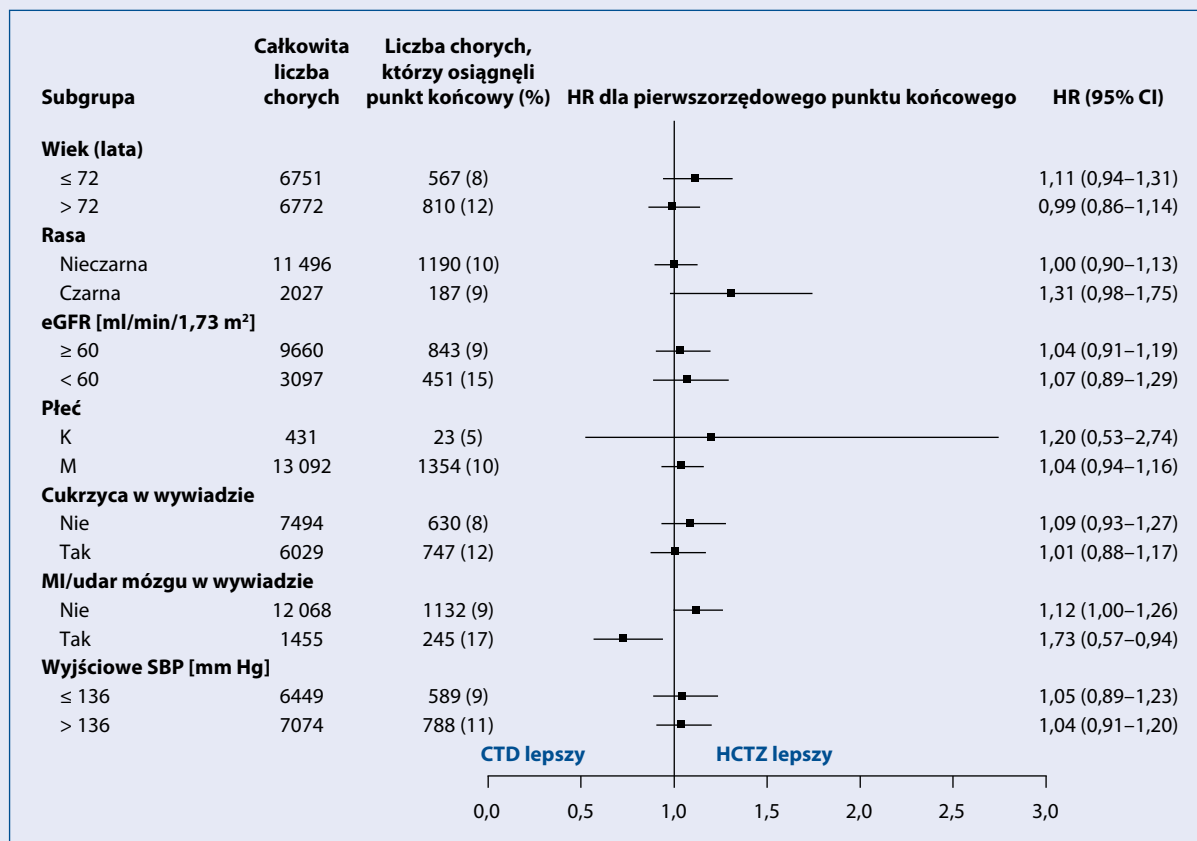
W przypadku telmisartanu nie mieliśmy w 2019 roku, pisząc wytyczne, takich wątpliwości. Byliśmy pod wrażeniem *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET), w którym kryteria włączenia do terapii telmisartanem lub ramiprilem były identyczne jak w badaniu *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE). Ponieważ wynik tego badania wskazywał na równowartość korzyści z ACEI lub tego sartanu, można było po badaniu ONTARGET skonstatować, że telmisartan w dawce 80 mg/dobę można podawać w szerokiej populacji osób po 55. roku życia, jeżeli udokumentowano u nich:

- obecność choroby wieńcowej lub
- przebyty udar mózgu, lub
- obecność choroby naczyń obwodowych, lub
- obecność cukrzycy i obciążenie dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Zauważmy, że w ten sposób telmisartan — jako jedyny z sartanów — „zadebiutował” na polu wskazań terapeutycznych oddanych trwale ACEI, a więc w gru-

pie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Co interesujące, w badaniu ONTARGET wyraźnie było widać, że lek ten był lepiej tolerowany niż ramipril w dawce 10 mg (rzadziej odstawiany przez pacjentów; 4-krotnie rzadziej wywoływał kaszel, a > 2-krotnie rzadziej obrzęk naczynioruchowy), a poza tym wydawał się bardziej skuteczny hipotensyjnie (zarówno w wynikach analizy podgrupy poddanej 24-godz. pomiarowi, jak i w raporcie zdarzeń o typie niedociśnienia w całym badaniu: 149 chorych w grupie leczonej ramiprilem i 224 chorych w grupie leczonej telmisartanem). Z tego właśnie wynika słynna tabela z zaleceń PTNT z 2019 roku, z nie mniej słynnymi cyframi 2 i 7 w komentarzach. W badaniu ONTARGET, choć nieistotnie statystycznie, to telmisartan był nieco lepszy w prewencji udaru mózgu niż ramipril, co wpłynęło również na zalecenie sartanów jako leków pierwszego wyboru po udarze mózgu (tab. 1).

Zgodnie z **pozycjonowaniem różnych leków moczopędnych** w wytycznych PTNT z 2019 roku indapamid jest preferowany u chorych po przebyty udarze mózgu (lek I wyboru w terapii skojarzonej) i chorych na cukrzycę (lek II wyboru w terapii skojarzonej) oraz jest lekiem pierwszego wyboru w terapii skojarzonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia. Jestem przeciwny, aby promować stosowanie tego leku przede wszystkim w grupie osób w podeszłym wieku ze względu na wyniki badania klinicznego przeprowadzonego w tej grupie pacjentów. Czy młodszy pacjenci nie zasługują na lek moczopędny o nieco lepszym metabolicznym działaniu, a może o dodatkowych właściwościach



Rycina 1. Fragment raportowanych na kongresie *American Heart Association* w 2022 roku wyników badania *Diuretic Comparison Project* (DCP), z wyraźnie większymi korzyściami dla chlortalidonu (CTD, *chlorthalidone*) niż dla hydrochlorotiazidu (HCTZ, *hydrochlorothiazide*) w analizie podgrup w podgrupie obejmującej pacjentów z wywiadem zawału serca (MI, *myocardial infarction*) lub udaru mózgu (źródło: *hotline sessions*, AHA 2022, dostępne online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02185417?cond=Diuretic%20Comparison%20Project&rank=1>); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; K — kobieta; M — mężczyzna; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

plejotropowych? Czy naprawdę wszystkim poniżej 80 lat zapiszecie Państwo hydrochlorotiazyd (HCTZ, *hydrochlorothiazide*), a dopiero w przypadku pacjenta w 9. dekadzie sięgnięcie po indapamid?

Jeżeli zgodzimy się na paradygmat wyższości indapamidu nad HCTZ, a ponadto weźmiemy pod uwagę potencjalne ryzyko związane z przyjmowaniem przez kilkadziesiąt lat HCTZ (zwiększone ryzyko niektórych nowotworów skóry, zwłaszcza przy nadmiarze promieniowania ultrafioletowego w ocieplającym się klimacie?), to nie powinniśmy mieć wątpliwości co do wyboru indapamidu. Czy są jednak badania, w których oba leki porównano *head-to-head*? Badań takich nie ma, ale można sięgnąć do porównań HCTZ z chlortalidonem — lekiem farmakologicznie bliskim indapamidowi, również zaliczanym do grupy „tiazydopodobnych”.

Wyniki takiego porównania ujrzały światło dzienne na zeszłorocznym kongresie *American Heart Association*

(AHA), w listopadzie 2022 roku. To tam zaprezentowano, a miesiąc później opublikowano na łamach *NEJM*, rezultaty badania o akronimie DCP (*Diuretic Comparison Project*). Ma ono liczne ograniczenia, bowiem: 1) dotyczyło tylko osób powyżej 65. roku życia; 2) nie do końca spełniało warunki *head-to-head*, ponieważ najpierw identyfikowano osoby już leczone HCTZ, a dopiero potem połowie z nich oferowano zmianę tego leku na chlortalidon.

Nie mając innych badań, w których porównano by diuretyki tiazydowe z tiazydopodobnymi, warto sięgnąć po DCP. Po kilkuletniej obserwacji grupy leczone jednym lub drugim lekiem nie różniły się między sobą pod względem występowania głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ale, co interesujące, w analizie podgrup wykazano przewagę chlortalidonu nad HCTZ w podgrupie osób po przebytym zawału serca lub udarze mózgu (ryc. 1). Chlortalidon wydawał się też działać skuteczniej przy niskiej wartości współczynnika przesączania kłę-

buszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) i, być może, silniej moczopędnie — częściej wywoływał hipokaliemię niż HCTZ. Wymaga to zapewne weryfikacji w kolejnych badaniach *head-to-head*. Zaletą prezentowanego badania DCP jest natomiast niewątpliwie liczba włączonych pacjentów (6756 w grupie leczonej diuretykiem tiazydopodobnym i 6767 w grupie leczonej diuretykiem tiazydowym).

Opisałem wyniki badania DCP, bo są one istotne, pośrednio, również dla postrzegania indapamidu. Skoro, być może, jest to również diuretyk o nieco lepszym profilu metabolicznym i skutecznościowym oraz korzyściach dla chorych z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym również przyjmujących lek w ramach prewencji wtórnej), przy wyborze między preparatem SPC **telmisartan z HCTZ** w porównaniu z **telmisartanem**

z indapamidem niezmiennie, z perspektywy swojej wiedzy farmakologicznej i kardiologicznej z 2023 roku, wskazałbym na ten drugi.

Tym samym dochodzę do puenty mojego komentarza. U kogo zastosowałbym dziś nowy SPC **telmisartanu z indapamidem** poza nowymi pacjentami, tak trafnie opisanymi w komentowanym artykule? Odpowiedź brzmi: pomyślałbym o „przestawieniu” pacjentów leczonych dotąd połączeniem telmisartanu z HCTZ na ten nowszy SPC, jak również rozważyłbym ten lek jako alternatywę dla SPC będących połączeniami ACEI z indapamidem.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe, udział w gremiach doradczych następujących firm: Adamed, Bausch, Egis, Krka, Pro.Med.Pl, Sadoz/Novartis, Servier.

Zilebesiran — pierwszy lek oparty na technologii siRNA w terapii nadciśnienia tętniczego

Zilebesiran: first drug based on siRNA technology in arterial hypertension treatment

Stanisław Surma¹ , Krzysztof Narkiewicz² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) na świecie. W ostatnich 30 latach częstość występowania nadciśnienia tętniczego podwoiła się. Mimo dostępności wielu leków przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny, poziom niekontrolowanego ciśnienia tętniczego (BP) u chorych z nadciśnieniem tętniczym pozostaje bardzo wysoki, co przyczynia się do braku optymalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie hipotensyjne charakteryzuje się udokumentowanym działaniem kardioprotekcyjnym (każde obniżenie skurczowego BP o 5 mm Hg powoduje obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji CVD o 9% i 11%). Przyczynami braku kontroli BP są nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i brak wytrwałości w leczeniu, a także inercja terapeutyczna. Dlatego też poszukuje się nowych opcji terapeutycznych poprawiających poziom kontroli BP. Zilebesiran, pierwszy lek oparty na technologii małych interferujących RNA w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jest obecnie testowany w badaniach klinicznych II fazy (KARDIA-1 i KARDIA-2). Wyniki badania I fazy wykazały, że lek ten w pojedynczej dawce pozwalał na trwałe obniżenie skurczowego

BP o ponad 22 mm Hg nawet przez 6 miesięcy. Taki efekt wiązał się z unikatowym mechanizmem działania zilebesiranu — zmniejszeniem ilości informacyjnego RNA angiotensynogenu (AGT) w wątrobie. Zilebesiran zmniejsza stężenie AGT w surowicy o ponad 90%. W badaniach klinicznych lek ten charakteryzował się zadowalającym profilem bezpieczeństwa i był dobrze tolerowany przez chorych. Stosowanie leków wymagających rzadszego przyjmowania przyczyniło się do istotnej poprawy stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich przez chorych z zaburzeniami lipidowymi. Dlatego oczekuje się, że konieczność stosowania zilebesiranu najpewniej dwa razy w roku poprawi przestrzeganie zaleceń lekarskich (przestrzeganie i wytrwałość) oraz przyczyni się do poprawy kontroli BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

W artykule podsumowano informacje na temat mechanizmu działania, skuteczności i bezpieczeństwa zilebesiranu oraz przedstawiono najważniejsze argumenty wskazujące na potrzebę wprowadzenia tego leku do praktyki klinicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 70–78

Słowa kluczowe: układ renina–angiotensyna–aldosteron, angiotensynogen, zilebesiran, ALN-AGT01, siRNA

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: stanislaw.surma@ptlipid.pl

ABSTRACT

Arterial hypertension is the most common risk factor for cardiovascular diseases in the world. Over the last 30 years, the incidence of hypertension has doubled. Despite the availability of many antihypertensive drugs, including angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, the level of uncontrolled blood pressure (BP) in hypertensive patients remains very high, contributing to the lack of optimization of cardiovascular risk. Antihypertensive treatment has a documented cardioprotective effect (each reduction in systolic BP by 5 mm Hg: reduction in the risk of cardiovascular events, both in primary and secondary CVD prevention, by 9% and 11%). The reasons for the lack of BP control include a lack of compliance with medical recommendations and treatment persistence, as well as therapeutic inertia. Therefore, new therapeutic options are being sought to improve the level of BP control. Zilebesiran, the first drug based on siRNA technology in the treatment of hypertension, is currently being tested in phase II clinical trials (KARDIA-1 and KARDIA-2). The results of the phase I study showed that zilebesiran in a single

dose allowed for a sustained reduction in systolic BP by more than 22 mm Hg for up to 6 months. This effect is related to the unique mechanism of action of this drug — reducing the amount of AGT mRNA in the liver. Zilebesiran reduces serum AGT levels by > 90%. In clinical trials, this drug had a satisfactory safety profile and was well tolerated by patients. The use of drugs that should be taken less frequently contributed to a significant improvement in the degree of compliance with medical recommendations in patients with lipid disorders. Therefore, it is expected that the need to use zilebesiran twice a year will probably improve compliance with medical recommendations (compliance and persistence) and contribute to improved BP control in patients with hypertension.

The article summarizes information on the mechanism of action, effectiveness, and safety of zilebesiran and presents the most important arguments indicating the need to introduce this drug into clinical practice.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 70–78

Key words: renin–angiotensin–aldosterone system, angiotensinogen, zilebesiran, ALN-AGT01, siRNA

EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nadciśnienie tętnicze od lat jest najczęstszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*), które z kolei są główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie [1, 2]. W analizie obejmującej 104 miliony uczestników wykazano, że liczba osób w wieku 30–79 lat z nadciśnieniem tętniczym podwoiła się w latach 1990–2019 z 331 (95-proc. przedział wiarygodności [CI, *credible interval*]: 306–359) milionów kobiet i 317 (292–344) milionów mężczyzn w 1990 roku do 626 (584–668) milionów kobiet i 652 (604–698) milionów mężczyzn w 2019 roku [3]. Oznacza to, że liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym na całym świecie sięga 1,3 miliarda. W 2019 roku 10,8 miliona zgonów wiązało się z obecnością wysokiego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), co stanowiło ponad 19% zgonów ogółem [4]. W Polsce częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest wysoka. Z badania Małyszko i wsp. [5], w którym wzięło udział 5834 uczestników akcji związanej z *May Measurement Month 2017* (MMM2017) wynika, że na

nadciśnienie tętnicze cierpiało 35,3% [5]. Tak duża częstość jego występowania wynika z praktycznie bezobjawowego początku tego schorzenia, bardzo małej świadomości czynników ryzyka oraz postępujących zmian cywilizacyjnych [6, 7].

KONTROLA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO**U CHORYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

W metaanalizie 48 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział 344 716 uczestników, dowiedziono, że każde obniżenie SBP o 5 mm Hg wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji CVD, o odpowiednio 9% i 11% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard rate*] = 0,91; (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,89–0,94 oraz HR = 0,89; 95% CI: 0,86–0,92) [8]. Ponadto w metaanalizie 51 randomizowanych badań klinicznych, którymi objęto 358 707 uczestników, wykazano, że obniżenie SBP o każde 5 mm Hg zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe praktycznie w każdej grupie wiekowej

(do 85. r.ż.). Każde obniżenie SBP o 5 mm Hg wiązało się z obniżeniem ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób poniżej 55. roku życia oraz w przedziałach wiekowych 55–64, 65–74 i 75–84 lata o odpowiednio 18%, 9%, 9% i 9% [9].

Mimo jednoznacznych dowodów z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych na korzystny wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego wytrwałość w terapii i przestrzeganie zaleceń pozostają niskie i — co z tym idzie — stopień kontroli ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) jest niewystarczający. W metaanalizie 27 milionów chorych z nadciśnieniem tętniczym udowodniono, że odsetek nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przeciwnadciśnieniowego sięgał aż 27–40% [10]. Z innej metaanalizy, obejmującej 13 688 chorych z nadciśnieniem tętniczym, wynika, że 45,2% spośród badanych i 31,2% chorych z nadciśnieniem tętniczym i schorzeniami współistniejącymi nie przestrzegało zaleceń lekarskich [11]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 23,8 miliona dorosłych Amerykanów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że 3 na 10 (31%) nie przestrzegało zasad leczenia przeciwnadciśnieniowego. Dotyczyło to zwłaszcza młodszych chorych (aż 58%) i osób niestosujących leków złożonych (FDC, *fixed dose combination*) (32%) [12]. Rok po rozpoczęciu leczenia przeciwnadciśnieniowego odpowiednio 23,3% i 42,3% chorych z nadciśnieniem tętniczym nie było wytrwałych w terapii lub nie stosowało się do zasad leczenia [13]. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczy kobiet i mężczyzn (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,04; 95% CI: 1,00–1,09) w podobnym stopniu [14]. Zjawisko to jest niezależne od klasy leku przeciwnadciśnieniowego [15]. Wszystkie opisane wyżej fakty przekładają się na niedostateczną kontrolę BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W analizie obejmującej 104 miliony osób z populacji ogólnej wykazano, że wskaźniki kontroli wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym w 2019 roku wyniosły 23% dla kobiet i 18% dla mężczyzn [3]. Niekontrolowane BP u chorych z nadciśnieniem zwiększa ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 1,62; 95% CI: 1,35–1,95), zgonu związanego z CVD (HR = 2,23; 95% CI = 1,66–2,99) i zgonu związanego z chorobą naczyń mózgowych (HR = 3,01; 95% CI: 1,91–4,73) [16]. U młodszych chorych z nadciśnieniem tętniczym (którzy, jak wspomniano wcześniej, w najwyższym odsetku nie przestrzegają zaleceń dotyczących leczenia) niekontrolowane BP wiąże się z wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 1,57; 95% CI: 1,45–1,71) [17].

Kolejnym ważnym czynnikiem istotnie wpływającym na brak kontroli BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym jest inercja terapeutyczna. Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2023 roku u większości chorych zaleca się opieranie leczenia przeciwnadciśnieniowego od samego początku na dwóch lekach, najlepiej w formie połączenia w jednej tabletkie (SPC, *single-pill combination*) [18]. W badaniu SIMPLIFY, w którym uczestniczyło 1852 chorych z nadciśnieniem tętniczym i niekontrolowanym BP, dowiedziano, że 44% z nich stosowało monoterapię, 28% — leczenie skojarzone, ale w postaci wolnej kombinacji równoważnej (FEC, *free-equivalent combination*), a 28% — leczenie skojarzone oparte na SPC [19]. Problem inercji terapeutycznej wykazano także w badaniu obejmującym 251 733 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono, że wśród chorych cechujących się niskim, umiarkowanym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym odpowiednio zaledwie 63%, 62% i 57% w ogóle otrzymało leczenie przeciwnadciśnieniowe [20].

Na nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia przeciwnadciśnieniowego wpływa wiele czynników. Do najważniejszych należą: brak świadomości i wiedzy, większa liczba leków, konieczność codziennego przyjmowania leków, wysokie koszty leczenia, brak motywacji, trudności w dostępie do opieki zdrowotnej oraz obawa przed działaniami niepożądanymi [21, 22].

Obecnie zarówno w hipertenzjologii, jak i lipidologii preferuje się stosowanie leków skojarzonych w formule SPC, co zmniejsza liczbę tabletek i przekłada się na poprawę przestrzegania zaleceń dotyczących terapii [23, 24]. W metaanaliza 44 badań wykazano, że leczenie przeciwnadciśnieniowe oparte na SPC w porównaniu z FEC wiązało się z poprawą wytrwałości lub niższym ryzykiem przerwania leczenia, a także większym działaniem przeciwnadciśnieniowym [23]. W innej metaanalizie stwierdzono również, że SPC poprawiało przestrzeganie zaleceń lekarskich i parametry wyników klinicznych u chorych z nadciśnieniem tętniczym i/lub zaburzeniami lipidowymi oraz doprowadziło do lepszych wyników klinicznych niż FEC w warunkach codziennej praktyki [25]. Stosowanie terapii przeciwnadciśnieniowej opartej na SPC znacząco zwiększa przestrzeganie i wytrwałość chorego w leczeniu [26].

Wpływ częstotliwości przyjmowania leków na przestrzeganie i wytrwałość w terapii wykazano w lipidologii

(poziom osiągnięcia celów terapeutycznych w lipidologii, podobnie jak w nadciśnieniu, jest niski) [2, 27]. W badaniu, w którym wzięło udział 865 732 chorych stosujących statyny, 34 490 chorych leczonych ezetymibem i 1940 chorych przyjmujących inhibitor proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*), wykazano, że po 36 miesiącach wskaźnik przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia utrzymywał się na poziomie 20,6% w przypadku statyn i 22,3% w przypadku ezetymibu oraz 50,9% w odniesieniu do inhibitora PCSK9 [28]. W odróżnieniu od statyn i ezetymibu, które pacjenci powinni stosować codziennie, inhibitor PCSK9 przyjmuje się 2 razy w miesiącu. Trend opracowywania leków przeznaczonych do rzadszego przyjmowania leków powoduje, że w lipidologii dostępne są już nowoczesne leki do stosowania nawet raz na pół roku (inklisiran, olpasiran). W przyszłości szczepionka anty-PCSK9 prawdopodobnie będzie wymagała podawania raz w roku, a całkowite usunięcie genu *PCSK9* metodą CRISPR-Cas9 będzie interwencją konieczną tylko raz w życiu [2, 29].

Tendencja z lipidologii z pewnym opóźnieniem przeniosła się do hipertensjologii — opracowano zilebesiran (dawniej ALN-AGT01), który zaburza ekspresję genu angiotensynogenu (AGT) w wątrobie.

UKŁAD RENINA–ANGIOTENSYNA–ALDOSTERON — GŁÓWNA PRZYCZYNA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I JEGO POWIKŁAŃ

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin–angiotensin–aldosterone system*) jest kluczowym regulatorem BP, a jego pobudzenie zwiększa BP poprzez zmianę napięcia naczyń, objętości krwi, równowagi elektrolitowej i syntezy aldosteronu, co prowadzi do przebudowy tkanek i uszkodzenia narządów [30, 31]. W czasie pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) RAAS zyskał szczególne zainteresowanie, ponieważ enzym konwertujący angiotensynę typu 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme type 2*) okazał się receptorem koronawirusa zespołu ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [32–34]. Głównym efektem RAAS jest angiotensyna II (Ang II), powstająca z angiotensyny I (Ang I) pod wpływem ACE, która z kolei powstaje z rozszczepienia AGT wytwarzanego w wątrobie za pośrednictwem reniny. Powszechnie wiadomo, że leki ukierunkowane na RAAS skutecznie zmniejszają BP, obniżają ryzyko CVD i wydłużają życie [35, 36]. W metaanalizie obejmującej 158 998 cho-

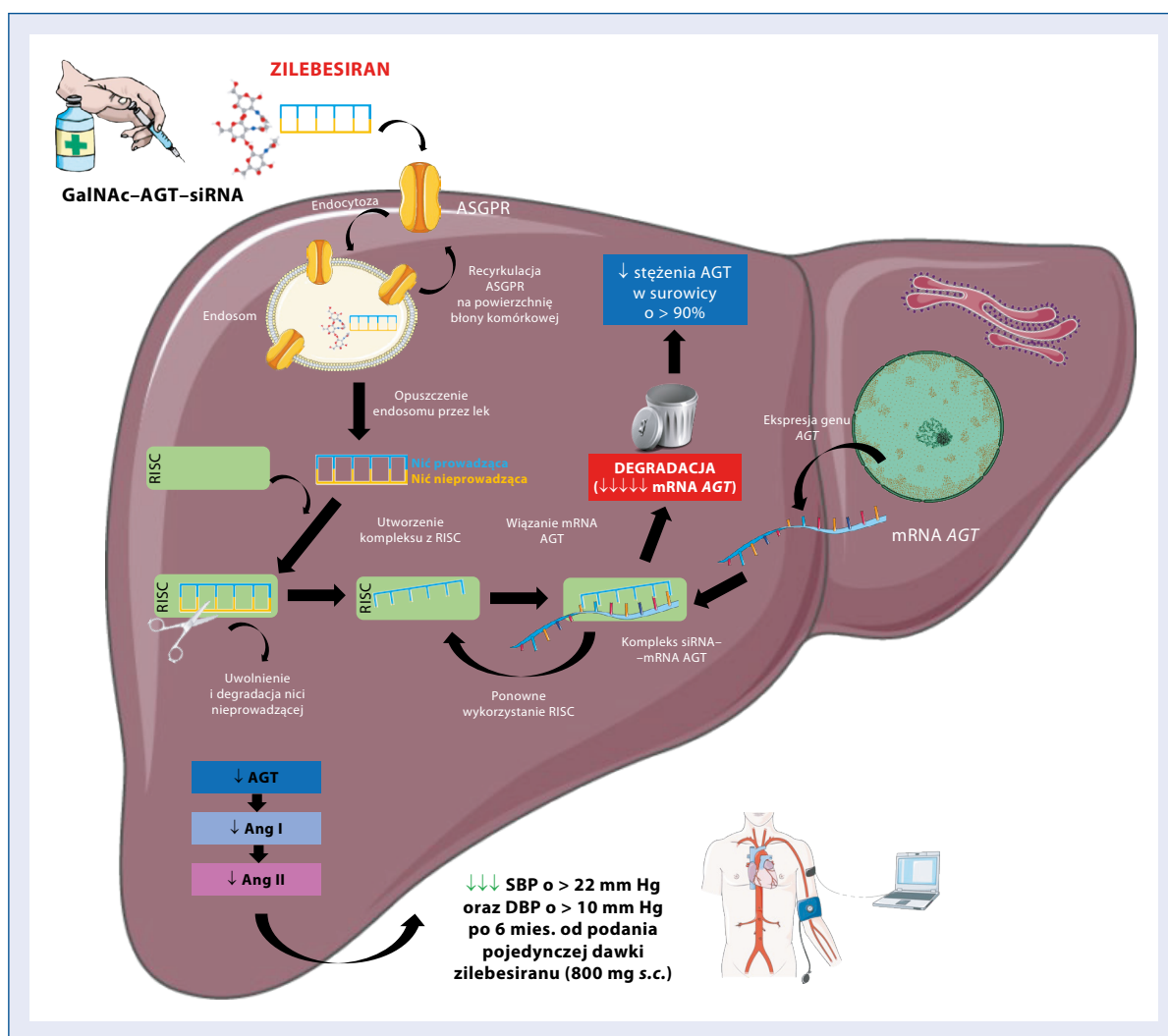
rych z randomizowanych badań klinicznych wykazano, że stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z 10-procentowym zmniejszeniem śmiertelności ogólnej (HR = 0,90; 95% CI: 0,84–0,97) [35]. W kolejnej metaanalizie, obejmującej ponad 12 tys. chorych, dowiedziono, że stosowanie inhibitorów ACE okazało się istotne w zmniejszaniu całkowitej liczby zgonów (OR = 0,85; 95% CI: 0,78–0,93) i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR = 0,77; 95% CI: 0,69–0,87) [36]. To sprawia, że inhibitory RAAS, głównie inhibitory ACE, stanowią „złoty standard” w leczeniu nadciśnienia tętniczego [18]. Z tego powodu oraz zważywszy na, opisaną wcześniej, poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich dzięki rzadszemu stosowaniu leków, ekscytującym i nowym mechanizmem leczenia nadciśnienia tętniczego jest wyciszanie genu AGT w wątrobie za pomocą leku opartego na technologii RNA (wymagającego podawania rzadziej niż klasyczne leki przeciwnadciśnieniowe), skutecznie zmniejszającego wytwarzanie Ang I i Ang II oraz ograniczającego przekazywanie sygnałów, w których pośredniczą receptory Ang II typu 1 (AT1R, *angiotensin II type 1 receptor*) i Ang II typu 2 (AT2R, *angiotensin II type 2 receptor*) [30, 31].

ZILEBESIRAN

Mechanizm działania

Zilebesiran jest pierwszym lekiem opartym na technologii małych interferujących RNA (siRNA, *small interference RNA*) przeznaczonym do leczenia nadciśnienia tętniczego [31, 37, 38]. Mechanizm działania zilebesiranu przedstawiono na rycinie 1.

Zilebesiran jest zbudowany z dwuniciowego RNA (nić nieprzewodząca i nić przewodząca) sprzężonego z N-acetylogalaktosaminą (GalNAc, *N-acetylgalactosamine*). Konjugacja z GalNAc powoduje, że zilebesiran jest selektywnie wychwytywany przez hepatocyty, ponieważ receptor asialoglikoprotein (ASGPR, *asialoglycoprotein receptor*), który oddziałuje z GalNAc, jest zlokalizowany wyłącznie na powierzchni tych właśnie komórek. Po przedostaniu się zilebesiranu do wnętrza hepatocytu, na drodze endocytozy, ASGPR jest recykulowany do błony komórkowej, podczas gdy lek wydostaje się z endosomu, a następnie wiąże się z indukowanym przez RNA kompleksem wyciszającym (RISC, *RNA-induced silencing complex*) w cytoplazmie, który zawiera funkcjonalny rdzeń endonukleaz. Nić antysensowna jest rozpoznawana jako nić „przewodząca” i jest zatrzymywana, natomiast nić „nieprzewodząca” jest uwalniana i degradowana. Do powstałego kompleksu RISC przyłącza się komplementarne wobec nici



Rycina 1. Mechanizm działania zilebesiranu; AGT — angiotensynogen; Ang I — angiotensyna I; Ang II — angiotensyna II; ASGPR (*asialoglycoprotein receptor*) — receptor asialoglikoprotein; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; GalNAc (*N-acetylgalactosamine*) — N-acetylogalaktozamina; RISC (*RNA-induced silencing complex*) — kompleks wyciszający indukowany przez RNA; mRNA (*messenger RNA*) — informacyjny RNA; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; siRNA (*small interfering RNA*) — małe interferujące RNA; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie

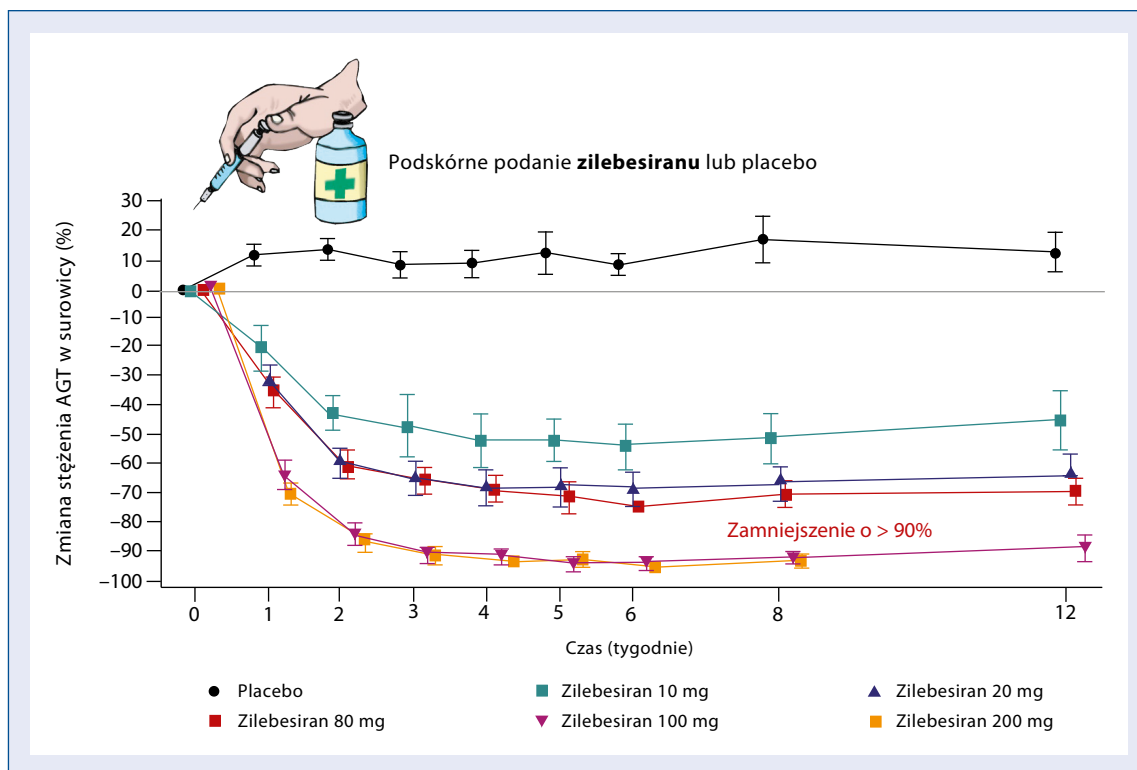
przewodzącej mRNA (w tym przypadku mRNA AGT), co uniemożliwia translację i tym samym wytworzenie specyficznego białka (AGT) [31, 37, 38]. Ten sam mechanizm działania wykorzystują nowoczesne leki stosowane w lipidologii, takie jak: olpasiran, zerlasiran, lepodisiran [wyciszający apolipoproteinę (a) — gen *LPA*] i inklisiran (wyciszający gen *PCSK9*) [2].

Standardowe leki z grupy inhibitorów RAAS (inhibitory ACE lub antagoniście receptora AT1 dla angiotensyny [ARB, *angiotensin receptor blocker*]) powodują kompensacyjny wzrost stężenia reniny (oraz Ang I w przypadku stosowania inhibitorów ACE) przy długotrwałym stosowaniu z powodu utraty negatywnego sprzężenia zwrotnego za pośrednictwem Ang II („ucieczka RAAS”). Niemal

całkowite zmniejszenie stężenia AGT w wyniku leczenia zilebesiranem mogłoby potencjalnie zapobiec tej „ucieczce RAAS” [37].

Bezpieczeństwo i skuteczność — wyniki badań klinicznych

W randomizowanym badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym przez Huang i wsp. [39] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek zilebesiranu w porównaniu z placebo w grupie 60 chorych z łagodnym do umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Chorzy zostali losowo przydzieleni do pojedynczej dawki zilebesiranu (10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg) lub placebo podawanego podskórnie. Po 8 tygodniach obserwacji stężenie



Rycina 2. Wpływ pojedynczej zwiększanej dawki zilebesiranu na stężenie angiotensynogenu (AGT) w surowicy (w modyfikacji własnej na podstawie [39])

AGT w surowicy obniżyło się aż o ponad 90% w przypadku zilebesiranu w dawce 100 i 200 mg (ryc. 2) [39]. Efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni. Stwierdzono, że zilebesiran obniżał średnie 24-godzinne SBP o 10 mm Hg obserwowane w 8. tygodniu po podaniu pojedynczych dawek 100 mg lub 200 mg leku. Nie zaobserwowano objawowej hipotensji, poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem ani istotnego klinicznie zwiększenia stężenia kreatyniny lub potasu w surowicy [39].

W randomizowanym badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym przez Taubel i wsp. [40], obejmującym 20 chorych z nadciśnieniem tętniczym i otyłością, oceniano skuteczność zilebesiranu w porównaniu z irbesartanem. Chorych przydzielono losowo do grup leczonych podawanym podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) zilebesiranem w dawce 800 mg (dni 1. i 85.) oraz otrzymującej doustnie placebo codziennie lub kolejnych dawek soli fizjologicznej *s.c.* (dni 1. i 85.) oraz irbesartan doustnie w dawce 150 mg/dobę. Po 24 tygodniach obserwacji wykazano, że stężenie AGT w surowicy nie zmieniło się po podaniu irbesartanu, ale w wyniku podawania zilebesiranu uległo obniżeniu o 99% od 4. do 24. tygodnia. Zmiana SBP od wartości początkowej do 24. tygodnia wyniosła -27 ± 8 mm Hg po zastosowaniu zilebesiranu w porównaniu z -19 ± 6 mm Hg w przypadku

irbesartanu. Zilebesiran był ogólnie dobrze tolerowany przez chorych [40].

W randomizowanym badaniu klinicznym I fazy przeprowadzonym przez Desai i wsp. [41], obejmującym 107 chorych z nadciśnieniem tętniczym, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilebesiranu (po uprzednim odstawieniu leków przeciwnadciśnieniowych przez ≥ 2 tyg.). Badanie podzielono na kilka części. W części A chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej pojedynczą, zwiększaną dawkę zilebesiranu (10, 25, 50, 100, 200, 400 lub 800 mg) lub do grupy przyjmującej placebo i obserwowano przez 24 tygodnie. W części B badano wpływ dawki 800 mg zilebesiranu na BP w warunkach diety o niskiej lub wysokiej zawartości soli, natomiast w części E — wpływ tej dawki w przypadku jednoczesnego podawania z irbesartanem.

Ogółem u 5 chorych wystąpiły łagodne reakcje w miejscu podania leku. Nie stwierdzono hipotensji, hiperkaliemii ani pogorszenia czynności nerek. Zilebesiran zmniejszał stężenie AGT w surowicy o ponad 90%. Zaobserwowano zależne od dawki obniżenie 24-godzinnego BP. Pojedyncza dawka 800 mg zilebesiranu pozwoliła na długoterminową kontrolę BP (w 24. tyg. obserwacji 24-godz. SBP obniżyło się o 22,5 mm Hg, natomiast rozkur-

czowe ciśnienie tętnicze [DBP, *diastolic blood pressure*] — o 10,8 mm Hg) [41]. Wyniki tego badania wskazują, że zilebesiran charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa i już jedna dawka tego leku obniża SBP o ponad 22 mm Hg i DBP o ponad 10 mm Hg przez 6 miesięcy. Oznacza to, że u niektórych chorych stosowanie zilebesiranu dwa razy w roku umożliwi zadowalającą kontrolę BP.

Pewnym problemem związanym ze stosowaniem leków opartych na technologii siRNA jest powstawanie przeciwciał przeciwleukowych (ADA, *anti-drug antibodies*). Jednak w badaniu z wykorzystaniem zilebesiranu u 2,5% chorych obserwowano przemijające ADA o niskim mianie [38].

Trwają dwa randomizowane badania kliniczne II fazy: *A Study to Evaluate Efficacy and Safety of ALN-AGT01 in Patients With Mild To-Moderate Hypertension* (KARDIA-1; NCT04936035; przewidywane zakończenie badania 31.12.2024 r.) oraz *Zilebesiran as Add-on Therapy in Patients With Hypertension Not Adequately Controlled by a Standard of Care Antihypertensive Medication* (KARDIA-2; NCT05103332; przewidywane zakończenie badania 31.12.2025 r.). We wstępnym raporcie *Amylam Pharmaceuticals* z badania KARDIA-1 (z 7.09.2023 r.) potwierdzono wysoki stopień redukcji SBP i trwałość efektu przeciwnadciśnieniowego zilebesiranu. W szczególności lek ten: 1) osiągnął swój główny punkt końcowy w postaci obniżenia SBP o ponad 15 mm Hg po 3 miesiącach leczenia w porównaniu z placebo w dwóch największych ocenianych pojedynczych dawkach; 2) osiągnął kluczowe drugorzędowe punkty końcowe, wykazując konsekwentne i utrzymujące się zmniejszenie SBP po 6 miesiącach, co potwierdza możliwość jego dawkowania 2 razy w roku oraz 3) wykazał zadowalający profil bezpieczeństwa i tolerancji u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego [42].

Warto wspomnieć o badaniu Bovijn i wsp. [43], w którym wykorzystano dane genetyczne pochodzące od ponad miliona osób, aby scharakteryzować potencjalne efekty sercowo-naczyniowe mniejszej ekspresji genu *AGT*. Wykazano, że genetycznie uwarunkowana niższa ekspresja *AGT* skutkująca obniżeniem SBP o 10 mm Hg była powiązana z niższym o 41% ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, obejmujących ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację wieńcową i udar mózgu (OR = 0,59; 95% CI: 0,47–0,74) i nie zwiększała istotnie prawdopodobieństwa wystąpienia różnych działań niepożądanych [43]. Wyniki te wymagają potwierdzenia w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach

klinicznych zilebesiranu z odpowiednio długim okresem obserwacji.

Tym samym zilebesiran jest skutecznym lekiem, który bezpiecznie obniża SBP i DBP o odpowiednio ponad 22 mm Hg i 10 mm Hg przez 24 tygodnie po przyjęciu pojedynczej dawki (800 mg we wstrzyknięciu s.c.). Konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić te bardzo korzystne wyniki i wskazać możliwe korzyści sercowo-naczyniowe.

PERSPEKTYWY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W PRZYSZŁOŚCI

Mimo ponad 100 leków zatwierdzonych do leczenia nadciśnienia tętniczego częstość jego występowania i skuteczność leczenia, jak wspomniano wyżej, pozostają niezadowalające.

Zilebesiran może się przyczyniać do poprawy kontroli BP (poprawa przestrzegania zaleceń i wytrwałości w terapii), co wiąże się z możliwością podawania go 2 razy w roku (przy zachowaniu wysokiej skuteczności przeciwnadciśnieniowej).

Chociaż profil bezpieczeństwa zilebesiranu wydaje się zadowalający, to dopiero większe badania populacyjne w grupach chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i zgonu (przewlekła choroba nerek, cukrzyca typu 2 i niewydolność serca) w sposób wiarygodny wykażą wpływ tego leku na czynność nerek, której dotyczą główne obawy podczas leczenia tradycyjnymi inhibitorami RAAS. Najbardziej prawdopodobnym problemem dotyczącym bezpieczeństwa klinicznego jest potencjalna potrzeba odwrócenia skutków długo działającego zilebesiranu. Chociaż dowody na istnienie ratunkowych środków odwracających działanie blokady RAAS, zawierających noradrenalinę i Ang II, są zachęcające, to będą one wymagały badań klinicznych. Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym prawdopodobnie będzie bezwzględnie przeciwwskazane w przypadku tego leku (chyba że można zapewnić antykoncepcję), biorąc pod uwagę znane teratogenne efekty hamowania RAAS.

Dalsze badania pozwolą także określić wpływ zilebesiranu na BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzonym rytmem dobowym BP (*non-dipper*) oraz skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zilebesiranu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Podsumowując, zdaniem autorów niniejszej pracy, zilebesiran to nowość na rynku, która może zmienić oblicze leczenia nadciśnienia tętniczego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENICTWO

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD 2019 Stroke Collaborators, 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](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010), indexed in Pubmed: [33309175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309175/).
- Banach M, Surma S, Toth P. 2023: the year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023, doi: [10.5114/aoms/174743](https://doi.org/10.5114/aoms/174743).
- 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450083/).
- GBD Spinal Cord Injuries Collaborators, GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators, GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258): 1223–1249, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30752-2), indexed in Pubmed: [33069327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327/).
- Malyszko 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043891/).
- 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/).
- 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), doi: [10.3390/ijerph20021250](https://doi.org/10.3390/ijerph20021250), indexed in Pubmed: [36674001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36674001/).
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 397(10285): 1625–1636, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00590-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00590-0), indexed in Pubmed: [33933205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933205/).
- Saul H, Gursul D, Cassidy S, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 398(10305): 1053–1064, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8), indexed in Pubmed: [34461040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34461040/).
- Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global burden, regional differences, trends, and health consequences of medication nonadherence for hypertension during 2010 to 2020: a meta-analysis involving 27 million patients. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11(17): e026582, doi: [10.1161/JAHA.122.026582](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026582), indexed in Pubmed: [36056737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36056737/).
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(4): e5641, doi: [10.1097/MD.0000000000005641](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005641), indexed in Pubmed: [28121920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28121920/).
- Chang TE, Ritchey MD, Park S, et al. National rates of nonadherence to antihypertensive medications among insured adults with hypertension, 2015. *Hypertension*. 2019; 74(6): 1324–1332, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616), indexed in Pubmed: [31679429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679429/).
- Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults <65 years initiating treatment in 2007-2014. *Hypertension*. 2019; 74(1): 35–46, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495), indexed in Pubmed: [31132956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132956/).
- Biffi A, Rea F, Iannaccone T, et al. Sex differences in the adherence of antihypertensive drugs: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2020; 10(7): e036418, doi: [10.1136/bmjopen-2019-036418](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036418), indexed in Pubmed: [32641331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641331/).
- Kronish IM, Woodward M, Sergio Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011; 123(15): 1611–1621, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874), indexed in Pubmed: [21464050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464050/).
- Zhou D, Xi Bo, Zhao M, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 9418, doi: [10.1038/s41598-018-27377-2](https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2), indexed in Pubmed: [29925884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29925884/).
- Lee H, Yano Y, Cho SoM, et al. Adherence to antihypertensive medication and incident cardiovascular events in young adults with hypertension. *Hypertension*. 2021; 77(4): 1341–1349, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.16784](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.16784), indexed in Pubmed: [33641364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641364/).
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071, doi: [10.1097/hjh.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480).
- De Backer T, Van Nieuwenhuysse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0248471, doi: [10.1371/journal.pone.0248471](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248471), indexed in Pubmed: [33819268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819268/).
- Roseleur J, Gonzalez-Chica DA, Karnon J, et al. Predicted cardiovascular disease risk and prescribing of antihypertensive therapy among patients with hypertension in Australia using MedicinesInsight. *J Hum Hypertens*. 2023; 37(5): 370–378, doi: [10.1038/s41371-022-00691-z](https://doi.org/10.1038/s41371-022-00691-z), indexed in Pubmed: [35501358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35501358/).
- Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Medication adherence and blood pressure control: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022; 79(1): e1–e14, doi: [10.1161/HYP.0000000000000203](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000203), indexed in Pubmed: [34615363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34615363/).
- Hunter PG, Chapman FA, Dhaun N. Hypertension: current trends and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(10): 3721–3736, doi: [10.1111/bcp.14825](https://doi.org/10.1111/bcp.14825), indexed in Pubmed: [33733505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33733505/).
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021; 77(2): 692–705, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781), indexed in Pubmed: [33390044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33390044/).
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPIP/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900032/).
- Weisser B, Predel HG, Gillesen A, et al. Single pill regimen leads to better adherence and clinical outcome in daily practice in patients suffering from hypertension and/or dyslipidemia: results of a meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(2): 157–164, doi: [10.1007/s40292-020-00370-5](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00370-5), indexed in Pubmed: [32219670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219670/).
- Pathak A, Poulter NR, Kavanagh M, et al. Improving the management of hypertension by tackling awareness, adherence, and clinical inertia: a symposium report. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022; 22(3): 251–261, doi: [10.1007/s40256-021-00505-6](https://doi.org/10.1007/s40256-021-00505-6), indexed in Pubmed: [34751917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751917/).
- 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/).

28. Koenig W, Lorenz ES, Beier L, et al. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00392-023-02257-6](https://doi.org/10.1007/s00392-023-02257-6), indexed in Pubmed: [37603070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37603070/).
29. Tendera M. Medicine of the future: a look through the keyhole. *Eur Heart J.* 2022; 43(44): 4606–4608, doi: [10.1093/eurheartj/ehac523](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac523), indexed in Pubmed: [36151859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36151859/).
30. Vargas RA, Varela Millán JM, Fajardo Bonilla E. Renin-angiotensin system: basic and clinical aspects — a general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2022; 69(1): 52–62, doi: [10.1016/j.endien.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.01.005), indexed in Pubmed: [35232560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35232560/).
31. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel pharmacological approaches in the treatment of hypertension: a focus on rna-based therapeutics. *Hypertension.* 2023; 80(11): 2243–2254, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.122.19430](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.122.19430), indexed in Pubmed: [37706295](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37706295/).
32. Surma S, Romańczyk M, Łabuzek K. Coronavirus SARS-Cov-2 and arterial hypertension — facts and myths. *Pol Merkur Lekarski.* 2020; 48(285): 195–198, indexed in Pubmed: [32564046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32564046/).
33. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. *Lipids Health Dis.* 2021; 20(1): 141, doi: [10.1186/s12944-021-01563-0](https://doi.org/10.1186/s12944-021-01563-0), indexed in Pubmed: [34689776](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34689776/).
34. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 2022; 31(3): 317–326, doi: [10.17219/acem/143542](https://doi.org/10.17219/acem/143542), indexed in Pubmed: [35077034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35077034/).
35. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J.* 2012; 33(16): 2088–2097, doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075), indexed in Pubmed: [22511654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22511654/).
36. Salvador GLo, Marmontini VM, Cosmo WR, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality compared to angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(18): 1914–1924, doi: [10.1177/2047487317728766](https://doi.org/10.1177/2047487317728766), indexed in Pubmed: [28862020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862020/).
37. Ranasinghe P, Addison ML, Webb DJ. Small interfering RNA therapeutics in hypertension: a viewpoint on vasopressor and vasopressor-sparing strategies for counteracting blood pressure lowering by angiotensinogen-targeting small interfering RNA. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11(20): e027694, doi: [10.1161/JAHA.122.027694](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027694), indexed in Pubmed: [36216481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36216481/).
38. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Emerging insights and future prospects for therapeutic application of siRNA targeting angiotensinogen in hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023; 16(11): 1025–1033, doi: [10.1080/17512433.2023.2277330](https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2277330), indexed in Pubmed: [37897397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37897397/).
39. Huang SA, Taubel J, Fiore G, et al. Abstract 14387: dose-related reductions in blood pressure with a RNA interference (rna) therapeutic targeting angiotensinogen in hypertensive patients: interim results from a first-in-human phase 1 study of ALN-AGT01. *Circulation.* 2020; 142(Suppl_3), doi: [10.1161/circ.142.suppl_3.14387](https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.14387).
40. Taubel J, Desai A, Lasko M, et al. Abstract 116: safety and tolerability of zilebesiran, an RNA interference therapeutic targeting hepatic angiotensinogen synthesis, in obese patients with hypertension. *Hypertension.* 2023; 80(Suppl_1), doi: [10.1161/hyp.80.suppl_1.116](https://doi.org/10.1161/hyp.80.suppl_1.116).
41. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med.* 2023; 389(3): 228–238, doi: [10.1056/NEJMoa2208391](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391), indexed in Pubmed: [37467498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467498/).
42. Alnylam reports positive topline results from KARDIA-1 phase 2 dose-ranging study of zilebesiran, an investigational RNAi therapeutic in development to treat hypertension in patients at high cardiovascular risk. <https://investors.alnylam.com/press-release?id=27706> (November 22, 2023).
43. Bovijn J, Censin JC, Lindgren CM, et al. Assessing the efficacy and safety of angiotensinogen inhibition using human genetics. *medRxiv.* 2020, doi: [10.1101/2020.08.13.20174094](https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20174094).

SITAGLIPTIN ADAMED

Sitagliptinum

100 mg 28 tabl. 50 mg 28 tabl.

BEZPŁATNE
DLA PACJENTÓW¹

65+

DEPEPSIT MET

Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum

50+1000 mg 56 tabl. 100+1000 mg 28 tabl. 50+500 mg 56 tabl.

Doskonałe połączenie*
sitagliptyny z metforminą XR



Dwie substancje czynne²



Dawkowanie raz na dobę^{2,3}



Lepsza tolerancja
metforminy XR⁴

XR – przedłużone uwalnianie

* Równoczesne podawanie dawek wielokrotnych sitagliptyny i metforminy pacjentom z cukrzycą typu 2 nie zmieniło w istotny sposób farmakokinetyki sitagliptyny ani metforminy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6763993/>, dostęp z dnia: 30.06.2023.

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.

2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Depepsit Met: 50 mg + 500 mg, 50 mg + 1000 mg, 100 mg + 1000 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, zatw. 07.2022.

3. Strajek K et al. Stosowanie się pacjentów do zaleceń terapeutycznych i tolerancja leczenia metforminą o przedłużonym uwalnianiu u chorych na cukrzycę typu 2. Badanie GLUCOMP. Clin Diabetes 2016; 5(1): 15-21.

4. Howlett H et al. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. Br. J. Diabetes Vasc. Dis 2004; 4: 273-277.



EZEHRON

Ezetimibum

EZEHRON DUO

Rosuvastatinum + Ezetimibum

Ty gryś
my cHRONimy

EZEHRON 10mg

EZEHRON DUO 5+10mg | 10+10mg | 20+10mg

W OPAKOWANIACH 28 i 56 TABLETEK



KAR/14233/10/23

ADAMED
Dla Rodziny



Ramipril



Bisoprolol

PIERWSZE TAKIE
POŁĄCZENIE

RAMIZEK PLUS

Ramipril + Bisoprolol

SKUTECZNE ROZWIĄZANIE

NA SERCA TRZEPOTANIE



β -adrenolityk w celu kontrolowania częstotliwości rytmu serca i objawów – klasa zaleceń IA



ACE-i, np. ramipril, przy współistniejącym NT, cukrzycą lub CKD



zastosuj

U PACJENTA Z PZW²:

rozważ



ranolazynę w celu zmniejszenia częstości występowania objawów dławicy i poprawy tolerancji wysiłku

375 mg, 500 mg, 750 mg

RANOZEK

Ranolazyna, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

P I E R W S Z A P O L S K A R A N O L A Z Y N A ¹

z dławicy ryzyka
serce
się wymyka

Uwalnia
od ograniczeń
i zwraca
wolność

DAWKA
POCZĄTKOWA:
375 mg 2 x/dobę

PO 2-4
TYG. LECZENIA:
500 mg 2 x/dobę*

ZALEŻNIE OD
ODPOWIEDZI
PACJENTA:
750 mg 2 x/dobę**



ACE-i – inhibitor konwertazy angiotensyny
CKD – przewlekła choroba nerek
NT – nadciśnienie tętnicze
PZW – przewlekły zespół wienicowy

* Dawkę dobrać indywidualnie do dawki 500 mg dwa razy na dobę.

** Dobrac dawkę ponownie, aż do zalecanej maksymalnej dawki 750 mg dwa razy na dobę.

1. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data dostępu: 14.08.2023.

2. Knuuti J et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wienicowych (2019).

Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska 2020; 1: 10-87.

KAR/14232/10/23


ADAMED
Dla Rodziny



STRUGGLE FOR. Stanowisko Włosko-Polsko-Hiszpańsko-Uzbecko-Wietnamskiego Forum Ekspertów na rok 2023 dotyczące poprawy kontroli klasycznych poddających się modyfikacji czynników ryzyka w praktyce klinicznej

STRUGGLE FOR. Italian-Polish-Spanish-Uzbek-Vietnamese Expert Forum Position Paper 2023 for better control of classical modifiable risk factors in clinical practice

Krzysztof J. Filipiak^{1, 2}, Vivencio Barrios³, Claudio Ferri⁴, Khurshid Fozilov⁵, Santiago Jesus Freire Castro⁶, Agnieszka Kuzior⁷, Francisco Javier Martinez-Martin^{7, 8}, Guzal Mullabaeva⁹, Lan Hieu Nguyen¹⁰, Ulugbek Nizamov⁵, Anna Tomaszuk-Kazberuk¹¹, Raisa Trigulova¹², Aleksandra Gąsecka¹³

¹Institut Nauk Klinicznych, Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

³Cardiology Department, University Hospital Ramon y Cajal, Alcalá University, Madryt, Hiszpania

⁴University of L'Aquila, MeSVA Department, UOC Internal Medicine & Nephrology, Hypertension and Cardiovascular Prevention Unit, San Salvatore Hospital, Coppito, AQ, Włochy

⁵Republican Specialised Center of Cardiology, Taszkient, Uzbekistan

⁶Servicio de Medicina Interna Complejo, Hospitalario Universitario, A Coruña, Hiszpania

⁷Endocrinology and Nutrition Department at Hospitales Universitarios San Roque, Las Palmas de Gran Canaria, Hiszpania

⁸Endocrinology and Nutrition Department at Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Hiszpania

⁹Department of Mini-invasive Cardiac Surgery and Rehabilitation, Republican Specialised Center of Cardiology, Taszkient, Uzbekistan

¹⁰Cardiology Department, Hanoi Medical University Hospital, Hanoi, Wietnam

¹¹Klinika Kardiologii, Lipidologii i Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

¹²Department of Ischemic Heart Disease and Atherosclerosis, Republican Specialised Center of Cardiology, Taszkient, Uzbekistan

¹³Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wersja angielskojęzyczna artykułu publikowana równolegle w: *Cardiology Journal* 2023; 6: 859–869, doi: 10.5603/cj.96912

STRESZCZENIE

Postęp w farmakoterapii, który dokonał się w ostatnich latach, w tym wprowadzenie bardzo skutecznych i bezpiecznych leków hipolipemizujących i hipotensyjnych, nie doprowadził jeszcze do oczekiwanej powszechnej kontroli ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. W stanowisku Włosko-Polsko-Hiszpańsko-Uzbecko-Wietnamskiego Forum Ekspertów na rok 2023, pod akronimem STRUGGLE FOR, eksperci z pięciu krajów przypomnieli w kilku punktach wybrane zasady opieki kardiologicznej i kardiometabolicznej w celu poprawy kontroli klasycznych poddających się modyfikacji

czynników ryzyka w 2023 roku. Ich zdaniem potrzeba intensyfikacji leczenia i aktywnego poszukiwania pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią i cukrzycą, powinna się łączyć z wdrażaniem najnowszego leczenia za pomocą preparatów złożonych zawierających skuteczne leki hipotensyjne, hipolipemizujące i przeciwcukrzycowe o udowodnionej wartości, z których wiele zostało wymienionych w naszym dokumencie. Muszą być stosowane nowe koncepcje technologiczne, całkowicie nowe leki i nowe koncepcje terapeutyczne, takie jak leczenie metaboliczne w chorobie wieńcowej, a także podejmowane próby intensyfikowania walki z paleniem tytoniu w każdy możliwy sposób, z wykorzystaniem dostępnych leków i procedur zmniejszających szkodliwość palenia. Takie podejście umożliwi znacznie lepszą kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Gąsecka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: aleksandra.gasecka@wum.edu.pl

w tak różnych krajach, jak Włochy, Polska, Hiszpania, Uzbekistan i Wietnam.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 79–91

Słowa kluczowe: *prewencja chorób układu krążenia, cukrzyca, palenie tytoniu, preparaty złożone (SPC)*

ABSTRACT

The progress in pharmacotherapy that has been made in recent years, including the introduction of very effective and safe lipid-lowering and antihypertensive drugs, has not yet translated into the expected universal control of blood pressure, lipid disorders and diabetes. In the STRUGGLE FOR Italian-Polish-Spanish-Uzbek-Vietnamese Expert Forum Position Paper 2023, experts from five countries recounted several points about the paradigms of cardiological and cardiometabolic care for better control of classical modifiable risk factors in the year 2023. It is believed herein, that the need to intensify treatment, actively search for patients with cardiovascular risk factors, especially with arterial hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, should go hand in hand with the implementation of the latest therapy, based on single-pill combinations including proven, effective antihypertensive, lipid-lowering and antidiabetic molecules, many of which are listed in the present document. There is a need to use both new technological concepts, completely new drugs, as well as novel treatment concepts such as metabolic treatment in coronary artery disease, try to intensify the fight against smoking in every way, including the available range of drugs and procedures reducing the harm. This approach will provide substantially better control of the underlying cardiovascular risk factors in countries as varied as Italy, Poland, Spain, Uzbekistan and Vietnam.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 79–91

Key words: *cardiovascular prevention, diabetes, smoking, single-pill combination (SPC)*

WPROWADZENIE

Postęp w farmakoterapii, który dokonał się w ostatnich latach — wprowadzenie bardzo skutecznych i bezpiecznych leków hipolipemizujących i hipotensyjnych — nie doprowadził jeszcze do oczekiwanej powszechnej kontroli ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych [1]. Pozostało jeszcze wiele do zrobienia pod względem nie-

farmakologicznych i farmakologicznych metod kontroli tych czynników ryzyka, ich wczesnego wykrywania oraz wdrożenia skutecznego leczenia [2–4]. Z jednej strony, lekarze wciąż nie radzą sobie dobrze z takimi podstawowymi czynnikami ryzyka, jak otyłość i palenie tytoniu [5]. Z drugiej strony, coraz więcej pacjentów na całym świecie choruje na cukrzycę i zwiększa się liczba osób, u których rozpoznano przewlekłą chorobę nerek [6]. Wszystkie te czynniki prowadzą do wzrostu częstości występowania chorób układu krążenia o etiologii miażdżycowej (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular diseases*), takich jak choroba wieńcowa (CAD, *coronary artery disease*), choroba tętnic obwodowych, choroba naczyniowo-mózgowa, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek [7].

Ekspertów z pięciu różnych krajów na kontynencie europejskim — Włoch, Polski, Hiszpanii, Uzbekistanu i Wietnamu — postanowili przypomnieć w kilku punktach wybrane zasady opieki kardiologicznej i kardiometabolicznej z perspektywy roku 2023 i podkreślić te ich aspekty, które można skutecznie wdrożyć w praktyce klinicznej. Porównanie wspomnianych krajów pod względem epidemiologii, populacji, zamożności oraz charakterystyki społeczno-ekonomicznej i wskaźników opieki zdrowotnej przedstawiono w tabeli 1 [8, 9].






Zgodnie z klasyfikacją wprowadzoną przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) cztery z krajów reprezentowanych przez ekspertów należą do różnych kategorii populacyjnego ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 1) [10]:

- Hiszpania — do krajów o niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- Włochy — do krajów pośredniego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- Polska — do krajów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- Uzbekistan — do krajów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

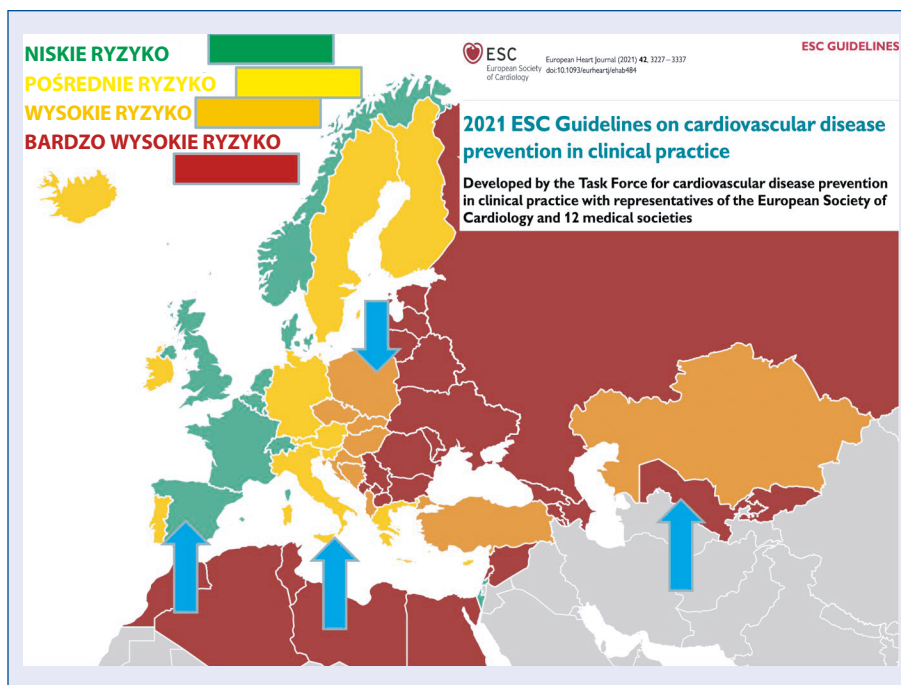
Ta klasyfikacja nie obejmuje Wietnamu, ale na podstawie ostatnio opublikowanych danych można go uznać za kraj co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, podobnie do Polski [11].

Zebrani eksperci z krajów o fundamentalnie różnym populacyjnym ryzyku sercowo-naczyniowym uważają, że dla wszystkich tych krajów można sformułować wspólne wytyczne dotyczące optymalizacji farmakoterapii oparte na strategii STRUGGLE FOR.

Tabela 1. Porównanie charakterystyki krajów pochodzenia autorów niniejszego stanowiska ekspertów pod względem epidemiologii, populacji, zamożności i wskaźników opieki zdrowotnej. Ze względu na różne metody zbierania i przetwarzania danych w różnych krajach przedstawione dane należy interpretować ostrożnie

| Oceniany parametr |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|--|---|
| | Włochy | Polska | Hiszpania | Uzbekistan | Wietnam |
| Liczba ludności (w mln) w momencie opracowania niniejszego stanowiska ekspertów | 60 | 38 + 2 imigrantów z Ukrainy | 47 | 33 | 100 |
| Gęstość zaludnienia (mieszkańców/km ²) | 200 | 122 | 96 | 77 | 314 |
| PKB <i>per capita</i> (w USD) — najnowsze dane ogłoszone przed pandemią w 2019 r. | 36 957 | 31 939 | 40 139 | 7665 | 3439 |
| Liczba osób (w mln) ze zwiększonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL* | 20 (33%) | 19 (48%) | 7 (15%) | 17,5 (53%) | 19 (24,7% wśród osób dorosłych) |
| Liczba osób (w mln) z nadciśnieniem tętniczym* | 18 (31%) | 12 (30%) | 19 (40%) | 8,6 (26%) | 17 (26% wśród osób w wieku 18–69 lat) |
| Liczba osób (w mln) czynnie palących tytoń | 11 (18%) | 8 (20%) | 9 (19%) | 6,3 (19%) | 19 (24,8% wśród osób w wieku ≥ 15 lat) |
| Liczba osób (w mln) z otyłością (BMI > 30 kg/m ²) | 10 (17%) | 7 (18%) | 8 (17%) | 6,2 (18%) | 3,24 (3,6%) |
| Liczba osób (w mln) z przewlekłą chorobą nerek (eGFR < 60 ml/min) | 4 (7%) | 4,5 (11%) | 8 (17%) | 3,1 (9%) | 8,74 (12,8% wśród osób w wieku ≥ 20 lat) |
| Liczba chorych na cukrzycę (w mln) | 3,5 (6%) | 3 (8%) | 5 (10%) | 5,2 (16%) | 4,6 (7,06% wśród osób w wieku 18–69 lat) |
| Liczba osób (w mln) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową | 1,2 (2%) | 1,2 (3%) | 1,2 (2,5%) | 0,9 (2,7%) | 0,5–1,5 |
| Liczba lekarzy/10 tys. mieszkańców | 40 | 31 | 53 | 26 | 10 |
| Liczba kardiologów/ /mln mieszkańców | 300 | 100 | 50 | 30 | 110 |
| Liczba internistów/ /mln mieszkańców | 480 | 480 | 228 | 182 | 64 |
| Liczba lekarzy rodzinnych/ogólnych/ /mln mieszkańców | 600 | 580 | 770 | 686 | 92 |

*W poszczególnych krajach przyjęto różną metodologię oceny częstości występowania zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i nadciśnienia tętniczego, ale członkowie grupy ekspertów wybrali wartości pochodzące z najczęściej cytowanych badań dotyczących danego kraju; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; PKB — produkt krajowy *brutto*; USD (*United states dollar*) — dolar amerykański



Rycina 1. Klasyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych krajach według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób układu krążenia w praktyce klinicznej

STRUGGLE FOR

Struggle, czyli **dążenie** do lepszej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, pozostaje podstawą naszej aktywności medycznej. Nasze codzienne wysiłki terapeutyczne powinny być ukierunkowane na zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wdrażanie zdrowego stylu życia i odpowiedniego sposobu odżywiania się (optymalnie zgodnie z zasadami diety DASH [*Dietary Approaches to Stop Hypertension*] lub diety śródziemnomorskiej), utrzymywanie optymalnej masy ciała, zwiększanie aktywności fizycznej oraz zwalczanie palenia tytoniu [12].

TIMES TO ACT — pierwsze stanowisko ekspertów opublikowanym przez naszą grupę w 2022 roku — koncentrowało się na zwalczaniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, które wciąż są ważnymi problemami epidemiologicznymi, ponieważ w naszych pięciu krajach częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosi od 25% do 40%, a hipercholesterolemii od 15% do 53% [13–16]. Nie powinniśmy jednak zapominać również o tym, że — jak się szacuje — łącznie w naszych pięciu krajach 34 miliony osób są otyłe, ponad 53 miliony palą papierosy, ponad 21 milionów ma cukrzycę, ponad 28 milionów ma przewlekłą chorobę nerek, a u co najmniej 5 milionów występuje niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart*

failure with reduced ejection fraction). U milionów naszych pacjentów występują ASCVD, które powinny być przewlekłe leczone trzema podstawowymi lekami: kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), statynami, w wielu przypadkach inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), a często również beta-adrenolitykami, lekami kardioprotekcyjnymi i metabolicznymi [17]. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego często współistnieją, ale nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia należą niewątpliwie do najłatwiejszych do kontroli za pomocą odpowiednio dobranych nowoczesnych leków, dobrze tolerowanych przez pacjentów [18, 19]. Najważniejsze przyczyny złej kontroli tych dwóch czynników ryzyka w skali całej populacji pozostają niezmiennie i są to głównie:

- niewystarczające rozpoznawanie tych chorób [20];
- nierozpoczęcie leczenia nawet po dokonaniu rozpoznania [21];
- niewłaściwy wybór leków i zbyt mała intensywność leczenia (inercja terapeutyczna) [22];
- brak świadomości lekarzy i pacjentów, że leczenie trzeba najczęściej kontynuować przez całe życie [23];
- niestosowanie najnowszych możliwości farmakoterapii, a zamiast nich kontynuacja leczenia starszymi, mniej skutecznymi lekami [24];

- zmieniające się w ostatnich latach wartości docelowe definiujące odpowiednią kontrolę tych czynników ryzyka, w tym zwłaszcza docelowe stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), wynoszące obecnie poniżej 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poniżej 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego;
- coraz większa liczba danych przemawiających za korzyściami z obniżania skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości 120–129 mm Hg — wartości zalecanych u większości pacjentów w przypadku dobrej tolerancji leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia nadciśnienia tętniczego opracowanymi przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) w 2023 roku.

Roughly, tj. **ogólnie rzecz biorąc**, możliwe jest obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego o 80–90% poprzez kontrolę tylko czterech głównych poddających się modyfikacji czynników ryzyka [25, 26]:

- nadciśnienia tętniczego,
- hipercholesterolemii,
- palenia tytoniu,
- cukrzycy.

Ponieważ nasz pierwszy dokument, TIMES TO ACT, był poświęcony głównie nadciśnieniu tętniczemu i hipercholesterolemii, w dokumencie STRUGGLE FOR spośród innych czynników ryzyka skoncentrujemy się bardziej na cukrzycy i paleniu tytoniu [27, 28].

Urgent, czyli **pilne** działania są wymagane w wielu naszych krajach w celu wprowadzenia łatwiejszych do stosowania, wygodniejszych postaci leków niezbędnych do optymalnej kontroli powyższych czynników ryzyka i chorób, głównie nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii i cukrzycy. Na rynek wprowadzono wiele różnych preparatów złożonych (SPC, *single-pill combinations*) i naszym obowiązkiem jest propagowanie tego sposobu leczenia w wytycznych krajowych towarzystw naukowych oraz przepisach regulujących refundację leków w poszczególnych krajach [29, 30]. Na przykład w ramach *Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension* stwierdzono, że wśród 13 196 leczonych pacjentów w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym tylko 25% otrzymywało dwulekowe preparaty złożone, a tylko 1,3% — preparaty trójlekowe. Co ma zasadnicze znaczenie, pacjenci otrzymujący preparaty złożone przestrze-

gali zaleceń bardziej niż inni pacjenci ($p < 0,001$), a częstość pełnego przestrzegania zaleceń zwiększała się wraz ze zmniejszającą się liczbą przyjmowanych tabletek [14].

Te SPC mogą obejmować:

- połączenia leków hipotensyjnych, takie jak inhibitory ACE/antagoniści receptora angiotensynowego z diuretykami i/lub antagonistami wapnia, w postaci zarówno dwulekowych, jak i trójlekowych SPC. Stosowanie takich połączeń pozostaje pierwszym, najczęściej zalecanym krokiem w leczeniu nadciśnienia tętniczego (dwuskładnikowe SPC) lub też drugim krokiem w algorytmie terapeutycznym (trójskładnikowe SPC), aby jak najdłużej leczyć nadciśnienie jedną tabletką;
- połączenia jednego z najbardziej popularnych inhibitorów ACE (ramipril) z beta-adrenolitykami (bisoprolol), które mogą być stosowane w szerokiej grupie pacjentów, w tym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, CAD i HFrEF. We wszystkich tych wskazaniach połączenie inhibitora ACE i beta-adrenolityku zmniejsza liczbę przyjmowanych tabletek i sprzyja lepszemu przestrzeganiu zaleceń;
- połączenia statyn — najważniejszych leków hipolipemizujących, w tym najsilniejszej statyny, jaką jest rosuwastatyna — zarówno z ezetimibem (połączenie coraz częściej zalecane jako SPC pierwszego rzutu u pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) [31, 32], jak i z ASA u pacjentów z ASCVD [33];
- połączenia podstawowych leków przeciwcukrzycowych w jednej tabletkie, takie jak metforminy o przedłużonym uwalnianiu (XR) z inhibitorami dipeptydylopeptydazy typu 4 (DDP-4, *dipeptidyl peptidase-4*) (metformina XR/sitagliptyna), metforminy z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter-2*) lub inhibitorów DDP-4 z inhibitorami SGLT-2 i metforminą, mogą być bardzo pomocne jako narzędzia kontroli metabolicznej oraz ochrony serca, nerek i naczyń.

Goals, czyli **cele leczenia** są łatwiejsze do osiągnięcia, kiedy służące temu środki są prostsze, łatwiejsze do stosowania i bardziej akceptowane przez pacjentów. Często występujące czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (zwłaszcza nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, palenie tytoniu) przyspieszają rozwój miażdżycy, prowadząc do ASCVD. U wielu pacjentów pierwszym przejawem CAD jest ostry zespół wieńcowy, czasami powodujący uszkodzenie lewej komory i pro-

wadzący do pandemii HFrEF. Niewydolność serca jest również konsekwencją nadciśnienia tętniczego i cukrzycy, manifestując się wówczas głównie jako niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF), a rzadziej jako HFrEF.

Pacjentom z tych trzech dużych grup epidemiologicznych:

- z nadciśnieniem tętniczym,
- z CAD,
- z niewydolnością serca

można również oferować różne postaci SPC obejmujące podstawowe leki stosowane w tych chorobach, które wciąż zbyt rzadko się wykorzystuje. Na poniższej rycinie przedstawiono, w jaki sposób niektóre grupy pacjentów można leczyć zgodnie z obecnymi wytycznymi, stosując tylko kilka tabletek, na przykład u pacjentów z niewydolnością serca — tylko trzy tabletki, u pacjentów z CAD — tylko dwie tabletki, a u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — tylko jedną tabletkę dwu- lub trójskładnikową (centralna ilustracja).

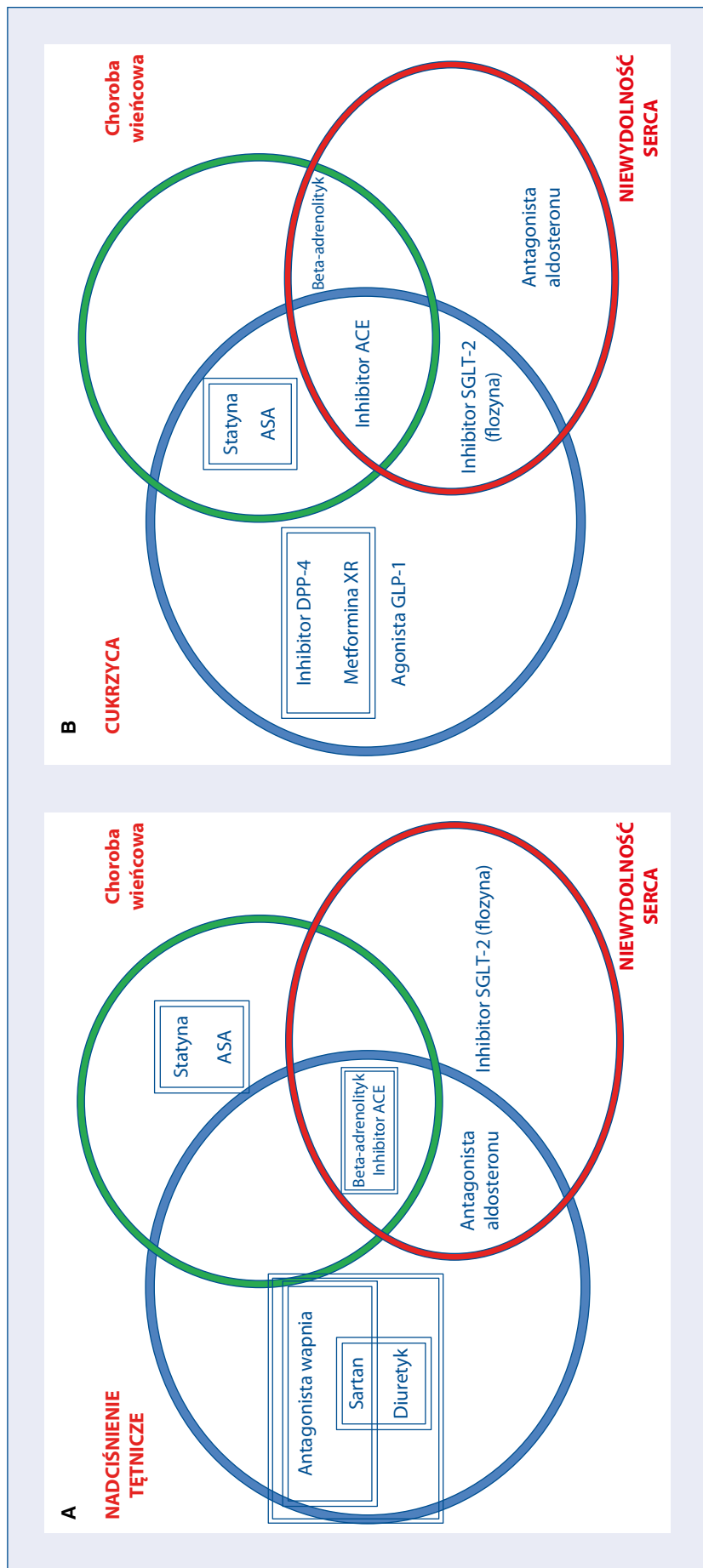
Great, czyli **wielki** postęp dokonał ostatnio w farmakoterapii cukrzycy. Na naszych oczach pojawiły się doustne leki przeciwcukrzycowe, które wydłużają życie oraz obniżają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca lub uszkodzenia nerek [34]. Obecnie wyżej wymienione cechy przypisuje się flozynom (inhibitorom SGLT-2) [35, 36]. Druga niezwykle ważna grupa leków — agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) — wydaje się jeszcze korzystniejsza niż inhibitory SGLT-2 pod dwoma względami: zmniejszenia masy ciała oraz zapobiegania udarom mózgu [37]. Niestety, w niektórych z naszych krajów ekonomiczna dostępność inhibitorów SGLT-2 i agoniistów receptora GLP-1 jest mała, ponieważ te leki nie są refundowane lub nie należą do leków pierwszego rzutu, co oznacza, że leczenie przeciwcukrzycowe wciąż rozpoczyna się od innych leków doustnych. Mimo że w tej sytuacji metformina wciąż pozostaje lekiem pierwszego rzutu, w tym jej korzystniejsze i wygodniejsze dla pacjenta postaci o przedłużonym uwalnianiu (metformina XR), które charakteryzują się znacznie lepszą tolerancją ze strony przewodu pokarmowego [38] i są zalecane w obecnych wytycznych NICE (Wielka Brytania) dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 jako leki pierwszego rzutu, kiedy konwencjonalna metformina (w postaci o natychmiastowym uwalnianiu) nie jest dobrze tolerowana [39]. Poważne obawy budzi ponadto szerokie stosowanie pochodnych sulfonilomocznika

w wielu krajach (w tym w Polsce i Uzbekistanie). Konieczne wydaje się zatem wprowadzenie nowocześniejszych leków doustnych o udowodnionym bezpieczeństwie sercowo-naczyniowym i nerkowym, które nie wiążą się z przyrostem masy ciała i ryzykiem hipoglikemii, takich jak inhibitory DPP-4 [40], zamiast pochodnych sulfonilomocznika, a także SPC łączących inhibitory DPP-4 z nowoczesnymi postaciami metforminy (np. sitagliptyna/metformina XR). Wczesne stosowanie metforminy i inhibitorów DPP-4 jako leczenia pierwszego rzutu zaleca się w obecnych wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 [41], jeżeli nie ma przekonujących wskazań do stosowania inhibitorów SGLT-2 lub agoniistów receptora GLP-1, a takie leczenie wiąże się z większymi długoterminowymi korzyściami niż konwencjonalna monoterapia pierwszego rzutu za pomocą metforminy [42].

W niektórych krajach trzeba jeszcze podjąć wiele działań, aby zastąpić leki nieprzynoszące korzyści sercowo-naczyniowych, z zastrzeżeniami odnośnie do ich bezpieczeństwa (pochodne sulfonilomocznika), nowszymi klasami leków, w przypadku których dobrze wykazano profil bezpieczeństwa pod względem hipoglikemii i ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak połączenia inhibitora DPP-4/metforminy XR, inhibitory SGLT-2 i agoniści receptora GLP-1. Te ostatnie dwie klasy leków cechuje również dobrze wykazane działanie kardioprotekcyjne. Różnice stosowania poszczególnych klas leków między niektórymi z naszych krajów są uderzające, na przykład w Hiszpanii inhibitory DPP-4 stanowią w przybliżeniu 50% przepisywanych doustnych leków przeciwcukrzycowych, natomiast pochodne sulfonilomocznika — tylko 10%. Dla porównania, jak wynika z danych farmaceutycznych z początku 2023 roku, w Polsce i Uzbekistanie pochodne sulfonilomocznika stanowią ponad 50% przepisywanych leków, a inhibitory DPP-4 — mniej niż 10%.

Również dostępność metforminy XR różni się między krajami. Na przykład we Włoszech i Polsce jest ona dostępna i refundowana, w Uzbekistanie dostępna, ale nierefundowana, a w Hiszpanii aż do ubiegłego roku nie była dostępna.

Co zaskakujące, obecne wartości docelowe ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu frakcji LDL i stężenia hemoglobiny A_{1c} (HbA_{1c}) uzyskuje się tylko u niewielkiego odsetka naszych chorych na cukrzycę typu 2, podobnie jak rzadko stosuje się u nich flozyny i agoniistów



Centralna ilustracja. Współistnienie chorób a dostępne preparaty złożone: **A.** Współistnienie trzech chorób układu krążenia: nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca i choroby wieńcowej oraz leki wskazane w tych chorobach zgodnie z obecnymi wytycznymi, a także dostępne połączenia lekowe (prostokątne ramki), które można wykorzystać w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek i poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W celu uproszczenia schematu pominięto powszechnie dostępne preparaty złożone zawierające inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) i diuretyk lub inhibitor ACE i antagonistę wapnia, które zostały szczegółowo omówione w pierwszym dokumencie naszej grupy — TIMES TO ACT [13]. **B:** Współistnienie trzech chorób: cukrzycy, niewydolności serca i choroby wieńcowej oraz leki wskazane w tych chorobach zgodnie z obecnymi wytycznymi, a także dostępne połączenia lekowe (prostokątne ramki), które można wykorzystać w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek i poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych; *objaśnienia skrótów w tekście*

receptora GLP-1. Nowe leki i SPC mogą pomóc naszym pacjentom pod wieloma względami. Wprowadzenie SPC będącego połączeniem metforminy XR i sitagliptyny na rynek w Hiszpanii, gdzie metformina o przedłużonym uwalnianiu nie była wcześniej dostępna mimo jej znacznie lepszej tolerancji, stworzyło możliwość ponownego zastosowania metforminy u pacjentów, których uznano wcześniej za nietolerujących tego leku [43]. W niedawnym badaniu obserwacyjnym uzyskano bardzo korzystne wyniki, ponieważ 86% pacjentów tolerowało połowę dawki docelowej, natomiast 72% tolerowało pełną dawkę maksymalną, a jednocześnie nastąpiła istotna poprawa kontroli metabolicznej, w tym stężenia zarówno glukozy na czczo, jak i HbA_{1c} [43]. U wielu z tych chorych na cukrzycę występuje również CAD lub niewydolność serca. Także i w tych przypadkach nowsze SPC mogą znaleźć znaczne zastosowanie, jak zaproponowano na centralnej ilustracji.

Last, czyli na koniec należy dodać, że niektórzy pacjenci z CAD wciąż wymagają lepszej kontroli zespołów niedokrwienych niezależnie od procedur z zakresu kardiologii inwazyjnej oraz leczenia statynami, beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE i lekami przeciwplatekowymi. Tym pacjentom w europejskich wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia CAD oferuje się optymalizację leczenia opartą na stosowaniu leków metabolicznych [44], wśród których wymieniono cztery substancje w następującej kolejności:

- ranolazyna,
- iwabradyna,
- nikorandil;
- trimetazydyna.

Obecną rolę tych leków jako uzupełnienia klasycznego leczenia CAD przedstawiono w tabeli 2. Nikorandil nie jest dostępny w wielu krajach, natomiast stosowanie ranolazyny, iwabradyny i trimetazydyny różni się między naszymi krajami.

Mechanizm działania ranolazyny podsumowano na rycinie 2. Ranolazyna staje się coraz popularniejsza w niektórych krajach, ponieważ jest to unikatowy inhibitor szybkiego prądu sodowego (I_{NaF}) oraz późnego prądu sodowego (I_{NaL}), odpowiedzialnego za depolaryzację komórki mięśnia sercowego. Efekty działania ranolazyny są związane głównie z wpływem na I_{NaL} . Do aktywacji I_{NaL} dochodzi w nabytych stanach patologicznych, takich jak niedokrwienie i zawał serca, w odniesieniu do których uzyskano też dane z dużych badań klinicznych

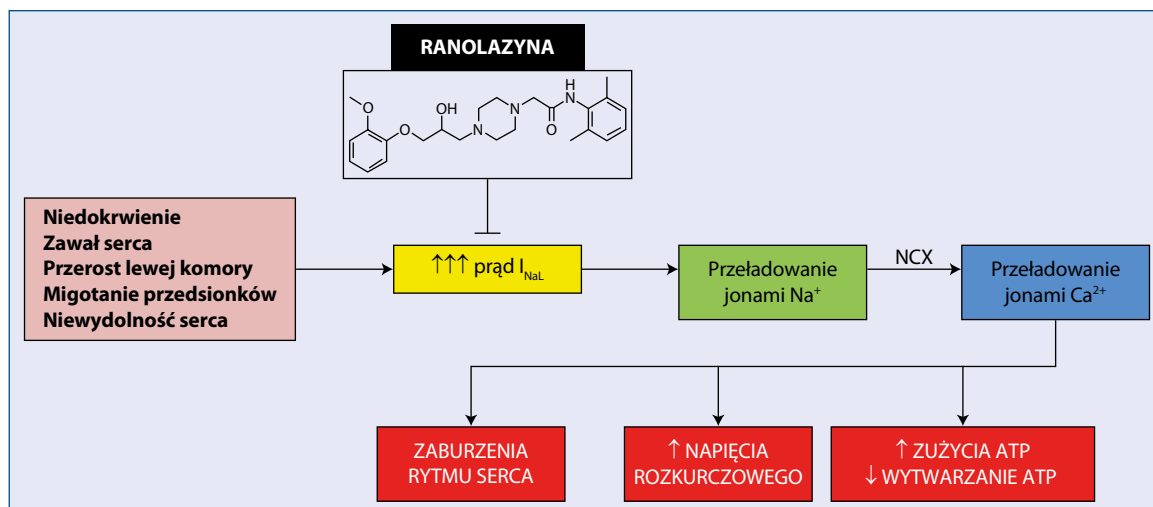
potwierdzających korzyści ze stosowania ranolazyny. Postuluje się również pewne korzyści dotyczące przerostu lewej komory, niewydolności serca z zachowaną lub zmniejszoną frakcją wyrzutową, a także migotania przedsionków i chorób uwarunkowanych genetycznie: zespołu wydłużonego odstępu QT (typy 3, 9, 10) i zespołu Brugadów. Są to jednak głównie dane eksperymentalne i obecnie nie uzasadniają klinicznego stosowania ranolazyny w tych stanach [45].

Ranolazynę najpierw zastosowano jako lek przeciwdławicowy. Informacje na temat jej właściwości przeciwarytmicznych uzyskano w badaniu MERLIN-TIMI 36. W grupie 6560 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, u których rozpoczęto leczenie ranolazyną i prowadzono ambulatoryjne monitorowanie elektrokardiogramu w celu oceny zmian niedokrwienych, zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków i częstoskurczu komorowego. Ranolazyna charakteryzuje się więc zadowalającym profilem bezpieczeństwa, a ponadto wydaje się, że lek ten wykazuje dodatkową aktywność przeciwarytmiczną.

Eventually, tj. **ostatecznie** nasza uwaga powraca do nefarmakologicznej optymalizacji i kontroli tradycyjnych czynników ryzyka. Takim czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu. W leczeniu uzależnienia od nikotyny jej krótkoterminowe podawanie uważa się za uzupełnienie terapii behawioralnej u pacjentów planujących rzucić palenie tytoniu. Na świecie dostępne są różne formy nikotynowej terapii zastępczej, w postaci gum (mogą wywoływać suchość w jamie ustnej, dyspepsję, czkawkę, zgagę, nudności), plastrów (wymagają przyklejania do zdepilowanej skóry lub w miejscach z niewielkim owłosieniem, mogą wywoływać miejscowe reakcje skórne u bardzo dużego odsetka osób, zaburzenia snu, zaburzenia rytmu serca, a także silny poranny głód nikotyny, jeżeli stosuje się plastry w nocy), inhalatorów doustnych i do dróg oddechowych, aerozoli do nosa, a także tabletek z nikotyną (mogą wywoływać miejscowe reakcje w miejscach podawania). Ze względu na wyżej wspomniane zaburzenia rytmu serca do względnych przeciwwskazań do takiego leczenia należą: tachykardia, arytmie, CAD, ostre zespoły wieńcowe oraz inne stany wskazujące na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Stosowanie wyżej opisanych form nikotynowej terapii zastępczej uważa się za kłopotliwe, potencjalnie niebezpieczne dla pacjentów z wywiadami chorób układu

Tabela 2. Porównanie czterech głównych leków metabolicznych zaproponowanych w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku dotyczących rozpoznawania i leczenia choroby wieńcowej

| Lek | Ranolazyna | Iwabradyna | Nikorandil | Trimetazydyna |
|--|--|--|---|--|
| Mechanizm działania | Wybiórczy inhibitor późnego dokomórkowego prądu sodowego | Inhibitor prądu I _f w węzle zatokowym | Lek otwierający kanały potasowe | Aktywność metaboliczna na poziomie energii pojedynczych kardiomiocytów |
| Główne zastosowanie — obecna pozycja w wytycznych | W przewlekłych zespołach wieńcowych (zwłaszcza u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca i/lub cukrzycą) | W niewydolności serca jako uzupełnienie beta-adrenolityku u pacjentów z tachykardią zatokową w celu zmniejszenia częstości rytmu serca, rzadziej — w przewlekłych zespołach wieńcowych | W przewlekłych zespołach wieńcowych | W przewlekłych zespołach wieńcowych |
| Szczególne korzyści w połączeniu z innymi lekami wieńcowymi — beta-adrenolitykami lub antagonistami wapnia | + | (+) | - | + |
| Szczególne korzyści u pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory | - | + | - | - |
| Szczególne korzyści u pacjentów z tachykardią | - | + | - | - |
| Szczególne korzyści u chorych na cukrzycę | + | - | - | - |
| Szczególne korzyści u pacjentów z migotaniem przedsionków | + | - | - | - |
| Środki ostrożności | Wydłuża skorygowany odstęp QT — z jednej strony konieczna ostrożność u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub w przypadku stosowania w połączeniu z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, z drugiej strony ranolazyna może być lekiem z wyboru w niektórych wrodzonych zespołach wydłużonego odstępu QT | Wskazana tylko u pacjentów z rytmem zatokowym; zwiększone ryzyko bradykardii | Może wywoływać nudności, wymioty, potencjalnie ciężkie owrzodzenia jamy ustnej, jelita i błon śluzowych | Przeciwwskazana w chorobie Parkinsona, drżeniu, sztywności mięśni, zaburzeniach chodu i zespole niespokojnych nóg; konieczna ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą nerek |
| Dowody z badań naukowych | Badanie u > 6500 pacjentów z ostrymi i przewlekłymi zespołami wieńcowymi — zmniejszenie częstości nawrotów niedokrwienia w podgrupach | Badanie BEAUTIFUL — 10 917 pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i dysfunkcją skurczową lewej komory — bez istotnej korzyści; badanie SIGNIFY — 19 102 pacjentów z zespołem wieńcowym bez dysfunkcji skurczowej lewej komory — brak korzyści; badanie SHIFT — bardzo korzystne wyniki u pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową | Randomizowana, kontrolowana próba kliniczna IONA u 5126 pacjentów — obniżenie ryzyka poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy), bez wpływu na umieralność i ryzyko zawału serca | Dostępne metaanalizy mniejszych badań — działanie przeciwniedokrwienne |



Rycina 2. Mechanizm działania ranolazyny. Efektem aktywacji I_{NaL} jest nagromadzenie się jonów wapnia (Ca^{2+}) wewnątrz komórki, co prowadzi do zwiększenia aktywności wymiennika sodowo-wapniowego (NCX, Na^+/Ca^{2+} exchanger) i przeładowania jonami sodu (Ca^{2+}). Wewnątrzkomórkowy nadmiar jonów Ca^{2+} prowadzi do dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego i jego niestabilności elektrycznej. Ranolazyna przeciwdziała temu zjawisku. Zmniejszenie stężenia jonów Na^+ powoduje zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} , co poprawia wewnątrzkomórkową równowagę jonów; ATP (adenosine triphosphate) — trifosforan adenozyiny (opracowano na podstawie [33])

krążenia oraz niezbyt skuteczne. Trudno zatem uznać nikotynową terapię zastępczą za realną metodę leczenia uzależnienia od nikotyny.

Pomocniczą rolę w leczeniu uzależnienia od nikotyny może odgrywać podawanie warenikliny, bupropionu lub cytizyny. Przyjmowanie warenikliny, opracowanej jako lek przeciwdepresyjny, może się wiązać z ryzykiem myśli samobójczych, nasileniem depresji oraz zaburzeniami snu. Bupropion, inhibitor zwrotnego wychwytu dopaminy i noradrenaliny, może być skuteczny, ale obniża próg drgawkowy i jest przeciwwskazany u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka drgawek. Lek ten może również wywoływać bóle głowy, suchość w jamie ustnej, pobudzenie i bezsenność. Od 1985 roku stosowano go tradycyjnie w leczeniu depresji związanej z lękiem w Stanach Zjednoczonych (wycofany z użycia w latach 1986–1989 ze względu na wyżej wspomniane ryzyko drgawek), a od 1997 roku jest również zarejestrowany jako lek wspomagający rzucanie palenia. Trzeba również zachowywać ostrożność, stosując bupropion u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub tachykardią. Opisywano przypadki zaprzestania palenia przez osoby stosujące preparat złożony bupropionu i naltreksonu, ale ta postać jest zarejestrowana w niektórych krajach tylko do leczenia otyłości, a także niektórych przypadków nadwagi związanej z chorobami przewlekłymi. W sumie kliniczne zastosowanie warenikliny i bupropionu w naszych krajach jest niewielkie.

Cytizynę stosuje się od lat w krajach Europy Wschodniej w leczeniu uzależnienia od nikotyny. Jest ona dostępna w wolnej sprzedaży (Włochy, Polska), a od niedawna — jako lek na receptę w innych krajach (Hiszpania, Wietnam) [46]. Cytizyna to alkaloid występujący naturalnie w kilku rodzajach roślin, takich jak złotokap (*Laburnum*) i żarnowiec (*Cytisus*) z rodziny bobowatych (*Fabaceae*), i na ogół uzyskuje się ją z nasion złotokapu pospolitego (*Laburnum anagyroides*). Dostępne jest coraz szersze piśmiennictwo naukowe dotyczące stosowania tego leku [47]. Cytizyna jest częściowym agonistą receptorów nikotynowych, a jej mechanizm działania nie różni się zasadniczo od mechanizmu działania warenikliny, która jest zresztą pochodną cytizyny. Wyżej wymienione leki można stosować sekwencyjnie, ale niepowodzenie terapeutyczne nie pozwala przewidywać skuteczności następnej próby farmakoterapii. Niektórzy eksperci są również skłonni postulować wcześniejsze włączenie produktów podgrzewanego tytoniu lub papierosów elektronicznych w schematach ułatwiających rzucanie palenia tradycyjnych papierosów, w ramach schematu podejmowania decyzji wspólnie z pacjentem [48].

Dążenie do lepszej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez działania opisane akronimem **STRUGGLE FOR** pozostaje podstawą naszej aktywności medycznej i ten akronim zawarliśmy w tytule naszego stanowiska ekspertów na rok 2023. Uważamy, że potrzeba intensyfikacji leczenia i aktywnego poszu-

kiwania pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią i cukrzycą, powinna się łączyć z wdrażaniem najnowszego leczenia za pomocą SPC zawierających skuteczne leki hipotensyjne, hipolipemizujące i przeciwcukrzycowe o udowodnionej wartości, z których wiele wymieniono w naszym dokumencie, a także w najnowszych wytycznych ESH dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i wytycznych ESC z 2023 roku poświęconych leczeniu chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę [49, 50]. Musimy stosować nowe koncepcje technologiczne (SPC), całkowicie nowe leki i koncepcje terapeutyczne (leczenie metaboliczne w CAD), a także próbować intensyfikować walkę z paleniem tytoniu w każdy możliwy sposób, z wykorzystaniem dostępnych leków i procedur zmniejszających szkodliwość palenia. Biorąc pod uwagę to, że ponad 55% nowych przypadków chorób układu krążenia można przypisywać pięciu poddającym się modyfikacji czynnikom ryzyka [51], takie podejście umożliwi znacznie lepszą kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego we Włoszech, Polsce, Hiszpanii, Uzbekistanie i Wietnamie. Ponieważ wiele z tych czynników ryzyka można przypisywać zaburzeniu czynności mikrokrążenia w różnych łóżyskach naczyniowych, leczenie poprawiające czynność mikrokrążenia również mogłoby zapobiegać powikłaniom sercowo-naczyniowym i w rezultacie poprawiać rokowanie [52].

PODZIĘKOWANIA

Niniejszy materiał został przygotowany przez Międzynarodową Radę Ekspertów we współpracy z firmą Adamed Pharma S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

Krzysztof J. Filipiak — Adamed, Alfasigma, AstraZeneca, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Krka, Mundipharma, Mylan, Novartis, Pro.Med.Pl, Servier. Vencio Barrios — Adamed, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Ferrer International, Menarini, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Recordati, Sanofi-Aventis, Servier, Viatrix. Claudio Ferri — Adamed. Khurshid Fozilov — Adamed. Santiago Jesus Freire Castro — Adamed. Ravshanbek Kurbanov — Adamed. Agnieszka Kuzior — Novo Nordisk (działania naukowe i edukacyjne). Francisco Javier Martinez-Martin — Adamed, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Menarini, Novo Nordisk (honoraria

za działania doradcze, naukowe i edukacyjne). Guzal Mullabaeva — Novo Nordisk, Pfizer, Servier. Lan Hieu Nguyen — Adamed. Ulugbek Nizamov — Adamed. Anna Tomaszuk-Kazberuk — Adamed, Boehringer Ingelheim, Krka, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, Takeda. Raisa Trigulova — Adamed. Aleksandra Gąsecka — Abiomed, Adamed, AstraZeneca, Krka, Philips.

PIŚMIENNICTWO

- Barrios V, Soronen J, Carter AM, et al. Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37(12): 2049–2059, doi: [10.1080/03007995.2021.1973396](https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1973396), indexed in Pubmed: [34517739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34517739/).
- Koutentakis M, Surma S, Rogula S, et al. The effect of a vegan diet on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10(3), doi: [10.3390/jcdd10030094](https://doi.org/10.3390/jcdd10030094), indexed in Pubmed: [36975858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36975858/).
- Konwerski M, Gromadka A, Arendarczyk A, et al. Atherosclerosis pathways are activated in pericoronary adipose tissue of patients with coronary artery disease. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 5419–5431, doi: [10.2147/JIR.S326769](https://doi.org/10.2147/JIR.S326769), indexed in Pubmed: [34707383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34707383/).
- Gasecka A, Siwik D, Gajewska M, et al. Early biomarkers of neurodegenerative and neurovascular disorders in diabetes. *J Clin Med.* 2020; 9(9), doi: [10.3390/jcm9092807](https://doi.org/10.3390/jcm9092807), indexed in Pubmed: [32872672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872672/).
- Barrios V, Escobar C. Obesity, blood pressure, and cardiovascular outcomes. *Lancet.* 2013; 381(9882): 1981, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61193-9), indexed in Pubmed: [23746891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746891/).
- Liyanage T, Toyama T, Hockham C, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Asia: a systematic review and analysis. *BMJ Glob Health.* 2022; 7(1), doi: [10.1136/bmjgh-2021-007525](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007525), indexed in Pubmed: [35078812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35078812/).
- Gąsecka A, Rogula S, Szarpak Ł, et al. LDL-cholesterol and platelets: insights into their interactions in atherosclerosis. *Life (Basel).* 2021; 11(1), doi: [10.3390/life11010039](https://doi.org/10.3390/life11010039), indexed in Pubmed: [33440673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440673/).
- De Feo M, Del Pinto R, Pagliacci S, et al. Italian Society of Hypertension and Federfarma. Real-world hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in adult diabetic individuals: an Italian nationwide epidemiological survey. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021; 28(3): 301–307, doi: [10.1007/s40292-021-00449-7](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00449-7), indexed in Pubmed: [33835433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33835433/).
- Del Pinto R, Grassi G, Muiesan M, et al. World Hypertension Day 2021 in Italy: results of a nationwide survey. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022; 29(4): 353–359, doi: [10.1007/s40292-022-00519-4](https://doi.org/10.1007/s40292-022-00519-4), indexed in Pubmed: [35416590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416590/).
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29(1): 5–115, doi: [10.1093/eurjpc/zwab154](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154), indexed in Pubmed: [34558602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558602/).
- Anh Hien H, Tam NM, Tam V, et al. Estimation of the cardiovascular risk using world health organization/international society of hypertension risk prediction charts in Central Vietnam. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0242666, doi: [10.1371/journal.pone.0242666](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242666), indexed in Pubmed: [33227012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227012/).
- Agabiti Rosei C, Del Pinto R, Grassi G, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and related medical and lifestyle interventions among Italian cardiovascular specialists: a proof-of-concept study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023; 30(3): 255–264, doi: [10.1007/s40292-023-00578-1](https://doi.org/10.1007/s40292-023-00578-1), indexed in Pubmed: [37155127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37155127/).
- Filipiak KJ, Babkowski MC, Cameli M, et al. TIMES TO ACT. Italian-Spanish-Polish-Uzbek Expert Forum Position Paper 2022. Dyslipidemia and arterial hypertension: the two most important and modifiable risk factors in clinical practice. *Cardiol J.* 2022; 29(5): 730–738, doi: [10.5603/CJ.a2022.0087](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0087), indexed in Pubmed: [36117294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36117294/).

14. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, et al. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: an Italian awareness-raising campaign on hypertension by senior Italia federanziani, the Italian society of hypertension and the Italian federation of general practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021; 28(5): 457–466, doi: [10.1007/s40292-021-00465-7](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00465-7), indexed in Pubmed: [34185255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185255/).
15. Del Pinto R, Pagliacci S, De Feo M, et al. Italian Society of Hypertension and Federfarma. Prevalence of hypertension and associated cardiovascular risk factors among pharmacies customers: an Italian nationwide epidemiological survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(11): 1228–1230, doi: [10.1177/2047487319851301](https://doi.org/10.1177/2047487319851301), indexed in Pubmed: [31116573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116573/).
16. Van Minh H, Van Huy T, Long DP, et al. Highlights of the 2022 Vietnamese Society of Hypertension guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension: The collaboration of the Vietnamese Society of Hypertension (VSH) task force with the contribution of the Vietnam National Heart Association (VNHA): The collaboration of the Vietnamese Society of Hypertension (VSH) task force with the contribution of the Vietnam National Heart Association (VNHA). *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022; 24(9): 1121–1138, doi: [10.1111/jch.14580](https://doi.org/10.1111/jch.14580), indexed in Pubmed: [36196473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196473/).
17. Del Pinto R, Pietropaoli D, Desideri G, et al. Analysis of aspirin use and cardiovascular events and mortality among adults with hypertension and controlled systolic blood pressure. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(4): e226952, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.6952](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6952), indexed in Pubmed: [35412629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35412629/).
18. Barrios V, Escobar C, Echarri R, et al. Antihypertensive drugs in daily clinical practice: are there differences between genders? *Eur Heart J.* 2009; 30(5): 624, doi: [10.1093/eurheartj/ehn583](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn583), indexed in Pubmed: [19147607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147607/).
19. Barrios V, Pintó X, Escobar C, et al. Real-World attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals in patients at high risk of cardiovascular disease treated with high-intensity statins: the TERESA study. *J Clin Med.* 2023; 12(9), doi: [10.3390/jcm12093187](https://doi.org/10.3390/jcm12093187), indexed in Pubmed: [37176627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37176627/).
20. Del Pinto R, Grassi G, Ferri C, et al. Italian Society of Hypertension (SIIA), SIIA Young Researchers Study Group, President of SIIA, Past President of SIIA. Diagnostic and therapeutic approach to sleep disorders, high blood pressure and cardiovascular diseases: a consensus document by the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021; 28(2): 85–102, doi: [10.1007/s40292-021-00436-y](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00436-y), indexed in Pubmed: [33630269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33630269/).
21. Del Pinto R, Grassi D, Bocale R, et al. Blood pressure profiles and cognitive function from adulthood to old age: chasing a golden middle way? *J Clin Med.* 2021; 10(15), doi: [10.3390/jcm10153243](https://doi.org/10.3390/jcm10153243), indexed in Pubmed: [34362026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34362026/).
22. Del Pinto R, Ferri C. Hypertension management at older age: an update. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019; 26(1): 27–36, doi: [10.1007/s40292-018-0290-z](https://doi.org/10.1007/s40292-018-0290-z), indexed in Pubmed: [30467638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30467638/).
23. Del Pinto R, Pietropaoli D, Dobre M, et al. Prognostic importance of long-term SBP variability in high-risk hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38(11): 2237–2244, doi: [10.1097/HJH.0000000000002552](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002552), indexed in Pubmed: [32649637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32649637/).
24. Del Pinto R, Giua C, Keber E, et al. Impact of 2021 ESC guidelines for cardiovascular disease prevention on hypertensive patients risk: secondary analysis of save your heart study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2023; 30(2): 167–173, doi: [10.1007/s40292-023-00568-3](https://doi.org/10.1007/s40292-023-00568-3), indexed in Pubmed: [36906668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906668/).
25. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 953–962, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0), indexed in Pubmed: [15364186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364186/).
26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 937–952, doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9), indexed in Pubmed: [15364185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15364185/).
27. Alunno A, Carubbi F, Mariani FM, et al. The interplay between cardiovascular risk, cardiovascular events, and disease activity in primary Sjögren's syndrome: is uric acid the missing link? *Nutrients.* 2023; 15(7), doi: [10.3390/nu15071563](https://doi.org/10.3390/nu15071563), indexed in Pubmed: [37049403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37049403/).
28. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, et al. Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Serum uric acid/serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens.* 2023; 41(1): 180–186, doi: [10.1097/HJH.0000000000003319](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003319), indexed in Pubmed: [36453660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36453660/).
29. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Management of dyslipidemia in Poland: Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot. *Cardiol J.* 2022; 29(1): 1–26, doi: [10.5603/CJ.a2021.0147](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0147), indexed in Pubmed: [34811718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811718/).
30. Czech M, Boguslawski S, Smaga A, et al. Use of single pill combinations in the treatment of arterial hypertension in Poland: the current practice and guidelines, the impact on reimbursement spending and patient co-payment. *Cardiol J.* 2022; 29(3): 405–412, doi: [10.5603/CJ.a2022.0031](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0031), indexed in Pubmed: [35578761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578761/).
31. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesterolemia according to cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021; 14(7): 793–806, doi: [10.1080/17512433.2021.1925539](https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1925539), indexed in Pubmed: [33970743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33970743/).
32. Grassi G, Del Pinto R, Agabiti Rosei C, et al. Reduction of high cholesterol levels by a preferably fixed-combination strategy as the first step in the treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia and high/very high cardiovascular risk: a consensus document by the Italian society of hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022; 29(2): 105–113, doi: [10.1007/s40292-021-00501-6](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00501-6), indexed in Pubmed: [34978703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34978703/).
33. Barrios V, Escobar C, Suarez C, et al. Clinical profile and management of patient patients with ischemic heart disease and/or peripheral artery disease in clinical practice: the APALUSA study. *J Clin Med.* 2022; 11(12), doi: [10.3390/jcm11123554](https://doi.org/10.3390/jcm11123554), indexed in Pubmed: [35743622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743622/).
34. Kasprzak JD, Gorczyca-Głowacka I, Sobczak-Kaleta M, et al. Pharmacotherapy of heart failure A.D. 2023. Expert Opinion of Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2023; 81(5): 537–556, doi: [10.33963/KP.a2023.0110](https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0110), indexed in Pubmed: [37179465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179465/).
35. Gager GM, Von Lewinski D, Sourij H, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on ion homeostasis and oxidative stress associated mechanisms in heart failure. *Biomed Pharmacother.* 2021; 143: 112169, doi: [10.1016/j.biopha.2021.112169](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112169).
36. Gager GM, Gelbenegger G, Jilma B, et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 691907, doi: [10.3389/fcvm.2021.691907](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.691907), indexed in Pubmed: [34336954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34336954/).
37. Welnicki M, Gorczyca-Głowacka I, Mamcarz A, et al. The use of GLP-1 analogues in the treatment of diabetes in patients with cardiovascular diseases. The Expert Opinion of the Working Group of Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2022; 80(12): 1286–1289, doi: [10.33963/KP.a2022.0282](https://doi.org/10.33963/KP.a2022.0282), indexed in Pubmed: [36601885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601885/).
38. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2011; 123(1): 15–23, doi: [10.3810/pgm.2011.01.2241](https://doi.org/10.3810/pgm.2011.01.2241), indexed in Pubmed: [21293080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293080/).
39. NICE guideline. Type 2 diabetes in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (June 29, 2022).

40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 232–242, doi: [10.1056/NEJMoa1501352](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352), indexed in Pubmed: 26052984.
41. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care*. 2017; 40(Suppl 1): S64–S74, doi: [10.2337/dc17-S011](https://doi.org/10.2337/dc17-S011), indexed in Pubmed: 27979895.
42. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019; 394(10208): 1519–1529, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2), indexed in Pubmed: 31542292.
43. Martinez Martin JF, Rios-Gomez C, Santana-Ojeda B, et al. Rechallenge with a single-pill combination of sitagliptin plus extended-release metformin in patients labelled as metformin-intolerant: mostly successful. *Endocrine Abstracts*. 2023, doi: [10.1530/endoabs.90.ep1105](https://doi.org/10.1530/endoabs.90.ep1105).
44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019; 41(3): 407–477, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425), indexed in Pubmed: 31504439.
45. Gilbert BW, Sherard M, Little L, et al. Antihyperglycemic and metabolic effects of ranolazine in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2018; 121(4): 509–512, doi: [10.1016/j.amjcard.2017.11.021](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.11.021), indexed in Pubmed: 29274809.
46. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014; 371(25): 2353–2362, doi: [10.1056/NEJMoa1407764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407764), indexed in Pubmed: 25517706.
47. Giorgini P, Di Giosia P, Ferri L, et al. Cardiovascular events in patients with chronic obstructive bronchopulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017; 18(Suppl 1): e23–e29, doi: [10.2459/JCM.0000000000000437](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000437), indexed in Pubmed: 27755224.
48. Gorini G, Ferrante G, Quarchioni E, et al. PASSI coordinating group. Electronic cigarette use as an aid to quit smoking in the representative Italian population PASSI survey. *Prev Med*. 2017; 102: 1–5, doi: [10.1016/j.ypmed.2017.06.029](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.06.029), indexed in Pubmed: 28652088.
49. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480), indexed in Pubmed: 37345492.
50. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023; 44(39): 4043–4140, doi: [10.1093/eurheartj/ehad192](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192), indexed in Pubmed: 37622663.
51. Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, et al. Global Cardiovascular Risk Consortium. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2023; 389(14): 1273–1285, doi: [10.1056/NEJMoa2206916](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206916), indexed in Pubmed: 37632466.
52. Gąsecka A, Filipiak KJ, Jaguszewski MJ. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies. *Cardiol J*. 2020; 27(5): 485–488, doi: [10.5603/CJ.2020.0154](https://doi.org/10.5603/CJ.2020.0154), indexed in Pubmed: 33165898.

Zeskanuj kod QR, aby obejrzeć materiał w Adamed Expert



Flozyny jako jeden z „czterech filarów” terapii niewydolności serca

Flozins as one of the “four columns” of heart failure therapy

Patrycja Piłat¹, Michał Jurkiewicz², Sebastian Krych², Bożena Szyguła-Jurkiewicz³ 

¹Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Klinice Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³III Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Dapagliflozyna i empagliflozyna, które należą do grupy inhibitorów kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2), zwanych flozynami, są obecnie zalecane jako terapia pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z objawową niewydolnością serca (HF). Flozyny to wybiórcze i odwracalne inhibitory znajdujących się w cewkach proksymalnych nerek SGLT-2 zależnych od jonów sodowych, które są odpowiedzialne za reabsorpcję glukozy z moczu pierwotnego. Podstawowe działanie tych leków polega na zahamowaniu resorpcji zwrotnej glukozy i sodu w kanalikach nerkowych, co prowadzi do zwiększenia ilości wydalanego moczu, glikozurii, spadku stężenia glukozy we krwi i obniżenia ciśnienia tętniczego. Inhibitory SGLT-2 mają udokumentowane działanie plejotropowe, niezależne od ich wpływu na stężenie glukozy we krwi. Poza działaniem diuretycznym zmniejszają one masę ciała chorego, hamują układ współczulny, przywracają funkcję śródbłonna, zwiększają wydalanie kwasu moczowego i ograniczają sztywność naczyń krwionośnych. Zgodnie z obowiązującymi obecnie wytycznymi diagnostyki i leczenia HF stosowanie dapagliflozyny lub empagliflozyny zaleca się u chorych na HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w celu

zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF (zalecenie IA). Leki te mają ponadto zalecenie klasy IA u pacjentów z łagodnie upośledzoną i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zalecenie IA). Zarówno w badaniach naukowych, jak i w codziennej praktyce klinicznej wykazano, że leki te przedłużają życie chorych na HF oraz poprawiają ich jakość życia.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 92–96

Słowa kluczowe: niewydolność serca, dapagliflozyna, empagliflozyna

ABSTRACT

Dapagliflozin and empagliflozin, which belong to the group of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors called flozins, are currently recommended as first-line therapy in all patients with symptomatic heart failure (HF). Flozins are selective and reversible inhibitors of the SGLT-2 and are responsible for the reabsorption of glucose from primary urine. The main action of these drugs is to inhibit the reabsorption of glucose and sodium in the renal tubules, which leads to an increase in urine output, glycosuria, a decrease in blood glucose, and a decrease in blood pressure. SGLT-2 inhibitors have a documented pleiotropic effect independent of their effect on blood glucose. In addition to the diuretic effect, they reduce the patient's weight, inhibit the sympathetic system,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM
III Katedra i Klinika 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

overturn the function of the endothelium, increase the excretion of uric acid, and reduce the stiffness of blood vessels. According to current guidelines for the diagnosis and treatment of HF, the use of dapagliflozin or empagliflozin is recommended in patients with HF with reduced ejection fraction to decrease the risk of hospitalization and death due to HF (class IA). These drugs also have a class IA recommendation in HF with medium reduced ejection fraction and HF with preserved ejection fraction to reduce the risk of hospitalization due to HF or death due to cardiovascular causes. Both scientific studies and daily clinical practice have shown that these drugs prolong the life of patients with HF and improve their quality of life.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20(2–3), 92–96

Key words: heart failure, dapagliflozin, empagliflozin

Zgodnie z obowiązującymi obecnie wytycznymi dotyczącymi postępowania w niewydolności serca (HF, *heart failure*) podstawą rozpoznania HF są typowe objawy choroby oraz oznaczenia peptydów natriuretycznych w osoczu, natomiast badanie echokardiograficzne pozwala na klasyfikację przewlekłej HF na podstawie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) [1, 2].

Na podstawie wyniku badania echokardiograficznego u chorych z objawami HF wyróżnia się HF z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*; LVEF < 40%), zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*; LVEF > 50%) oraz łagodnie upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction*; LVEF 41–49%) [1, 2].

W klasie I zaleceń dotyczących diagnostyki u chorego z podejrzeniem HF, poza stężeniem peptydów natriuretycznych i badaniem echokardiograficznym, znajdują się takie badania jak: 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne (EKG), badanie radiologiczne (RTG) klatki piersiowej oraz podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, oznaczenie hormonów tarczycy, pomiar stężenia ferrytyny, pomiar saturacji transferyny, oznaczenie lipidogramu, pomiary glikemii na czczo, hemoglobiny glikozylowanej, mocznika i elektrolitów) [1, 2].

W klasie I zaleceń dotyczących terapii u wszystkich chorych z rozpozną HF znajdują się cztery grupy leków, które zmniejszają śmiertelność i ryzyko hospitalizacji i powinno się je włączyć jednocześnie i niezwłocznie u każdego chorego:

- 1) inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub ich zamienniki (antagoniści receptora angiotensyny i inhibitory neprilizyny [ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*]);
- 2) jeden z czterech leków beta-adrenolitycznych: bisoprolol, karwedilol, metoprolol o przedłużonym działaniu lub nebiwolol;
- 3) jeden z dwóch antagonistów aldosteronu: eplerenon lub spironolakton;
- 4) jeden z dwóch inhibitorów kontransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose co-transporter 2*), czyli fiozyn: dapagliflozyna lub empagliflozyna [1, 2].

U chorych z cechami przewodnienia — z zastojem nad polami płucnymi lub obrzękami na kończynach — poza stosowaniem powyższych czterech grup leków konieczne jest podawanie diuretyków pętlowych, które są lekami działającymi objawowo i nie mają wpływu na rokowanie [1, 2]. Poza optymalną terapią farmakologiczną u chorych z obniżoną LVEF konieczne jest rozważenie wskazań do wszczęcia kardiowertera-defibrylatora lub terapii resynchronizującej. Do leków drugiego rzutu rozważanych u chorych na HF w przypadku braku skuteczności terapii lub nietolerancji leków podstawowych należą: iwabradyna, hydralazyna/diazotan izosorbidu, wericiguat i digoksyna [1, 2].

Celem niniejszej pracy jest omówienie mechanizmów działania i podkreślenie roli fiozyn w terapii HF. Wprowadzenie fiozyn do diabetologii, kardiologii i nefrologii stało się niespodziewanie przełomowym krokiem w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że ze względu na swój mechanizm działania fiozyny wpływają korzystnie na układ sercowo-naczyniowy, a ponadto udowodniono ich działanie nefroprotektoryjne i przeciwkukrzycowe. Z powodu ich wielokierunkowych działań fiozyny nazwano „statynami XXI wieku” i stwierdzenie to adekwatnie odzwierciedla ich rolę w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Historia powstania flozyn jest bardzo interesująca. Zsyntetyzowanie tych leków ma nierozdzielny związek z obserwacją, że u osób z uwarunkowaną genetycznie glikozurią rodzinną występuje przez całe życie cukromocz spowodowany mutacją znajdującego się w nerkach białka, które w warunkach prawidłowych umożliwia zwrotne wchłanianie glukozy, sodu i potasu. U osób z glikozurią rodzinną białko zwane kotransporterem sodowo-glukozowym typu 2 (SGLT-2) zależnym od jonów sodowych jest nieprawidłowo zbudowane w wyniku mutacji genetycznej, co uniemożliwia zwrotne wchłanianie glukozy i jej wydalanie z moczem. Zauważono, że u osób z taką mutacją cukromocz nie wiąże się z żadnymi niekorzystnymi następstwami. Na podstawie tych obserwacji opracowano leki celowo blokujące działanie SGLT-2 i nazwano je flozynami.

Początkowo flozyny stosowano tylko u chorych na cukrzycę, ponieważ zwiększały wydalanie glukozy z moczem, obniżały stężenie glukozy we krwi i zmniejszały masę ciała chorych. Obecnie udowodniono, że flozyny przyczyniają się do ograniczenia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych kardiologicznie, w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej, wystąpienia HF oraz migotania przedsionków.

Flozyny to wybiórcze i odwracalne inhibitory znajdujących się w cewkach proksymalnych nerek SGLT-2 zależnych od jonów sodowych, które są odpowiedzialne za reabsorpcję glukozy z moczu pierwotnego. Inhibitory SGLT-2 mają udokumentowane działanie plejotropowe, niezależne od ich wpływu na stężenie glukozy we krwi. W badaniach eksperymentalnych i klinicznych potwierdzono, że właściwości plejotropowe flozyn wiążą się przede wszystkim z poprawą funkcji śródbłonna [3], a także działaniem przeciwzapalnym oraz redukcją stresu oksydacyjnego [4]. Ponadto flozyny wpływają korzystnie na metabolizm kardiomiocytów, hamują wymianę sodowo-wodorową w komórkach mięśnia sercowego, zwiększają produkcję cytokin przeciwzapalnych, zmniejszają aktywność układu współczulnego, a także hamują procesy włóknienia mięśnia sercowego [5, 6]. Poprzez te wszystkie wymienione mechanizmy hamują niekorzystną strukturalną i elektryczną przebudowę mięśnia sercowego. Następstwem tego jest zahamowanie rozstrzeni jam serca, zmiany ich kształtu, zahamowanie włóknienia kardiomiocytów i komórek układu przewodzącego. W kilku

wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie flozyn wiąże się z mniejszą częstością występowania migotania i trzepotania przedsionków, a więc arytmii, które zwiększają zarówno chorobowość, jak i śmiertelność u osób z HF. Li i wsp. [7] przeprowadzili metaanalizę 33 randomizowanych wieloośrodkowych badań klinicznych, w których inhibitory SGLT-2 porównywano z placebo w zakresie występowania migotania lub trzepotania przedsionków. Analizie poddano łącznie około 37 tys. pacjentów przyjmujących flozyny (dapagliflozynę, kanagliflozynę, empagliflozynę, ertugliflozynę i sotagliflozynę) oraz 29 tys. osób otrzymujących placebo. Wśród pacjentów przyjmujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo stwierdzono istotnie mniej przypadków migotania przedsionków (132 vs. 182; $p = 0,003$). W przypadku pozostałych flozyn nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy placebo [7].

Retrospektywne badanie przeprowadzone przez Ling i wsp. [8] miało na celu porównanie wpływu flozyn i inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 na wystąpienie migotania przedsionków *de novo*. Przeanalizowano nieco ponad 15 tys. chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2 oraz około 12 tys. pacjentów leczonych inhibitorami dipeptydylopeptydazy. Kryterium wykluczenia z metaanalizy było wcześniejsze rozpoznanie AF. W badaniu wykazano, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków w porównaniu do chorych z cukrzycą typu 2 przyjmujących inhibitory dipeptydylopeptydazy, niezależnie od chorób współistniejących oraz niezależnie od rodzaju i dawki stosowanej flozyny [8].

Wyniki analizy badania DECLARE-TIMI 58 (*Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*) wykazały mniejszą częstość występowania migotania przedsionków w grupie chorych wysokiego ryzyka z cukrzycą typu 2 otrzymujących dapagliflozynę w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Efekt ten był niezależny od poprzednio występującego migotania przedsionków, choroby układu sercowo-naczyniowego w przebiegu miażdżycy lub HF, co potwierdzałoby korzystny, protekcyjny wpływ dapagliflozyny na występowanie arytmii przedsionkowych [9].

Zgodnie z obowiązującymi obecnie wytycznymi diagnostyki i leczenia HF stosowanie dapagliflozyny

ny lub empagliflozyny zaleca się u chorych z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF (zalecenie klasy IA). Należy zaznaczyć, że leki te mają ponadto zalecenie klasy IA u pacjentów z HFmrEF i HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zarówno w badaniach naukowych, jak i w codziennej praktyce klinicznej wykazano, że leki te przedłużają życie chorych z HF i efekt ten jest niezależny od obecności cukrzycy.

W badaniu DAPA-HF dapagliflozyna zmniejszała ryzyko: zgonu sercowo-naczyniowego, zaostrzeń HF oraz hospitalizacji z powodu HF u chorych z HFrEF w II–IV klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA). W analizie tej stwierdzono zmniejszenie o 30% ryzyka pogorszenia HF lub hospitalizacji z powodu HF oraz istotne zmniejszenie ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn. Kliniczne korzyści uzyskane ze stosowania dapagliflozyny były niezależne od obecności cukrzycy typu 2 [10].

Jednocześnie ustalono, że fiozyny działają nefroprotekcynie w stopniu porównywalnym z klasycznymi lekami hamującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron, co jest bardzo istotne u chorych z HF. W badaniu DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*) dowiedziono, że stosowanie dapagliflozyny zmniejszało częstość istotnego spadku przesączania kłębuszkowego, przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii oraz zgonu o etiologii nerkowej lub sercowo-naczyniowej [11].

Skuteczność empagliflozyny w leczeniu przewlekłej HFrEF u chorych bez współistniejącej cukrzycy potwierdzono w prospektywnym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction*). Empagliflozynę dołączano do standardowej, zgodnej z wytycznymi postępowania terapii, a grupę badaną stanowiło prawie 4 tys. leczonych optymalnie chorych w II–IV klasie według NYHA z HFrEF, zarówno ze współistniejącą cukrzycą, jak i bez cukrzycy. Nie wykluczano chorych z niewydolnością nerek i szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wyższym niż 20 ml/min/1,73 m². W okresie obserwacji (mediana

16 mies.) empagliflozyna zmniejszyła o 25% ryzyko wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i/lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF). Korzyści z leczenia empagliflozyną były niezależne od obecności cukrzycy typu 2, stężenia hemoglobiny glikozylowanej, etiologii HF oraz od zaawansowania objawów. Należy jednak podkreślić, że korzyści te były tym większe, im niższa była klasa według NYHA, co wskazuje na konieczność stosowania fiozyn już u chorych w II klasie według NYHA [12]. W badaniu wykazano również zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu HF, zmniejszenie częstości występowania pogorszenia funkcji nerek, hospitalizacji z innych przyczyn, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wystąpienia cukrzycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym oraz poprawę jakości życia. Na podstawie wyników badania EMPEROR-Reduced Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) i amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*) zatwierdziły w 2021 roku empagliflozynę do leczenia chorych z objawową przewlekłą HF. Skuteczność kliniczną empagliflozyny w leczeniu objawowej przewlekłej HFpEF bez współistniejącej cukrzycy potwierdzono w wielośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*). Badanie przeprowadzono w grupie prawie 6 tys. chorych w II–IV klasie według NYHA; nie wykluczano chorych z przewlekłą niewydolnością nerek i eGFR przekraczającym 20 ml/min/1,73 m². W okresie obserwacji (mediana 262 mies.) empagliflozyna zmniejszyła istotnie występowanie pierwszorzędownego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i/lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF). Stosowanie empagliflozyny spowodowało również istotną redukcję całkowitej liczby hospitalizacji, wystąpienia pogorszenia funkcji nerek, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny oraz wystąpienia cukrzycy u chorych ze stanem przedcukrzycowym. Korzyści ze stosowania empagliflozyny były niezależne od współistnienia cukrzycy typu 2, przewlekłej choroby nerek i migotania przedsionków, płci i wieku, a także zaawansowania HF (były większe u chorych w niższej klasie wg NYHA).

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(10): 1169–1186, doi: [10.1002/ejhf.1531](https://doi.org/10.1002/ejhf.1531), indexed in Pubmed: [31129923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/).
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023; 37: 3627–3639, doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195), indexed in Pubmed: [37622666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622666/).
- Gaspari T, Spizzo I, Liu H, et al. Dapagliflozin attenuates human vascular endothelial cell activation and induces vasorelaxation: A potential mechanism for inhibition of atherogenesis. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15(1): 64–73, doi: [10.1177/1479164117733626](https://doi.org/10.1177/1479164117733626), indexed in Pubmed: [28976221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976221/).
- Salvatore T, Caturano A, Galiero R, et al. Cardiovascular benefits from gliflozins: effects on endothelial function. *Biomedicines.* 2021; 9(10), doi: [10.3390/biomedicines9101356](https://doi.org/10.3390/biomedicines9101356), indexed in Pubmed: [34680473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34680473/).
- Wan N, Rahman A, Hitomi H, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on sympathetic nervous activity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 421, doi: [10.3389/fendo.2018.00421](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00421), indexed in Pubmed: [30093883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093883/).
- Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens.* 2017; 35(10): 2059–2068, doi: [10.1097/HJH.0000000000001434](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001434), indexed in Pubmed: [28598954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598954/).
- Li D, Liu Y, Hidru TH, et al. Protective effects of sodium-glucose transporter 2 inhibitors on atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 619586, doi: [10.3389/fendo.2021.619586](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619586), indexed in Pubmed: [33815278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815278/).
- Ling AWC, Chan CC, Chen SW, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 188, doi: [10.1186/s12933-020-01162-w](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01162-w), indexed in Pubmed: [33158436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33158436/).
- Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation.* 2020; 141(15): 1227–1234, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183), indexed in Pubmed: [31983236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31983236/).
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 665–675, doi: [10.1002/ejhf.1432](https://doi.org/10.1002/ejhf.1432), indexed in Pubmed: [30895697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895697/).
- Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(11): 743–754, doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00242-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00242-4), indexed in Pubmed: [34619108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619108/).
- Verma S, Dhingra NK, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced trial committees and investigators. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(1): 35–45, doi: [10.1016/S2213-8587\(21\)00292-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00292-8), indexed in Pubmed: [34861154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861154/).

Lipoproteina (a) — dlaczego jest taka ważna, również dla kardiochirurga? Aktualny przegląd literatury i badań klinicznych

Lipoprotein (a): why is it so important, also for a cardiac surgeon? An up-to-date review of the literature and clinical research

Stanisław Surma¹ , Michał O. Zembala² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
²Wydział Medyczny, Katolicki Uniwersytet Lubelski w Lublinie

STRESZCZENIE

Lipoproteina (a) [Lp(a)] strukturalnie jest podobna do lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), ale dodatkowo zawiera apolipoproteinę (a). W 90% stężenie Lp(a) jest uwarunkowane genetycznie z niewielkim wpływem diety i czynników środowiskowych. U około 20% Europejczyków stężenie Lp(a) jest podwyższone, co stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego (ASCVD) oraz zgonu. Ocena stężenia Lp(a) może pomóc w stratyfikacji i reklasifikacji ryzyka ASCVD. Oprócz wpływu na ryzyko ASCVD podwyższone stężenie Lp(a) stanowi istotny czynnik ryzyka zwapnienia i stenozy aortalnej [genetycznie uwarunkowane niskie stężenie Lp(a) wiąże się z niższym o blisko 40% ryzykiem stenozy aortalnej]. Co więcej, podwyższone stężenie Lp(a) u chorych po przeszczepieniu serca istotnie zwiększa ryzyko waskulopatii przeszczepionego serca (CAV). Obecnie dostępne leki hipolipemizujące nie obniżają wystarczająco stężenia Lp(a). W celu osiągnięcia szacowanej redukcji ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20% (analogicznie do redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o 39 mg/dl)

należy obniżyć Lp(a) o 50 mg/dl w prewencji wtórnej i o 100 mg/dl w prewencji pierwotnej. W fazie badań klinicznych są olpasiran, zerlasiran, lepodisiran, pelakarsen i muwalaplin — celowane na Lp(a) leki pozwalające zmniejszyć jej stężenia o 65–100%. W przyszłości, poza obniżeniem ryzyka ASCVD, mogą się one istotnie przyczynić do prewencji stenozy aortalnej oraz CAV u chorych po przeszczepieniu serca. W niniejszym artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat Lp(a) w kardiologii i kardiochirurgii.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 97–107

Słowa kluczowe: lipoproteina (a), ryzyko sercowo-naczyniowe, ASCVD, stenozą aortalną, przeszczepienie serca

ABSTRACT

Lipoprotein (a) [Lp(a)] is structurally similar to low-density lipoprotein (LDL) but additionally contains apolipoprotein (a). In 90% of cases, Lp(a) concentration is genetically determined with little influence from diet and environmental factors. Approximately 20% of Europeans have elevated Lp(a) levels, and it is an independent risk factor for atherosclerotic

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: stanislaw.surma@ptlipid.pl

cardiovascular disease (ASCVD) and death. Assessment of Lp(a) concentration helps stratify and reclassify ASCVD risk. In addition to influencing the risk of ASCVD, elevated Lp(a) levels are an important risk factor for aortic calcification and stenosis [genetically determined low Lp(a) levels are associated with a nearly 40% lower risk of aortic stenosis]. Moreover, elevated Lp(a) levels in heart transplant patients significantly increase the risk of cardiac allograft vasculopathy (CAV). Currently, available lipid-lowering drugs do not sufficiently reduce Lp(a) levels. In order to achieve the estimated reduction in the risk of serious cardiovascular events by 20% (analogous to the reduction of low-density lipoprotein-cholesterol by 39 mg/dl), Lp(a) should be reduced

by: 50 mg/dl in secondary prevention and by 100 mg/dl in prevention primary. Olpasiran, zerlasiran, lepodisiran, pelacarsen, and muvalaplin are currently in clinical trials and are drugs targeting Lp(a) that allow it to reduce its concentration by 65–100%. In the future, these drugs, apart from reducing the risk of ASCVD, may significantly contribute to the prevention of aortic stenosis and CAV in patients after heart transplantation. This article summarizes the current knowledge about Lp(a) in cardiology and cardiac surgery.

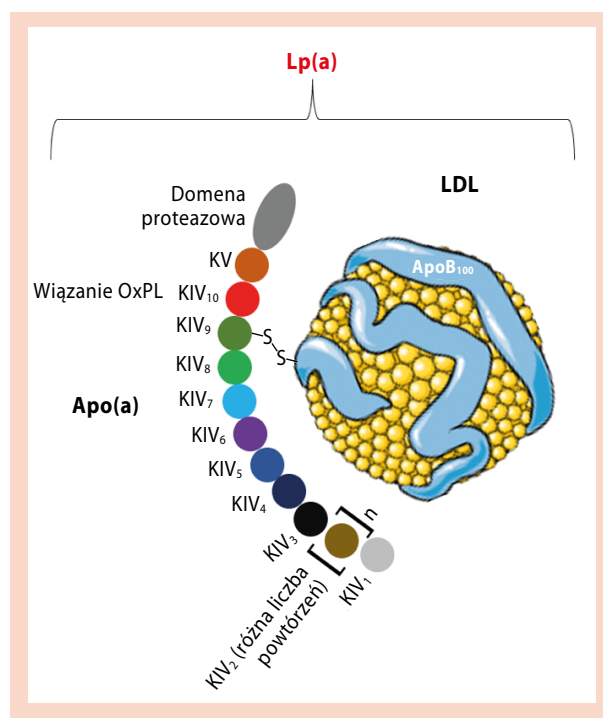
Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 97–107

Key words: lipoprotein(a), cardiovascular risk, ASCVD, aortic stenosis, heart transplantation

STRUKTURA LIPOPROTEINY (a)

Lipoproteina (a) [Lp(a)] jest strukturalnie podobna do lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), różniąc się od niej przyłączoną wiązaniem dwusiarczkowym do apolipoproteiny B₁₀₀ (apoB₁₀₀) apolipoproteiną (a) [apo(a)] [1–3]. Strukturę Lp(a) przedstawiono na rycinie 1.

Białko patognomoniczne apo(a) jest specyficzne dla Lp(a). Apolipoproteina (a) jest tworzona przez różne powtórzenia *kringle* będące strukturami podobnymi do pętli i wykazującymi wysoką homologię z genem plazminogenu (PLG, *plasminogen*). Wśród nich kluczowe znaczenie mają powtórzenia *kringle* IV typu 2 (KIV₂, *kringle IV2*), ponieważ mogą występować w wielu izoformach. Liczba powtórzeń KIV₂ sprawia, że zwiększa się heterogeniczność wielkości izoform apo(a). Niesparowana cysteina w powtórzeniach *kringle* IV typu 9 (KIV₉, *kringle IV9*) uczestniczy w tworzeniu wiązania dwusiarczkowego z apoB₁₀₀. Silne miejsce wiązania lizyny w powtórzeniach *kringle* IV typu 10 (KIV₁₀, *kringle IV10*) pośredniczy w wiązaniu się z utlenionymi fosfolipidami (OxPL, *oxidized phospholipids*), co ma kluczowe znaczenie dla promiażdżycowych i prozapalnych właściwości Lp(a). Stężenia Lp(a) są determinowane przede wszystkim, bo w 90%, przez gen *LPA*, bez znaczącego wpływu diety lub czynników środowiskowych. Najczęściej stwierdzane polimorfizmy *LPA* związane z podwyższonym stężeniem Lp(a) to rs10455872 i rs3798220 [1–3]. Na stężenie Lp(a) pewien wpływ mają ponadto: rasa, czynność nerek, czynność wątroby, niedoczynność/nadczynność tarczycy, ostra infekcja, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, a tak-



Rycina 1. Struktura lipoproteiny (a) [Lp(a)]; apo(a) — apolipoproteina (a); apoB₁₀₀ — apolipoproteina B₁₀₀; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; OxPL (*oxidized phospholipids*) — utlenione fosfolipidy; (KV, *kringle V*) — powtórzenia *kringle* V; (KIV₁ ... KIV₁₀, *kringle IV2* ... *IV10*) — powtórzenia *kringle* IV typu 2 ... typu 10

że stosowane terapie powodujące, odpowiednio, wzrost: tyreostatyki, hormon wzrostu, terapia antyretrowirusowa, inhibitory proteaz oraz zmniejszenie: hormonalna terapia zastępcza, tocilizumab, hormony tarczycy [4]. Cząsteczki

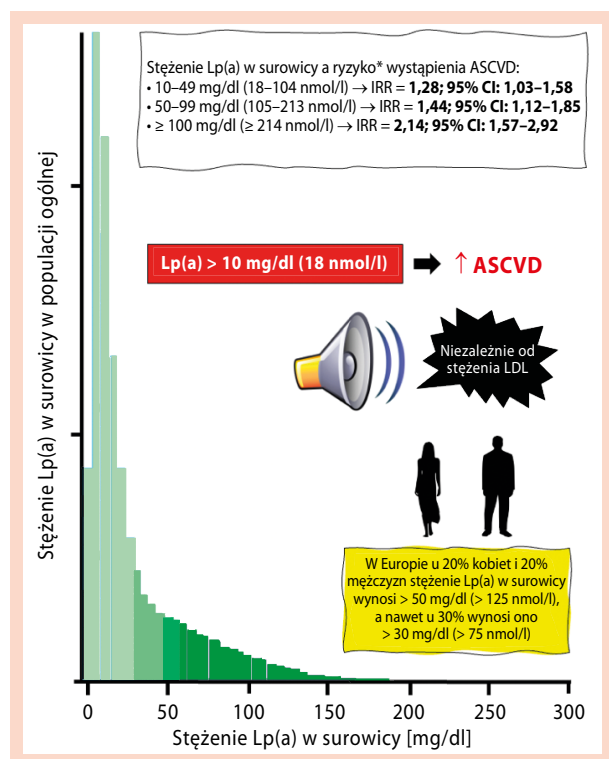
Lp(a) o niższej masie cząsteczkowej z mniejszą liczbą powtórzeń KIV₂ są związane z wyższymi wartościami Lp(a). Wynika to z tego, że mniejsze cząsteczki są bardziej skutecznie wydzielane do krwiobiegu przez hepatocyty, co skutkuje wyższym stężeniem Lp(a). Czynniki genetyczne określają wartości Lp(a) — wielkość cząsteczek Lp(a) jest dziedziczna, a zatem dziedziczne są również stężenia Lp(a). Za nawet 70% zmienności tych stężeń odpowiada KIV₂. Dotychczas nie ustalono prawidłowych wartości Lp(a) w surowicy. Wskazano, że zarówno na czczo, jak i po posiłku powinny być one niższe niż 30 mg/dl (78 nmol/l) [4]. W badaniach epidemiologicznych wykazano, że u 20% ludzi występuje genetycznie uwarunkowane podwyższone stężenie Lp(a) w surowicy (> 50 mg/dl) (ryc. 2) [1, 3–6].

Wysokie wartości Lp(a), wynoszące co najmniej 50 mg/dl, stwierdza się u 10–30% populacji, przy czym szacuje się, że na całym świecie dotyczy to 1,43 miliarda

osób [7]. U 30–40% chorych z ASCVD stężenie Lp(a) jest podwyższone [8, 9].

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI OCENY STĘŻENIA LIPOPROTEINY (a)

Stężenie Lp(a) oznacza się w osoczu lub surowicy, na czczo albo nie, i podaje w mg/dl lub nmol/l (przeliczenie stężeń: [nmol/l] = 2,5 × [mg/dl]). Oznaczanie tego stężenia należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych: 1) przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), 2) hipercholesterolemii rodzinnej, 3) rodzinnego występowania przedwczesnej ASCVD i/lub zwiększonego stężenia Lp(a), 4) nawracającej ASCVD mimo leczenia statyną, 5) wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE2/SCORE2-OP, 6) w celu dokładniejszej oceny ryzyka ASCVD u osób, u których oceniano je standardowo jako graniczne i mieszczące się między umiarkowanym a wysokim. Wskazuje się, że stężenie Lp(a) powinno się oznaczyć u każdej dorosłej osoby przynajmniej raz w życiu [10]. W tabeli 1 przedstawiono zalecenia Polskiego



Rycina 2. Lipoproteina (a) [Lp(a)]: rozkład stężenia w populacji ogólnej oraz wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe (w modyfikacji własnej na podstawie [1, 3–6]); *ryzyko skorygowane względem: wieku, płci, leczenia hipolipemizującego, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, masy ciała, palenia, spożycia alkoholu, aktywności fizycznej oraz stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*); ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego; IRR (*incidence rate ratios*) — wskaźniki zachorowalności; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela 1. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego z 2021 roku dotyczące pomiaru stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] w surowicy (źródło [10])

| Zalecenie | Klasa zaleceń | Poziom wiarygodności danych |
|--|---------------|-----------------------------|
| Stężenie Lp(a) należy oznaczać co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby | IIa | C |
| Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwcześnie obecną chorobą układu sercowo-naczyniowego, bez oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także u osób cechujących się granicznym ryzykiem między umiarkowanym i wysokim w celu lepszej stratyfikacji ryzyka | IIa | C |
| Pomiar Lp(a) można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka z chorobą układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego, u chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a także u kobiet w ciąży w ramach prewencji stanu przedrzucawkowego, poronienia, w przypadku nawracających utrat ciąży i ograniczenia wzrostu wewnątrzmacicznego | IIb | C |

Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) i sześciu towarzystw naukowych z 2021 roku dotyczące Lp(a) [10].

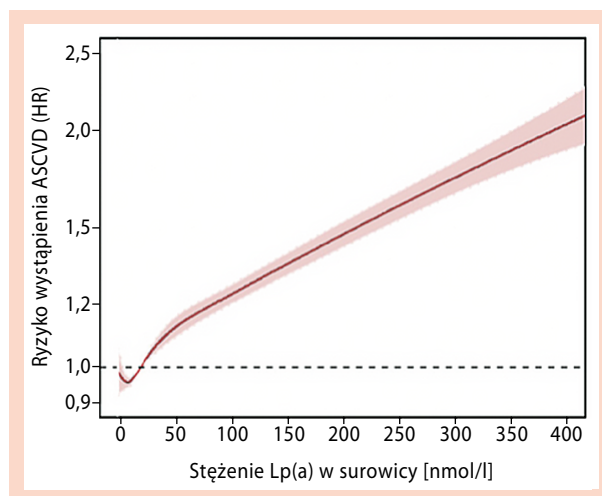
Heterogeniczność izoformy może zafałszować pomiar Lp(a) na podstawie masy [masa dostarcza informacji o wszystkich cząsteczkach Lp(a) niezależnie od ich wielkości, czyli bez zróżnicowania na te mniej i bardziej aterogenne (mniejsze)]. U większości osób występują dwie różne wielkości izoform apo(a) [u 70–90% osób w osoczu zachodzi ekspresja dwóch alleli/izoform apo(a)], co powoduje heterogeniczność próbki takiego pacjenta. Żaden pojedynczy współczynnik konwersji nie pozwala dokładnie przeliczyć masy (mg/dl) na stężenie molowe (nmol/l). Dokładny pomiar Lp(a) wymaga testów immunologicznych, w których wykorzystuje się przeciwciała niewrażliwe na izoformy lub technik kalibracji, aby testy były niezależne od izoform. Wartości należy wyrażać w jednostkach molowych (nmol/l) i należy unikać konwersji mg/dl do nmol/l (i odwrotnie) [2, 10, 11].

WPLYW LIPOPROTEINY (a) NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE I ŚMIERTELNOŚĆ

Istotne ryzyko sercowo-naczyniowe utrzymuje się mimo zmiany stylu życia, farmakoterapii ukierunkowanych na nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię (głównie kontrolowanie cholesterolu frakcji LDL) i zakrzepicę oraz, u wybranych chorych, rewaskularyzacji tętnic wieńcowych [12]. Ryzyko to, zwane rezydualnym, wiąże się z zaburzeniami krzepnięcia i czynności płytek krwi, zaburzeniami metabolizmu glukozy i tkanki tłuszczowej, stanem zapalnym, triglicerydami oraz właśnie Lp(a) [12, 13]. Podwyższone stężenie Lp(a) w surowicy jest niezależnym od cholesterolu frakcji LDL czynnikiem ryzyka ASCVD [1, 4, 10]. Na podstawie stężenia Lp(a) w surowicy można określić ryzyko sercowo-naczyniowe: mniej niż 30 mg/dl (< 75 nmol/l) — brak istotnego wpływu na ryzyko; 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l) — ryzyko umiarkowane, interpretowane w kontekście nasilenia innych uznanych czynników ryzyka; co najmniej 50 mg/dl (\geq 125 nmol/l) — wysokie ryzyko; ponad 180 mg/dl (> 450 nmol/l) — bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (podobne do związanego z hipercholesterolemią rodzinną) [4, 10].

W kontekście wpływu Lp(a) na ryzyko ASCVD należy przytoczyć wyniki badania Patel i wsp. [14]. Badaniem tym objęto ponad 460 tys. osób z UK Biobank, które obserwowano przez 11,2 roku. Wykazano, że związek między stężeniem Lp(a) a ryzykiem ASCVD był liniowy (ryc. 3) [14].

Każde zwiększenie stężenia Lp(a) o 50 nmol/l zwiększało ryzyko ASCVD o 11% (współczynnik ryzyka [HR,



Rycina 3. Stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)] w surowicy a ryzyko wystąpienia choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) (w modyfikacji własnej na podstawie [14]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

hazard ratio] = 1,11; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,10–1,12). Warto podkreślić, że ryzyko ASCVD związane z Lp(a) było niezależne od współwystępowania innych uznanych czynników ryzyka, takich jak na przykład: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, otyłość, ASCVD lub udar mózgu w rodzinie oraz wartość cholesterolu frakcji LDL [14]. Innym ważnym badaniem w tym kontekście jest metaanaliza 75 badań, przeprowadzona przez Amiri i wsp. [15], obejmująca ponad 957 tys. osób. W metaanalizie tej wykazano, że podwyższone stężenie Lp(a) wiązało się z wyższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny o 9% (HR = 1,09; 95% CI: 1,01–1,18) w populacji ogólnej i o 18% (HR = 1,18; 95% CI: 1,04–1,34) u chorych na ASCVD, a także wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 33% (HR = 1,33; 95% CI: 1,11–1,58) w populacji ogólnej i o 25% (HR = 1,25; 95% CI: 1,10–1,43) w populacji u chorych na ASCVD oraz o aż 153% (HR = 2,53; 95% CI: 1,13–5,64) u chorych na cukrzycę. Każde zwiększenie stężenia Lp(a) o 50 mg/dl było związane z wyższym o 31% i 15% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej i u pacjentów z już istniejącą ASCVD [15].

Podwyższone stężenie Lp(a) w sposób liniowy i niezależny od cholesterolu frakcji LDL zwiększa ryzyko wystąpienia: udaru niedokrwinnego mózgu o 60%, choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) o 60%, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 50%, zgonu z dowolnej przyczyny o 20%, ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*) o 85–147%, stenozy

aortalnej o 100–190% oraz niewydolności serca o 57–79% [16]. Podwyższone stężenie Lp(a) stanowi także czynnik ryzyka wystąpienia przedwczesnej choroby tętnic wieńcowych (pCAD, *premature coronary artery disease*) [17].

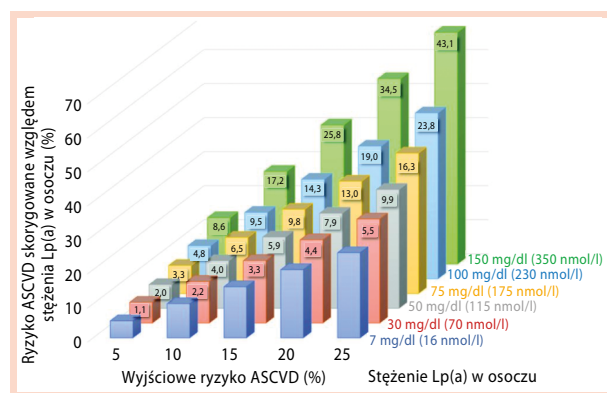
Stężenie Lp(a) istotnie moduluje ryzyko sercowo-naczyniowe. Na rycinie 4 przedstawiono wpływ tego stężenia na bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe, natomiast w tabeli 2 — wpływ oceny stężenia Lp(a) na rekasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego i postępowania terapeutycznego.

Dla przykładu, chory cechujący się umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u którego stężenie Lp(a) wynosi 60 mg/dl, wymaga nie tylko zmiany stylu

życia, ale również rozważenia interwencji farmakologicznej [4]. W innym przypadku u chorego z wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym równym 10% stwierdzenie stężenia Lp(a) 75 mg/dl wskazuje, że ryzyko to w rzeczywistości jest wyższe i wynosi ponad 16% [4]. Ocena stężenia Lp(a) pozwala zatem na dokładniejszą stratyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego.

W kontekście przewidywania ryzyka sercowo-naczyniowego należy przytoczyć wyniki badania Raitakari i wsp. [18], w którym stwierdzono, że podwyższona wartość Lp(a) ujawniona w młodzieńczym okresie życia jest predyktorem wystąpienia ASCVD w późniejszym życiu [18].

Podsumowując, podwyższone stężenie Lp(a) stanowi niezależny czynnik ryzyka ASCVD i ryzyka zgonu.



Rycina 4. Wpływ oceny stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] w osoczu na doprecyzowanie ryzyka choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) (opracowano na podstawie [4])

LIPOPROTEINA (a) A RYZYKO WAD ZASTAWKI AORTALNEJ

Choroba zastawki aortalnej związana z jej zwapnieniem (CAVD, *calcific aortic valve disease*) to jedna z najczęstszych chorób zastawek. Choroba ta charakteryzuje się zwapnieniem i przebudową płatków zastawki, co często prowadzi do stwardnienia i stenozы aortalnej, ostatecznie prowadząc do niewydolności serca, dławicy piersiowej, innych poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a nawet zgonu [19]. U chorych z CAVD stwierdza się podwyższone stężenie Lp(a) [20]. Stanowi ono istotny czynnik ryzyka wystąpienia CAVD. W metaanalizie 8 badań przeprowadzonej przez Liu i wsp. [21] i obejmującej 52931 chorych wykazano, że u tych ze

Tabela 2. Wpływ oceny stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] na rekasyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) i postępowanie terapeutyczne (opracowano na podstawie [4])

| Ryzyko CV wg SCORE (%) | Stężenie Lp(a) w surowicy u osób nieprzyjmujących leków hipolipemizujących | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|-------------------------------|
| | < 25 nmol/l (< 10 mg/dl) | 25 do < 75 nmol/l (10–< 30 mg/ /dl) | 75 do < 125 nmol/l (30–< 50 mg/ /dl) | 125 do < 188 nmol/l (50–< 75 mg/ /dl) | 188 do < 250 nmol/l (75–< 100 mg/ /dl) | ≥ 250 nmol/l (≥ 100 mg/dl) |
| Pierwotna prewencja ASCVD | | | | | | |
| < 1 niskie ryzyko | Zielony | | | Żółty | | Czerwony |
| 1 do < 5 lub umiarkowane ryzyko | Zielony | | Żółty | | Czerwony | Czerwony |
| 5 do < 10 lub wysokie ryzyko | Zielony | | Żółty | Czerwony | | Czerwony |
| ≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko ze względu na czynniki ryzyka | Zielony | | Żółty | Czerwony | | Czerwony |
| Wtórna prewencja ASCVD | | | | | | |
| Bardzo wysokie ryzyko | Żółty | | Czerwony | | | |
| Porada dotycząca zmiany stylu życia | | | | | | |
| Zmiana stylu życia, do rozważenia leczenie farmakologiczne (zaburzeń stężenia cholesterolu frakcji LDL, BP, stężenia glukozy) | Żółty | | | | | |
| Zmiana stylu życia i równoczesne leczenie farmakologiczne (zaburzeń stężenia cholesterolu frakcji LDL, BP i stężenia glukozy) | Czerwony | | | | | |

SCORE — *Systematic Coronary Risk Evaluation*; ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroba układu krążenia pochodzenia miażdżycowego; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze

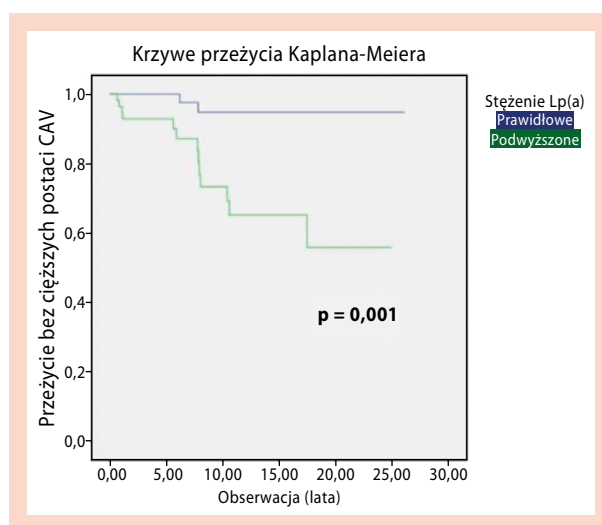
stężeniem Lp(a) wynoszącym co najmniej 50 mg/dl ryzyko wystąpienia CAV było o 76% wyższe (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,76; 95% CI: 1,47–2,11) [21]. Co więcej, w metaanalizie 8 badań przeprowadzonej przez Pantelidis i wsp. [22] stwierdzono, że podwyższone stężenie Lp(a) nie tylko zwiększało ryzyko zwapnienia lub stenozy aortalnej (\uparrow ryzyka o 27–42%), ale także nasilało progresję choroby (0,09 m/s/rok) oraz zwiększało ryzyko zgonu tych chorych (\uparrow ryzyka o 39%). W badaniu Capoulade i wsp. [23], obejmującym 220 chorych ze stenozą aortalną łagodną do umiarkowanej obserwowanych przez 3,5 roku, dowiedziano, że każde zwiększenie stężenia Lp(a) o 10 mg/dl wiązało się ze wzrostem ryzyka progresji wady o 10% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,10; 95% CI: 1,03–1,19). U młodszych chorych ryzyko to było wyższe i wynosiło 19% (OR = 1,19; 95% CI: 1,07–1,33) na każde zwiększenie stężenia Lp(a) o 10 mg/dl [23]. Chorzy poddani przecewninkowej wymianie zastawki aortalnej (TAVR, *transcatherer aortic valve replacement*), u których stężenie Lp(a) było podwyższone, charakteryzowali się 3-krotnie wyższym ryzykiem przecieku okołozastawkowego po zabiegu (13% vs. 4%) oraz wyższym ryzykiem konieczności rewaskularyzacji wieńcowej [24]. W badaniu Botezatu i wsp. [25] obejmującym 97 chorych nie wykazano, aby podwyższone stężenie Lp(a) w trakcie 2-letniej obserwacji zwiększało ryzyko zwyrodnienia dwupłatkowej protezy zastawki aortalnej. Odmienne wyniki dostarczyło badanie Farina i wsp. [26], którym objęto 211 chorych po zabiegu TAVR. Po 5 latach obserwacji stwierdzono, że u chorych ze stężeniem Lp(a) wynoszącym co najmniej 30 mg/dl ryzyko zwyrodnienia protezy dwupłatkowej zastawki aortalnej było ponad 5-krotnie wyższe (OR = 5,2; 95% CI: 2,1–12,8) [26].

Istotna wartość prognostyczna wynikająca z pomiaru stężenia Lp(a) sprawiła, że z roku na rok u istotnie coraz większej liczby chorych ze stenozą aortalną i poddawanych zabiegowi TAVR ocenia się właśnie ten parametr [27].

Podsumowując, podwyższone stężenie Lp(a) stanowi ważny czynnik ryzyka wystąpienia i progresji zwapnienia i stenozy zastawki aortalnej. Co więcej, podwyższone stężenie Lp(a) jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym u chorych po TAVR.

LIPOPROTEINA (a) A ROKOWANIE PO PRZESZCZEPIENIU SERCA

Ocena stężenia Lp(a) może stanowić wartościowy parametr rokowniczy u chorych po przeszczepieniu serca (HTx, *heart transplantation*). W badaniu Orban i wsp. [28] obejmującym 74 chorych po HTx wykazano, że podwyż-



Rycina 5. Wpływ podwyższonego stężenia lipoproteiny (a) [Lp(a)] na ryzyko wystąpienia cięższych postaci waskulopatii przeszczepionego serca (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*) po przeszczepieniu serca (w modyfikacji własnej na podstawie [31])

szone stężenie Lp(a) było czynnikiem ryzyka waskulopatii przeszczepionego serca (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*) (OR = 1,03; 95% CI: 1,01–1,05) [28], która istotnie pogarsza rokowanie takich chorych [29]. W badaniu Enriquez Vazquez i wsp. [30], którym objęto 80 chorych po HTx, stwierdzono, że podwyższone wartości Lp(a) (≥ 50 mg/dl) są częste u tych chorych (20%) i wiązały się z wyższym ryzykiem wystąpienia CAV w pierwszym roku po HTx. Wyniki badania González-Quijano i wsp. [31], któremu poddano 104 chorych, wskazują, że podwyższone stężenie Lp(a) (> 30 mg/dl) zwiększało prawdopodobieństwo wystąpienia CAV, szczególnie cięższych postaci, aż 10-krotnie (OR = 10,4; 95% CI: 2,25–48,24) (ryc. 5).

W badaniu Patel i wsp. [32] obejmującym 152 chorych po HTx obserwowanych przez 10,6 roku stwierdzono, że podwyższone stężenie Lp(a) było niezależnym czynnikiem wystąpienia CAV. Każde zwiększenie wartości Lp(a) o 10 mg/dl było związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia CAV o aż 26% [32].

Podsumowując, podwyższone stężenie Lp(a) zwiększa ryzyko wystąpienia CAV u chorych po HTx, co wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem.

CZY DOSTĘPNE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE WPLYWAJĄ NA LIPOPROTEINĘ (a)?

Dostępne obecnie leczenie hipolipemizujące w niewystarczającym stopniu chroni chorych przed wysokim stężeniem Lp(a) w surowicy (tab. 3) [1, 4, 10, 33].

Tabela 3. Wpływ poszczególnych leków/grup leków hipolipemizujących na stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)] w surowicy (opracowano na podstawie [1, 4, 10, 33])

| Lek/grupa leków hipolipemizujących | Wpływ na stężenie Lp(a) w surowicy |
|---|------------------------------------|
| Niacyna | Zmniejszenie o 30% |
| Statyny | Możliwe zwiększenie o 6–10% |
| Ezetymib | Możliwe zmniejszenie o 0–7% |
| Kwas bempediowy | Brak wpływu |
| Fibraty | Zmniejszenie o 13–39% |
| Żywice jonowymienne | Brak wpływu |
| Inhibitory PCSK9 | Zmniejszenie o 20–30% |
| Inklisiran | Zmniejszenie o 15–26% |
| Mipomersen | Zmniejszenie o 25% |
| Lomitapid | Zmniejszenie o 15–19% |
| Inhibitory CETP | Zmniejszenie o 25% |
| Pelakarsen | Zmniejszenie o 80% |
| Olpasiran, zerlasiran, lepodisiran | Zmniejszenie o 90–100% |
| Muwalaplin | Zmniejszenie o 65% |
| Afereza lipoprotein | Zmniejszenie o 20–30% |
| Aferezea Lp(a) | Zmniejszenie o 70–80% |

Na zielono wyróżniono leki celowane na Lp(a), w fazie badań klinicznych; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwerataza subtilizyny/kexiny typu 9; CETP (*cholesterol ester transfer protein*) — białko przenoszące estry cholesterolu

W tym miejscu warto podkreślić, że statyny mogą nieznacznie zwiększać stężenie Lp(a), ale wynikająca z ich stosowania korzyść ze zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji LDL przeważa nad potencjalnym wzrostem ryzyka związanego z wpływem na Lp(a) [34].

Pożądaną efekt leków pod względem wpływu na Lp(a) obrazują dane wskazujące, że w celu osiągnięcia szacowanej redukcji ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20% (analogicznie do obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o 39 mg/dl) należy obniżyć Lp(a) o 50 mg/dl w prewencji wtórnej i o 100 mg/dl w prewencji pierwotnej [35]. Dlatego też potrzebne są leki silnie obniżające stężenie Lp(a). Zatem dostępne leki hipolipemizujące w niewystarczającym stopniu obniżają stężenie Lp(a).

CO NA HORYZONCIE FARMAKOTERAPII CELOWANEJ NA LIPOPROTEINĘ (a)?

Nie są jeszcze dostępne na rynku leki o ukierunkowanym na Lp(a) mechanizmie działania. W trakcie badań klinicznych są leki, których mechanizm działania oparto na:

- antysensowanych oligonukleotydach (ASO, *antisense oligonucleotides*) — **pelakarsen**;

- małych interferujących RNA (siRNA, *small interference RNA*) — **olpasiran, zerlasiran** oraz **lepodisiran**;
- hamowaniu wytwarzania Lp(a) — **muwalaplin**.

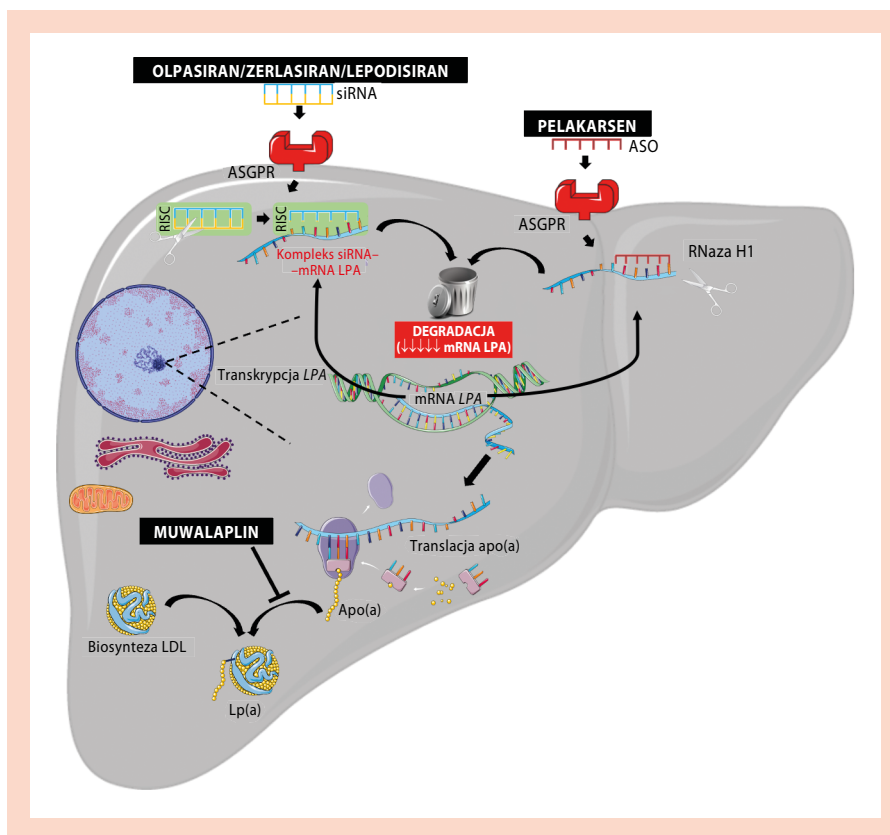
Mechanizm działania tych leków przedstawiono na rycinie 6.

W randomizowanym badaniu klinicznym *Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study* [OCEAN(a)-DOSE], przeprowadzonym przez O'Donoghue i wsp. [36] obejmującym 281 chorych z ASCVD wykazano, że olpasiran powodował zmniejszenie stężenia Lp(a) w surowicy nawet o 100%. Podobną skuteczność wykazuje zerlasiran (dawniej znany pod akroniem SLN360) — obniża stężenie Lp(a) w surowicy o ponad 95% [37]. Pelakarsen, przedstawiciel ASO, jest nieco mniej skuteczny. Lek ten zmniejsza stężenie Lp(a) w surowicy o około 80% [38]. Muwalaplin jest najnowszym lekiem obniżającym stężenie Lp(a) w surowicy. Na podstawie pierwszych przedstawionych danych wiadomo, że lek ten zmniejsza stężenie Lp(a) w surowicy o 65% [39]. Wpływ obniżania stężenia Lp(a) na ryzyko ASCVD wymaga dalszych randomizowanych badań klinicznych z odpowiednio długim okresem obserwacji. Tym niemniej dane z badań obserwacyjnych wskazują, że genetycznie uwarunkowana mniejsza wartość Lp(a) wiązała się z niższym o 29% ryzykiem CAD, niższym o 31% ryzykiem PAD, niższym o 13% ryzykiem udaru mózgu oraz niższym o 17% ryzykiem niewydolności serca. Z punktu widzenia kardiologicznego ważne jest, że mniejsze stężenie Lp(a) wiąże się z niższym o 37% ryzykiem stenozы aortalnej [40].

Podsumowując, w fazie badań klinicznych są leki, których stosowanie może prowadzić do obniżenia stężenia Lp(a) nawet o 90–100%. Celem dalszych badań jest ustalenie, jak ten efekt przekłada się na ryzyko ASCVD, a także ryzyko stenozы aortalnej oraz ryzyko CAV po HTx.

PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI TERAPEUTYCZNE

U osób ze zwiększonym stężeniem Lp(a) zaleca się wczesne, intensywne leczenie dotyczące innych czynników ryzyka ASCVD. Należy kontrolować stężenie cholesterolu frakcji LDL, ciśnienie tętnicze, zaburzenia metabolizmu glukozy oraz modyfikować styl życia, biorąc pod uwagę wyjściowe ryzyko ASCVD i wyjściowe stężenie Lp(a) w celu obniżenia ryzyka spowodowanego zwiększonym stężeniem tej aterogennej lipoproteiny [4, 10]. Obecnie ze względu na brak dostępnych, omówionych wyżej, terapii celowanych na Lp(a) u osób z podwyższonym stężeniem tej lipoproteiny zaleca się intensyfikację leczenia hipolipemizującego (tab. 4) [4].



Rycina 6. Mechanizm działania leków celowanych na lipoproteinę (a) [Lp(a)]. Mechanizm działania olpasiranu, zerlasiranu oraz lepodisiranu oparto na małych interferujących RNA (siRNA, *small interference RNA*). Podobnie jak pelakarsen (antysensowny oligonukleotyd) leki te zmniejszają zawartość informacyjnego RNA (mRNA, *messenger RNA*) genu *LPA* w komórce niezbędnej do wytworzenia apolipoproteiny (a) [apo(a)], koniecznej z kolei do syntezy Lp(a). Leki te działają wyłącznie w wątrobie, co wiąże się z faktem ich sprzężenia z N-acetylogalaktozaminą, której receptory, tj. receptory asjalowanych glikoprotein (ASGPR, *asialoglycoprotein receptors*) znajdują się tylko na powierzchni hepatocytów. Muwalaplin działa w inny sposób — hamuje wiązanie apo(a) z apolipoproteiną B₁₀₀, przez co uniemożliwia wytworzenie Lp(a) (w modyfikacji własnej na podstawie [1]); ASO (*antisense oligonucleotides*) — antysensowny oligonukleotyd; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; *LPA* (*lipoprotein a*) — gen apolipoproteiny (a); mRNA (*messenger RNA*) — informacyjny RNA; RISC (*RNA-induced silencing complex*) — kompleks zbudowany z białek i RNA biorący udział w wyciszaniu ekspresji genu w procesie interferencji RNA

Tabela 4. Intensyfikacja obniżenia wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) (mmol/l) potrzebna do zrównoważenia ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) związanego z lipoproteiną (a) [Lp(a)] (w modyfikacji własnej na podstawie [4])

| Lp(a) [nmol/l] | Ryzyko CV związane z Lp(a) | Intensyfikacja obniżenia wartości cholesterolu frakcji LDL [mmol/l] potrzebna do zrównoważenia ryzyka CV związanego z Lp(a) | | | |
|-------------------|----------------------------------|--|------------|------------|------------|
| | | Wiek | | | |
| | | 30 lat | 40 lat | 50 lat | 60 lat |
| 320 | 2,56 | 1,2 mmol/l | 1,4 mmol/l | 1,7 mmol/l | 2,3 mmol/l |
| 270 | 2,19 | 1,0 mmol/l | 1,2 mmol/l | 1,5 mmol/l | 1,9 mmol/l |
| 220 | 1,87 | 0,8 mmol/l | 0,9 mmol/l | 1,2 mmol/l | 1,5 mmol/l |
| 170 | 1,60 | 0,6 mmol/l | 0,7 mmol/l | 0,9 mmol/l | 1,1 mmol/l |
| 120 | 1,37 | 0,4 mmol/l | 0,5 mmol/l | 0,6 mmol/l | 0,8 mmol/l |
| 70 | 1,17 | 0,2 mmol/l | 0,2 mmol/l | 0,3 mmol/l | 0,4 mmol/l |
| 20 | 1,00 | – | – | – | – |

Warto wspomnieć, że pewną metodą optymalizacji leczenia hipolipemizującego u osób ze współistniejącym podwyższonym stężeniem Lp(a) może być stosowanie pitawastatyny. Jest to wyjątkowa statyna, która w przeciwieństwie do atorwastatyny i rosuwastatyny charakteryzuje się brakiem wpływu na Lp(a) [41]. Szczególną grupą, w której zastosowanie pitawastatyny w leczeniu hipolipemizującym wydaje się najkorzystniejsze, są osoby obciążone wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 i/lub z już istniejącą cukrzycą typu 2 i hipercholesterolemią oraz podwyższonym stężeniem Lp(a). Wiąże się to z faktem, że zastosowanie pitawastatyny, poza obojętnym wpływem na Lp(a), może się przyczynić do optymalizacji leczenia cukrzycy [42]. W ostatnio opublikowanym Stanowisku Ekspertów PTL przedstawiono pierwsze rekomendacje dotyczące roli pitawastatyny w leczeniu zaburzeń lipidowych [43].

W mediach jest szeroko propagowana dieta ketogeniczna. Nie zaleca się rekomendowania stosowania diety ketogenicznej w celu zmniejszenia stężenia Lp(a). Wpływ tej diety na Lp(a) wydaje się wątpliwy, wykazano natomiast, że jej stosowanie zwiększa ryzyko zgonu [44]. Co więcej, wykazano, że stosowanie diety ketogenicznej było związane ze zwiększeniem stężeń cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i apolipoproteiny B [45]. Ta restrykcyjna dieta jest zarezerwowana tylko dla szczególnych sytuacji klinicznych, do których z pewnością nie należy podwyższone stężenie Lp(a) [44].

PODSUMOWANIE

Stężenie Lp(a) w 90% jest uwarunkowane genetycznie. Osoby z genetycznie uwarunkowanym mniejszym stężeniem Lp(a) charakteryzują się o blisko 40% niższym ryzykiem wystąpienia stenozы aortalnej. Podwyższone stężenie Lp(a) może dotyczyć 20% populacji Europejczyków i stanowi niezależny czynnik ryzyka ASCVD i zgonu. Jest również czynnikiem ryzyka zwapnienia i stenozы aortalnej, natomiast u chorych po HTx — istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju CAV, w szczególności jej cięższych form. Ocena stężenia Lp(a) jest przydatna w doprecyzowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz jego reklasyfikacji. U chorych poddawanych zabiegowi TAVR ocena ta może pomóc w określeniu rokowania (ryzyko związane zarówno z ryzykiem przecieku okołozastawkowego, jak i zwyrodnienia protezy). Ocena stężenia Lp(a) u chorych po HTx może pomóc w przewidywaniu rokowania.

Dostępne obecnie leki hipolipemizujące nie obniżają wystarczająco stężenia Lp(a). W fazie badań klinicznych

są olpasiran, zerlasiran, lepodisiran, pelakarsen i muwalaplin — leki ukierunkowane na Lp(a) i obniżające jej stężenie o 65–100%. W przyszłości stosowanie leków ukierunkowanych na Lp(a) pomoże nie tylko w optymalizacji ryzyka ASCVD, ale także w prewencji stenozы aortalnej i CAV u chorych po HTx. Leki celowane na Lp(a) stanowią bliską przyszłość lipidologii i umożliwią personalizację terapii [46].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted treatment against lipoprotein (a): the coming breakthrough in lipid lowering therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(12), doi: [10.3390/ph15121573](https://doi.org/10.3390/ph15121573), indexed in Pubmed: [36559024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36559024/).
- Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57(8): 1339–1359, doi: [10.1194/jlr.R067314](https://doi.org/10.1194/jlr.R067314), indexed in Pubmed: [27074913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074913/).
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein(a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42(1): e48–e60, doi: [10.1161/ATV.000000000000147](https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000147), indexed in Pubmed: [34647487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34647487/).
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(39): 3925–3946, doi: [10.1093/eurheartj/ehac361](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361), indexed in Pubmed: [36036785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036785/).
- Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L, Penson PE, et al. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 219–227, doi: [10.1016/j.pcad.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.004), indexed in Pubmed: [32277995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277995/).
- Banach M. Lipoprotein(a): the enemy that we still don't know how to defeat. *Eur Heart J Open*. 2023; 3(4): oead080, doi: [10.1093/ehjopen/oead080](https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead080), indexed in Pubmed: [37641635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37641635/).
- Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an independent, genetic, and causal factor for cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Indian Heart J*. 2019; 71(2): 99–112, doi: [10.1016/j.ihj.2019.03.004](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004), indexed in Pubmed: [31280836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31280836/).
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2844–2853, doi: [10.1093/eurheartj/ehq386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386), indexed in Pubmed: [20965889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965889/).
- Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6): 692–711, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042), indexed in Pubmed: [28183512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183512/).
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900032/).
- Cegla J, Neely RD, France M, et al. HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on

- Lipoprotein(a): a call to action. *Atherosclerosis*. 2019; 291: 62–70, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011), indexed in Pubmed: [31704552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31704552/).
12. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021; 42(1): 113–131, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa099](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa099), indexed in Pubmed: [32176778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176778/).
 13. Filipiak KJ, Surma S. Dyslipidemia aterogenna. In: *Obesitologia kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne α -medica press, Bielsko-Biala 2021: 258–279.
 14. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41(1): 465–474, doi: [10.1161/ATVBAHA.120.315291](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315291), indexed in Pubmed: [33115266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115266/).
 15. Amiri M, Raeisi-Dehkordi H, Verkaar AJ, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023; 38(5): 485–499, doi: [10.1007/s10654-022-00956-4](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00956-4), indexed in Pubmed: [36708412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36708412/).
 16. Arsenaault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: a genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 7–16, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015), indexed in Pubmed: [35606078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606078/).
 17. Papanthanasidou KA, Kazantzis D, Rallidis LS. Lipoprotein(a) is associated with premature coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2023; 34(4): 227–235, doi: [10.1097/MCA.0000000000001233](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001233), indexed in Pubmed: [37102228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37102228/).
 18. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahlkala K, et al. Lipoprotein(a) in youth and prediction of major cardiovascular outcomes in adulthood. *Circulation*. 2023; 147(1): 23–31, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667), indexed in Pubmed: [36440577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36440577/).
 19. Alushi B, Curini L, Christopher MR, et al. Calcific aortic valve disease—natural history and future therapeutic strategies. *Front Pharmacol*. 2020; 11: 685, doi: [10.3389/fphar.2020.00685](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00685), indexed in Pubmed: [32477143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477143/).
 20. Motawea KR, Elhalag RH, Aboelenen M, et al. Association of aortic valve calcification and high levels of lipoprotein (a): systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48(9): 101746, doi: [10.1016/j.cpcardiol.2023.101746](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101746), indexed in Pubmed: [37100357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37100357/).
 21. Liu Q, Yu Y, Xi R, et al. Association between lipoprotein(a) and calcific aortic valve disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 877140, doi: [10.3389/fcvm.2022.877140](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877140), indexed in Pubmed: [35548407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35548407/).
 22. Pantelidis P, Oikonomou E, Lampsas S, et al. Lipoprotein(a) and calcific aortic valve disease initiation and progression: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res*. 2023; 119(8): 1641–1655, doi: [10.1093/cvr/cvad062](https://doi.org/10.1093/cvr/cvad062), indexed in Pubmed: [37078819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37078819/).
 23. Capoulade R, Yeang C, Chan KL, et al. Association of mild to moderate aortic valve stenosis progression with higher lipoprotein(a) and oxidized phospholipid levels: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(12): 1212–1217, doi: [10.1001/jamacardio.2018.3798](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3798), indexed in Pubmed: [30476957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476957/).
 24. Ma GS, Wilkinson MJ, Reeves RR, et al. Lipoprotein(a) in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Angiology*. 2019; 70(4): 332–336, doi: [10.1177/0003319719826461](https://doi.org/10.1177/0003319719826461), indexed in Pubmed: [30700108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700108/).
 25. Botezatu SB, Tzolos E, Kaiser Y, et al. Serum lipoprotein(a) and bioprosthetic aortic valve degeneration. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023; 24(6): 759–767, doi: [10.1093/ehjci/jeac274](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac274), indexed in Pubmed: [36662130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36662130/).
 26. Farina J, Chao CJ, Pereyra M, et al. The role of serum lipoprotein(a) levels in bioprosthetic aortic valve degeneration. *Eur Heart J*. 2023; 44(Suppl_2), doi: [10.1093/eurheartj/ehad655.1616](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1616).
 27. Bhatia HS, Ma GS, Taleb A, et al. Trends in testing and prevalence of elevated Lp(a) among patients with aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 144–150, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.022](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.01.022), indexed in Pubmed: [35144769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144769/).
 28. Orban M, Kuehl A, Dischl D, et al. Fibrotic plaques in heart transplanted patients and their association with insulin resistance syndrome and Lp(a). *Int J Cardiol*. 2022; 363: 218–224, doi: [10.1016/j.ijcard.2022.06.062](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.06.062), indexed in Pubmed: [35772579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772579/).
 29. 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.
 30. Enriquez Vazquez D, Barge-Caballero E, Domenech-Garcia N, et al. Elevated lipoprotein a level in heart transplant patients is associated with cardiac allograft vasculopathy. *Eur Heart J*. 2023; 44(Suppl_2), doi: [10.1093/eurheartj/ehad655.1048](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1048).
 31. González-Quijano M, Grande-Trillo A, Esteve-Ruiz I, et al. Elevated lipoprotein a levels and development of moderate or severe cardiac allograft vasculopathy in patients with heart transplants. *Transplant Proc*. 2023, doi: [10.1016/j.transproceed.2023.09.009](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.09.009), indexed in Pubmed: [37914618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37914618/).
 32. Patel K, Yadalam A, DeStefano R, et al. (44) Lipoprotein(a) levels predict development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42(4): S29, doi: [10.1016/j.healun.2023.02.060](https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.02.060).
 33. Koutsogianni AD, Liamis G, Liberopoulos E, et al. Effects of lipid-modifying and other drugs on lipoprotein(a) levels—potent clinical implications. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(5), doi: [10.3390/ph16050750](https://doi.org/10.3390/ph16050750), indexed in Pubmed: [37242533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37242533/).
 34. Banach M, Surma S, Toth P. 2023: The year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023, doi: [10.5114/aoms/174743](https://doi.org/10.5114/aoms/174743).
 35. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A, et al. Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(1): 255–266, doi: [10.1161/ATVBAHA.119.312951](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312951), indexed in Pubmed: [31578080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578080/).
 36. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022; 387(20): 1855–1864, doi: [10.1056/NEJMoa2211023](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211023), indexed in Pubmed: [36342163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36342163/).
 37. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA targeting lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA*. 2022; 327(17): 1679–1687, doi: [10.1001/jama.2022.5050](https://doi.org/10.1001/jama.2022.5050), indexed in Pubmed: [35368052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368052/).
 38. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Xia S, et al. AKCEA-APO(a)-L_{Rx} Study Investigators. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(3): 244–255, doi: [10.1056/NEJMoa1905239](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905239), indexed in Pubmed: [31893580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893580/).
 39. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 330(11): 1042–1053, doi: [10.1001/jama.2023.16503](https://doi.org/10.1001/jama.2023.16503), indexed in Pubmed: [37638695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37638695/).
 40. Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, et al. CHARGE–Heart Failure Consortium, CARDIoGRAM Exome Consortium. Phenotypic characterization of genetically lowered human lipoprotein(a) levels. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(25): 2761–2772, doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.033), indexed in Pubmed: [28007139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007139/).
 41. Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021; 163: 105275, doi: [10.1016/j.phrs.2020.105275](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105275), indexed in Pubmed: [33166736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166736/).
 42. Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes—it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol*. 2022; 21(1): 263, doi: [10.1186/s12933-022-01684-5](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01684-5), indexed in Pubmed: [36443827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36443827/).
 43. Banach M, Surma S, Kaplon-Cieślicka A, et al. Position paper of the Polish Expert Group on the use of pitavastatin in the treatment of lipid disorders in Poland endorsed by the Polish Lipid Association. *Arch Med Sci*. 2024; 20(1), doi: [10.5114/aoms/175879](https://doi.org/10.5114/aoms/175879).

44. Surma S, Sahebkar A, Banach M, et al. endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Low carbohydrate/ketogenic diet in the optimization of lipoprotein(a) levels: do we have sufficient evidence for any recommendation? *Eur Heart J*. 2023, doi: [10.1093/eurheartj/ehad635](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad635), indexed in Pubmed: [37769437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37769437/).
45. Joo M, Moon S, Lee YS, et al. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diets on lipid profiles in normal-weight (body mass index < 25 kg/m²) adults: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023; 81(11): 1393–1401, doi: [10.1093/nutrit/nuad017](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad017), indexed in Pubmed: [36931263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36931263/).
46. Tendera M, Surma S. Medycyna przyszłości — spojrzenie przez dziurkę od klucza. In: Więcek A. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom XXII. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023: 203–215.

Miopatia po lekach hipolipemizujących — co z wysiłkiem fizycznym?

Myopathy after lipid-lowering drugs: what about physical exertion?

Marcin Welnicki 

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Dyslipidemia to jeden z podstawowych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a podstawową grupą leków stosowaną w ich leczeniu pozostają statyny. Wraz z zaostrzeniem kryteriów dotyczących docelowego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości coraz częściej w codziennej praktyce lekarze sięgają po silne statyny i stosują ich maksymalne dawki. Takie postępowanie nie budzi kontrowersji w przypadku pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza w prewencji wtórnej. Jednak w przypadku młodych dorosłych, cechujących się niskim lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których stwierdzi się dyslipidemię, wciąż czasem lekarze wahają się przed rozpoczęciem farmakoterapii. Jedną z przyczyn tego wahania jest obawa przed wystąpieniem miopatii postatynowej. Do czynników ryzyka jej wystąpienia należy aktywność fizyczna, która jednocześnie jest jednym z głównych zaleceń w ramach postępowania niefarmakologicznego u pacjentów z chorobami serca i naczyń. W artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat związku między aktywnością fizyczną a potencjalnym ryzykiem miopatii postatynowej.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 108–114

Słowa kluczowe: statyny, miopatia, wysiłek fizyczny

ABSTRACT

Dyslipidaemia is one of the basic risk factors for cardiovascular diseases, and statins remain the main group of drugs used in their treatment. Along with the tightening of the criteria for the target low-density lipoprotein concentration, we increasingly reach for strong statins in everyday practice and use their maximum doses. Such management is not controversial in patients at very high cardiovascular risk, especially in secondary prevention. However, in young adults at low or moderate cardiovascular risk who are diagnosed with dyslipidaemia, sometimes there is still hesitation to start pharmacotherapy. One reason for this hesitation is the fear of developing post-statin myopathy. One of the risk factors for its occurrence is physical activity, which is also one of the main recommendations for non-pharmacological

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Welnicki
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie
ul. Bursztynowa 2, 04–749 Warszawa
e-mail: welnicki.marcin@gmail.com

management in patients with heart and vascular diseases. This article summarizes the current knowledge on the relationship between physical activity and the potential risk of post-statin myopathy.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 108–114

Key words: statins, myopathy, exercise

WPROWADZENIE

Skuteczności statyn w terapii dyslipidemii dowiedziono w wielu badaniach, nie ma również wątpliwości co do faktu, że stosowanie tych leków obniża ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Wraz jednak z systematycznie zaostrzającymi się kryteriami prawidłowego wyrównania parametrów gospodarki lipidowej ludzkiego organizmu pojawia się pokusa, aby sięgać po tę grupę leków z myślą o coraz młodszych pacjentach. Jednocześnie intensywnie promowany jest aktywny tryb życia — zrównoważona dieta i kontrola masy ciała, a szczególnie aktywność fizyczna. Tymczasem wciąż w wielu lekarzach pokutuje przeświadczenie, że stosowanie statyn może się wiązać z występowaniem dolegliwości ze strony mięśni. Klinicznie istotna rhabdomyoliza postatynowa to oczywiście kazuistyka. Dyslipidemia sama z siebie jednak nie boli, a leki hipolipemizujące, jeśli są ku temu wskazania, należy stosować przewlekłe. Dobra tolerancja farmakoterapii jest więc jednym z podstawowych warunków skuteczności leczenia. Czy w ostatnich latach pojawiła się nowa wiedza o miopatii po lekach hipolipemizujących, a zwłaszcza — czy wiadomo w tej materii coś nowego w kontekście coraz silniej promowanej, niezależnie od wieku pacjentów, aktywności fizycznej?

KWESTIA DEFINICJI

Według *International Lipid Expert Panel* (ILEP) nietolerancję statyn należy definiować jako sytuację, w której, z powodu różnych działań niepożądanych leków z tej grupy, niemożliwe jest ich stosowanie w dawce umożliwiającej skuteczne osiągnięcie celów lipidowych [1]. Z tej definicji korzystali Bytyć i wsp. [2], analizując wyniki 176 badań łącznie dotyczących ponad 4 milionów pacjentów i poszukując częstości występowania nietolerancji statyn. Wyniki największej dotychczas metaanalizy dotyczącej tego problemu, opublikowane na łamach „*European Heart Journal*” w 2022 roku [2], wskazują, że nietolerancja statyn dotyczy około 9,1% pacjentów stosujących inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylu koenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A*).

Autorzy oraz liczni komentatorzy podkreślają, że nietolerancję statyn należy więc traktować jako zjawisko dotychczas nadrozpoznawane, a blisko 90% pacjentów może stosować skuteczną dawkę statyny przy bardzo dobrej tolerancji leczenia [2–4]. Okres terapii nie wpływał zresztą na częstość występowania nietolerancji statyn. Autorzy zidentyfikowali jednak wiele czynników, które to ryzyko zwiększały [2]. Były to między innymi:

- aktywność fizyczna (o 23,3%);
- duża dawka leku (o 37,5%);
- otyłość (o 30%);
- wiek co najmniej 65 lat (o 31,2%).

Cztery powyższe spośród listy wymienionej w metaanalizie Bytyć i wsp. [2] wyróżniono arbitralnie, kierując się tematem przewodnim niniejszego opracowania. Duża dawka leku jest czynnikiem znanym od lat — wiadomo doskonale, że działania niepożądane wielu leków zależą od ich dawek [2]. Nie bez przyczyny zresztą termin „maksymalna tolerowana dawka” przeciwstawia się określeniu „minimalna skuteczna dawka”. Stosując te określenia, sugeruje się, w pierwszym przypadku, dążność do stosowania jak największej dawki statyny po to, aby jak najszybciej osiągnąć docelowe stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), a uzyskanie nawet niższych stężeń nie powinno stanowić przesłanki do zmniejszenia dawki leku [5]. W drugim przypadku z kolei, najczęściej stosowanym w odniesieniu do pacjentów w podeszłym wieku, dąży się do uzyskania celu terapeutycznego z zastosowaniem najmniejszej możliwej dawki — z obawy przed małą tolerancją leczenia, a często także ze względu na problem wielolekowości i potencjalnych interakcji lekowych [5]. Analizując kolejne wymienione czynniki, łatwo zrozumieć obecność wśród nich wieku. Warto jednak pamiętać, że aktywność fizyczna również wśród osób po 65. roku życia staje się coraz powszechniejsza i jest promowana [5, 6]. Jeśli zatem sama aktywność fizyczna zwiększała ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, to jak w praktyce pogodzić promowanie aktywności fizycznej i rekomendowanie statyn? W przypadku pacjentów obciążonych wysokim lub bardzo wysokim

ryzykiem sercowo-naczyniowym oba ta zalecenia mają klasę i siłę IA [5, 6]. Istnieją również badania dowodzące, że połączenie obu interwencji — aktywności fizycznej i leczenia hipolipemizującego statynami — nie tylko jest skuteczniejsze w kontekście poprawy rokowania (w porównaniu z samą farmakoterapią), ale wiąże się również z lepszymi wynikami badań wydolnościowych (w porównaniu z samą aktywnością fizyczną) [7]. Wydaje się więc, że problem domniemanego konfliktu między statynami a wysiłkiem fizycznym pozostaje wciąż nierozwiązany na podstawowym poziomie — na poziomie definicji.

Powyżej przytoczono ogólną definicję nietolerancji statyn. Ograniczając jednak dyskusję tylko do dolegliwości mięśniowych u pacjentów stosujących statyny (SAMS, *statin-associated muscle symptoms*), należy przede wszystkim tę definicję podać. Ogólna definicja SAMS zakłada, że dolegliwościom bólowym najczęściej **nie** towarzyszy wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*), co oznacza, że SAMS jest zjawiskiem w dużej mierze subiektywnym [1, 2]. W tabeli 1 przedstawiono kryteria podziału SAMS na cztery kategorie: miopatię, mialgię, *myositis* oraz rhabdomyolizę, według *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, *Canadian Consensus Working Group (CCGW)* oraz *National Lipid Association (NLA)* [8–10].

Każdy z elementów kryteriów rozpoznania poszczególnych stadiów uszkodzenia mięśni ma jednak swoje mankamenty. Przede wszystkim takie dolegliwości, jak ból, dyskomfort czy osłabienie mogą mieć charakter subiektywny. Warto także zaznaczyć, że nie ma pewnej korelacji między dolegliwościami a stężeniem CK [10]. Stężenie tej kinazy bywa prawidłowe przy istotnym nasileniu dolegliwości bólowych, ale bywa również podwyższone bez jakichkolwiek dolegliwości. Wzrost stężenia CK niekoniecznie zresztą oznacza martwicę mięśni; może

być efektem uszkodzeniem sarkolemmy. W przypadku rhabdomyolizy natomiast wzrost stężenia CK może wynikać z metabolizmu kreatyny i nie zawsze wskazuje na ostre uszkodzenie nerek [10].

BIOCHEMIA A OCENA KLINICZNA

Znaczenie CK dla rozpoznania postatynowego uszkodzenia mięśni nie jest tak oczywiste, jak wielu przyzwyczaiło się myśleć. Z całą pewnością sam wysiłek fizyczny wiąże się z aktywnością CK. Według Siegel i wsp. [11] średnie stężenia CK u osób biorących udział w Maratonie Bostońskim w 1979 roku pierwszego dnia po wyścigu wynosiło niemal 3,5 tys. j./l. Inny zespół badaczy dowiódł, że u niemal połowy osób czwartego dnia po intensywnym, statycznym wysiłku fizycznym stężenie CK przekracza 2 tys. j./l, a blisko u 25% wynosi ponad 10 tys. j./l przy jednoczesnym braku cech uszkodzenia nerek [12]. Można z dość dużym prawdopodobieństwem założyć, że zarówno uczestnicy Maratonu Bostońskiego, jak i osoby badane przez zespół Clarksona [12] doświadczały również dolegliwości bólowych ze strony wyeksploatowanych grup mięśni. Być może nawet w pewnej mierze sportowcy interpretowali te dolegliwości jako dowód na sumiennosc treningu. Jak na kwestię zwiększenia aktywności CK wpływa stosowanie statyny przez pacjenta uprawiającego sport? Można się spodziewać efektu addytywnego lub synergistycznego. Badania dotyczącego tego problemu zwykle są prowadzone w małych liczebnie grupach, istnieją jednak przesłanki potwierdzające patofizjologiczne przypuszczenia. Thompson i wsp. [13] dowiedli, że w przypadku stosowania lowastatyny stymulowany wysiłkiem wzrost aktywności CK jest o 62–77% wyższy niż u osób nieprzyjmujących tego leku. Parker i wsp. [14] dowiedli z kolei, że u osób biorących udział w Maratonie Bostońskim aktywność CK

Tabela 1. Porównanie kryteriów rozpoznania czterech kategorii uszkodzenia mięśni u pacjentów stosujących statyny według *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, *Canadian Consensus Working Group (CCGW)* i *National Lipid Association (NLA)* (na podstawie [8–10])

| Kategoria | ACC/AHA | CCGW | NLA |
|-----------------|------------------------|--|---|
| Miopatia | Dowolne objawy (SAMS) | Dowolne objawy (SAMS) | Ból, sztywność, skurcze |
| Mialgia | SAMS + CK = norma | Objawowa mialgia + CK ≤ norma | Oslabienie siły mięśniowej |
| <i>Myositis</i> | SAMS + CK > norma | SAMS + CK > norma | Zapalenie |
| | | Osobna kategoria dla hiperCKemii (G1, G2, umiarkowana i ciężka, zależnie od przedziałów aktywności CK) | Nekroza mięśni (<i>myonecrosis</i>) stopniowana zależnie od wzrostu stężenia CK |
| Rhabdomyoliza | SAMS + CK > 10 × norma | SAMS + CK > 10 × norma | CK > normy + wzrost stężenia kreatyniny (+ 0,5 mg/dl względem stężenia wyjściowego) |

SAMS (*statin-associated muscle symptoms*) — dolegliwości mięśniowe związane ze stosowaniem statyn; CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa

i frakcji sercowej kinazy kreatynowej ([CK-MB, *creatine kinase myocardial band*] ale nie mioglobiny) była wyższa, jeśli biegacze stosowali statyny. Warto także zwrócić uwagę na wyniki badania Taylor i wsp. [15] dotyczącego wpływu suplementacji L-karnityny na wzrost aktywności CK po wysiłku u pacjentów przyjmujących statyny. Badacze wykazali, że suplementacja L-karnityny nie wpływa istotnie ani na wyniki biochemiczne badanych sportowców, ani na występowanie dolegliwości bólowych ze strony mięśni po wysiłku fizycznym. Co interesujące, jednocześnie wyższa aktywność CK była obserwowana u osób z niskim stężeniem witaminy D [15].

Blisko dekadę temu Rosenson i wsp. [10] zaproponowali alternatywne podejście do problemu SAMS. Jeśli nie daje się dokładnie zdefiniować danego stanu, to można spróbować określić prawdopodobieństwo jego wystąpienia. Zgodnie z tą ideą zaproponowano *Statin Myalgia Index Score* (SMIS), przedstawiony w tabeli 2 [10].

Zaproponowane narzędzie wymaga określenia wzorca lokalizacyjnego oraz czasowego (rozumianego jako czas wystąpienia objawów od chwili rozpoczęcia leczenia), jak również określenia reakcji na przerwanie oraz przywrócenie terapii statyną. Uzyskana suma punktów pozwala ocenić prawdopodobieństwo występowania związku przyczynowo-skutkowego między

zgłaszanymi przez pacjenta objawami a faktem stosowania statyn. Uzyskanie 9–11 punktów jest interpretowane jako „raczej tak”, 7–8 punktów — jako „być może”, a mniej niż 7 punktów — jako „raczej nie” [10]. Warto podkreślić, że w narzędziu tym nie uwzględniono aktywności CK, ma ona zatem charakter oceny klinicznej. Za wzorec najbardziej typowy dla SAMA należy więc uznać ból dużych zginaczy, który wystąpił do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, ustąpił do 2 tygodni po jego przerwaniu i powrócił po próbie ponownego włączenia terapii. Jest zatem nie tylko ocena o charakterze klinicznym, ale także dynamicznym — wymaga pewnego okresu obserwacji i podjęcia konsekwentnych decyzji terapeutycznych. Wytyczne dotyczące zasad podejmowania tych decyzji wciąż nie są jednak do końca sprecyzowane.

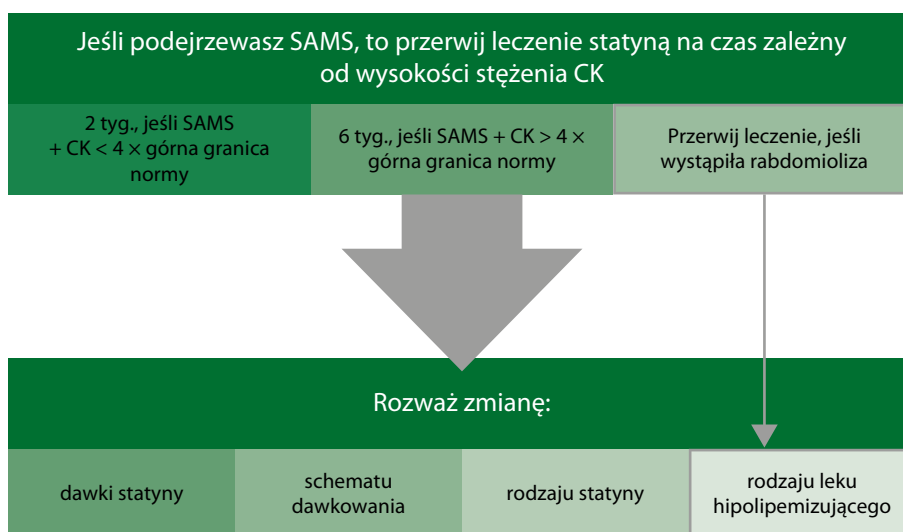
WYSIŁEK CZY STATYNA, PRZERWAĆ CZY KONTYNUOWAĆ?

Według wytycznych dotyczących postępowania w dyslipidemii decyzje dotyczące przerwania lub kontynuacji terapii statyną należy podejmować po dokładnej analizie zysków i strat związanych z takim postępowaniem [5, 16]. Schemat ogólny proponowanego postępowania przedstawiono na rycinie 1, nie można jednak nie zauważyć, że kryteria SAMS pozostają niedoprecyzowane, indywidualna ocena rachunku zysków i strat pozostaje w gestii lekarza, a sama zasada postępowania dotyczy głównie farmakoterapii i w ogóle nie odnosi się do kwestii wysiłku fizycznego.

Indywidualnie oceniając stosunek potencjalnych zysków i strat wynikających z przerwania terapii statyną lub zmniejszenia stosowanej dawki, warto jednak zwrócić również uwagę na wyniki metaanalizy Cai i wsp. [4]. Badanie przeprowadzono w grupie ponad 120 tys. pacjentów, a mediana obserwacji wynosiła 3,9 roku. Metaanaliza służyła przede wszystkim ocenie tolerancji stosowania statyn, w tym potencjalnego działania prodiabetogennego i ryzyka SAMS. Grupę kontrolną stanowiła populacja pacjentów nieprzyjmująca statyn. Jednocześnie jednak, co należy bardzo wyraźnie podkreślić, analizowano wpływ leczenia statynami na ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Uzyskane dane pozwoliły również na osobne analizy siedmiu różnych inhibitorów HMG-CoA: atorwastatyny, prawastatyny, rosuwastatyny, pitawastatyny, simwastatyny, lowastatyny oraz fluwastatyny. W tabeli 3 przedstawiono zestawienie głównych wyników tej metaanalizy wraz z ich interpretacją. W tabeli 4 zawarto

Tabela 2. *Statin Myalgia Index Score* — propozycja punktowej oceny ryzyka występowania dolegliwości mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn (wg [10])

| Kryterium | Liczba punktów |
|--|----------------|
| Lokalizacja dolegliwości/wzorec lokalizacyjny | |
| Symetryczna bóle zginaczy bioder/ud | 3 |
| Symetryczne bóle tydek | 2 |
| Symetryczne bóle mięśni proksymalnych górnych | 2 |
| Nietypowe, niesymetryczne, przejściowe bóle | 1 |
| Czas wystąpienia/wzorec czasowy (tyg.) | |
| < 4 | 3 |
| 4–12 | 2 |
| > 12 | 1 |
| Efekt przerwania leczenia (tyg.) | |
| Ustępują (< 2) | 2 |
| Ustępują (2–4) | 1 |
| Nie ustępują (> 4) | 0 |
| Efekt ponownego włączenia leczenia | |
| Powrót tych samych objawów przed upływem 4 tyg. | 3 |
| Powrót tych samych objawów w okresie 4–12 tyg. | 1 |



Rycina 1. Schemat postępowania w przypadku podejrzenia dolegliwości mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn (SAMS, *statin-associated muscle symptoms*) u przyjmujących je pacjentów (adaptacja własna na podstawie [5]); CK (*creatine kinase*) — kinaza kreatynowa

Tabela 3. Główne wyniki metaanalizy (opracowanie własne na podstawie [4])

| Oceniany efekt | OR | 95% CI | Jak interpretować |
|--------------------------------------|------|-----------|---------------------------------|
| Nowe przypadki cukrzycy typu 2 | 1,01 | 0,88–1,16 | Nie zwiększają ryzyka |
| Dolegliwości ze strony mięśni (SAMS) | 1,06 | 1,01–1,13 | Wzrost ryzyka o 6% |
| Dysfunkcja mięśni | 0,88 | 0,62–1,24 | Nie zwiększają ryzyka |
| Zawał serca | 0,72 | 0,66–0,78 | Istotnie obniżają ryzyko, o 38% |
| Udar mózgu | 0,80 | 0,72–0,89 | Istotnie obniżają ryzyko, o 20% |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 0,83 | 0,76–0,91 | Istotnie obniżają ryzyko, o 17% |

SAMS (*statin-associated muscle symptoms*) — dolegliwości mięśniowe związane ze stosowaniem statyn; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności

Tabela 4. Ryzyko dolegliwości mięśniowych związanych ze stosowaniem statyn (SAMS, *statin-associated muscle symptoms*) w przypadku poszczególnych cząsteczek (opracowanie własne na podstawie [4])

| Statyna/ryzyko SAMS | OR | 95% CI | Jak interpretować |
|---------------------|------|-----------|---|
| Atorwastatyna | 1,06 | 0,9–1,26 | Efekt wydaje się nieistotny |
| Fluwastatyna | 0,99 | 0,83–1,17 | Efekt wydaje się nieistotny |
| Lowastatyna | 1,07 | 0,88–1,31 | Efekt wydaje się nieistotny |
| Pitawastatyna | 0,70 | 0,44–1,12 | Efekt wydaje się nieistotny |
| Prawastatyna | 0,99 | 0,81–1,22 | Efekt wydaje się nieistotny |
| Rosuwastatyna | 1,09 | 1,01–1,16 | Wydaje się nieznacznie zwiększać ryzyko |
| Simwastatyna | 0,64 | 0,31–1,32 | Efekt wydaje się nieistotny |

OR (*odds ratio*) — iloraz szans; 95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności

natomiast wyniki analizy ryzyka występowania SAMS dla poszczególnych cząsteczek.

O ile więc rzeczywiście stosowanie statyn jako grupy leków wiązało się ze wzrostem ryzyka występowania SAMS o 6% w stosunku do pacjentów nieprzyjmujących tych leków, o tyle nie zaobserwowano, aby aktywne le-

czenie zwiększało ryzyko dysfunkcji/uszkodzenia mięśni. Analiza przeprowadzona w odniesieniu do poszczególnych cząsteczek dowodzi, że jedynie w przypadku stosowania najsilniejszej statyny — rosuwastatyny — ryzyko wystąpienia SAMS wzrastało istotnie statystycznie [4]. W metaanalizie Cai i wsp. [4] nie brano pod uwagę

aktywności fizycznej pacjentów, w tym zakresie nie jest ona zatem kluczowa dla głównego tematu niniejszego opracowania. Jednak w kontekście SAMS główny wniosek pozostaje spójny — bardzo ważny w praktyce może być efekt *nocebo* [1–4].

Poza modyfikacjami terapii przedstawionymi w aktualnych wytycznych (ryc. 1) w przypadku pacjentów aktywnych fizycznie warto również brać pod uwagę możliwość suplementacji witaminy D i/lub stosowania koenzymu Q10 [16, 17]. Eksperti zrzeszeni w ILEP sugerują także, aby przed planowanym ekstremalnym wysiłkiem fizycznym (np. maraton, triathlon *etc.*) przyjmujący je pacjenci czasowo zaprzestali stosowania tych leków. Jeśli jednak wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe jest wysokie lub bardzo wysokie, to wtedy nawet w przypadku osób młodych, na przykład obciążonych genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami lipidowymi, eksperci wskazują na zasadność zachowania ciągłości intensywnej terapii dyslipidemii — nawet kosztem rezygnacji z intensywnego wysiłku fizycznego [17].

PODSUMOWANIE

Podsumowując rozważania dotyczące SAMS, należy przede wszystkim podkreślić, że wiele z takich sytuacji zgłaszanych przez pacjentów może nie mieć związku przyczynowo-skutkowego z farmakoterapią. Nie wolno również zapominać, że osoba uprawiająca sport, nawet młody sportowiec wyczynowy, nie zawsze jest na pewno wolna od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród pacjentów poniżej 50. roku życia z ostrym zespołem wieńcowym nawet 20% ma mniej niż 40 lat. Jednocześnie tylko połowa młodzieży w wieku 6–19 lat może pochwalić się idealnym lipidogramem, a u 25% młodych dorosłych występują nieprawidłowości w zakresie stężenia przynajmniej jednej z frakcji cholesterolu [18]. W kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego liczy się przecież nie tylko stężenie LDL i lipoprotein innych niż lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*), ale również czas ekspozycji na nieprawidłowe stężenie lipoprotein, a jednocześnie istnieje przecież tak zwany *legacy effect*, czyli korzyści płynące nawet z przerwanej terapii hipolipemizującej [18]. Coraz częściej lekarze będą się więc zastanawiać, czy u 39-letniego aktywnego fizycznie mężczyzny bez otyłości, z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym i stężeniem cholesterolu frakcji LDL około 130 mg/dl, mimo wydawałoby się zdrowego stylu życia, należy rozpocząć już terapię

statyną, czy też jeszcze się z nią wstrzymać. Aktywność fizyczna zwiększa ryzyko występowania SAMS, jednocześnie jednak utrudnia obiektywne ich potwierdzenie — objawy zgłaszane przez pacjenta mogą się wiązać po prostu z samym wysiłkiem fizycznym, trudniej również o obiektywną interpretację zmian aktywności CK. W sytuacjach, dla których nie ma jednoznacznych odpowiedzi i wytycznych, należy więc zachować ostrożność i rozsądek. Na tę chwilę wydaje się, że w przypadku prewencji wtórnej i pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym farmakoterapię z zastosowaniem silnych statyn należy przedkładać nad intensywny wysiłek fizyczny, z kolei w przypadku prewencji pierwotnej, zwłaszcza u młodych dorosłych, rozsądne wydaje się promowanie przede wszystkim aktywności fizycznej, a w przypadku decyzji o włączeniu statyn — sięganie po cząsteczki o umiarkowanej sile działania. Pole do indywidualizacji decyzji terapeutycznych istnieje zatem nawet u chorych z dyslipidemią.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- Banach M, Rizzo M, Toth P, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015; 14(6): 935–955, doi: [10.1517/14740338.2015.1039980](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1039980).
- Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(34): 3213–3223, doi: [10.1093/eurheartj/ehac015](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015), indexed in Pubmed: [35169843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169843/).
- Parhofer KG, Anastassopoulou A, Calver H, et al. Estimating prevalence and characteristics of statin intolerance among high and very high cardiovascular risk patients in Germany (2017 to 2020). *J Clin Med.* 2023; 12(2), doi: [10.3390/jcm12020705](https://doi.org/10.3390/jcm12020705), indexed in Pubmed: [36675634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36675634/).
- Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021; 374: n1537, doi: [10.1136/bmj.n1537](https://doi.org/10.1136/bmj.n1537), indexed in Pubmed: [34261627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34261627/).
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
- Vissersen 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).

7. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, et al. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013; 381(9864): 394–399, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61426-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61426-3), indexed in Pubmed: 23199849.
8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25): e1082–e1143, doi: [10.1161/CIR.0000000000000625](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625), indexed in Pubmed: 30586774.
9. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus Update. *Can J Cardiol*. 2016; 32((7 Suppl)): S35–S65, doi: [10.1016/j.cjca.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.003), indexed in Pubmed: 27342697.
10. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8(3 Suppl): S58–S71, doi: [10.1016/j.jacl.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.03.004), indexed in Pubmed: 24793443.
11. Siegel AJ, Silverman LM, Lopez RE. Creatine kinase elevations in marathon runners: relationship to training and competition. *Yale J Biol Med*. 1980; 53(4): 275–279, indexed in Pubmed: 7445533.
12. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, et al. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(4): 623–627, doi: [10.1249/01.mss.0000210192.49210.fc](https://doi.org/10.1249/01.mss.0000210192.49210.fc), indexed in Pubmed: 16679975.
13. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, et al. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism*. 1997; 46(10): 1206–1210, doi: [10.1016/s0026-0495\(97\)90218-3](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(97)90218-3), indexed in Pubmed: 9322808.
14. Parker BA, Augeri AL, Capizzi JA, et al. Effect of statins on creatine kinase levels before and after a marathon run. *Am J Cardiol*. 2012; 109(2): 282–287, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.08.045](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.045), indexed in Pubmed: 22036108.
15. Taylor BA, Panza G, Ballard KD, et al. Creatine supplementation does not alter the creatine kinase response to eccentric exercise in healthy adults on atorvastatin. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1305–1312, doi: [10.1016/j.jacl.2018.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.018), indexed in Pubmed: 29945780.
16. Katsiki N, Mikhailidis DP, Bajraktari G, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). Statin therapy in athletes and patients performing regular intense exercise - Position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2020; 155: 104719, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104719](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104719), indexed in Pubmed: 32087236.
17. Deichmann RE, Lavie CJ, Asher T. The interaction between statins and exercise: mechanisms and strategies to counter the musculoskeletal side effects of this combination therapy. *Ochsner J*. 2015; 15(4): 429–437, indexed in Pubmed: 26730228.
18. Stone NJ, Smith SC, Orringer CE, et al. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(8): 819–836, doi: [10.1016/j.jacc.2021.12.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.016), indexed in Pubmed: 35210038.

Operacje Blalocka-Tausig, Glenna i Fontana jako pomosty do przeżycia i transplantacji serca u pacjentki z zespołem niedorozwoju prawego serca

Blalock-Tausig, Glenn and Fontan procedures as bridges to survival and heart transplantation in a patient with hypoplastic right heart syndrome

Sebastian Krych¹, Andrzej Karmański², Michał Jurkiewicz³, Karol Piotrowski¹, Bożena Szyguła-Jurkiewicz⁴ , Tomasz Hrapkiewicz⁵

¹Studenckie Koło Naukowe przy III Katedrze i Klinice Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁴III Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Klinika Kardiologii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Zespół niedorozwoju prawego serca pod postacią atrezji trójdzielnej z hipoplazją prawej komory jest rzadko występującą wrodzoną wadą serca należąca do typu serca jednokomorowego. Przeżycie pacjenta z tą wadą zależy od skuteczności wielu rekonstrukcyjnych interwencji kardiologicznych oddzielających krążenie systemowe od płucnego i poprawiających utlenowanie krwi.

Zaprezentowano przypadek 19-letniej pacjentki przyjętej na oddział kardiologii z powodu objawów niewydolności serca (II/III klasa wg *New York Heart Association*) oraz istotnego spadku kurczliwości komory systemowej. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono niescalenie komory systemowej oraz prawidłowe funkcje zastawek aortalnej i mitralnej. Chorą poddano w przeszłości kilkietapowej korekcji chirurgicznej wrodzonej wady serca. W pierwszym etapie w okresie niemowlęcym przeprowadzono u niej operację metodą Blalocka–Tausig, a następnie zmodyfikowane dwukierunkowe zespolenie Glenna. W 8. roku życia wykonano operację Fontana

w modyfikacji zewnętrzsercowej z wytworzeniem fenestracji do prawego przedsionka i zamknięciem zespolenia systemowo-płucnego. Następnie, z powodu bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, implantowano chorej sztuczny stymulator serca. W wieku 17 lat, w związku z postępującym zawężaniem tunelu fontanowskiego, implantowano w jego obrębie stenty z jednoczasowym zamknięciem pnia tętnicy płucnej. Ze względu na brak prawej komory, a tym samym brak dostępu przeżyłnego dla elektrod odstąpiono od wszczepienia kardiowertera-defibrylatora (ICD). Obecnie chora otrzymuje optymalne leczenie farmakologiczne niewydolności serca oraz sildenafil. Podczas cewnikowania serca nie stwierdzono u niej podwyższonych oporów w krążeniu płucnym. Ze względu na obraz kliniczny, a w szczególności brak uszkodzeń narządowych (prawidłowa funkcja wątroby i nerek, nieobecność enteropatii i zespołu utraty białek, brak nadciśnienia płucnego), a także niemożność wszczepienia ICD w prewencji pierwotnej chorą zakwalifikowano do transplantacji serca i umieszczono na liście pilnie oczekujących na przeszczepienie.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 115–120

Słowa kluczowe: zespół niedorozwoju prawego serca, metoda Blalocka-Tausig, zespolenie Glenna, operacja Fontana

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz, prof. SUM
III Katedra i Klinika 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

ABSTRACT

Hypoplastic right heart syndrome (HRHS) in the form of tricuspid valve atresia with right ventricular hypoplasia is a rare congenital heart defect belonging to the single ventricular heart type. Survival depends on the effectiveness of reconstructive cardiac surgical interventions that separate the systemic and pulmonary circulation and improve blood oxygenation.

A case of 19-year-old patient is presented who was admitted to the cardiology ward due to signs of heart failure (New York Heart Association II/III functional class) and a significant decrease in systemic ventricle ejection fraction. Echocardiographic examination revealed ventricular noncompaction and normal functions of the aortic and mitral valves. The patient underwent several-stage correction of congenital heart defect. In the first stage, during infancy, she underwent a modified Blalock-Taussig surgical procedure, followed by functional modification of the bi-directional Glenn shunt. At the age of 8, a procedure of Fontan with the fenestration to the right atrium and closure of the systemic-pulmonary connection was performed. Due to the 3rd degree atrial-ventricular block, a ventricular pacemaker was implanted. At the age of 17, stents were placed into the Fontan tunnel because of its narrowing, and simultaneous closure of the pulmonary artery trunk was performed. The implantation of a cardioverter-defibrillator was abandoned due to the lack of a right ventricle and thus lack of intravenous access to the electrodes. Currently, the patient receives sildenafil and optimal pharmacological treatment for heart failure. Right heart catheterization showed normal pulmonary vascular resistance. Due to the absence of organ damage (normal liver and kidney function, absence of enteropathy and protein loss syndrome, absence of pulmonary hypertension), as well as the impossibility of implantable cardioverter-defibrillator implantation in primary prevention of sudden cardiac death, the patient was qualified for heart transplantation and placed on the urgent transplant list.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 115–120

Key words: *hypoplastic right heart syndrome, Blalock-Taussig procedure, Glenn procedure, Fontan procedure*

WPROWADZENIE

Zespół niedorozwoju prawego serca (HRHS, *hypoplastic right heart syndrome*) pod postacią atrezji trójdzielnej z hipoplazją prawej komory jest rzadko występującą wrodzoną wadą serca należąca do typu serca jednokomorowego [1, 2]. Terminem „serce jednokomorowe” określa się wady serca, w których istnieje jedna prawidłowa komora, a druga jest nieobecna lub hipoplastyczna; tego typu wady nie kwalifikują się do naprawy dwukomorowej. Wspólną cechą różnych odmian HRHS jest zmniejszony przepływ płucny, który wymaga zabiegu chirurgicznego służącego stworzeniu warunków do rozwoju tętnic płucnych poprzez wykonanie tętniczego zespolenia systemowo-płucnego Blalocka–Tausig. W drugim etapie, tj. po kilku miesiącach od urodzenia, kiedy przepływ przez żyłę główną górną jest zwiększony oraz następują prawidłowy rozwój tętnic płucnych i obniżenie oporu płucnego, konieczne jest wytworzenie połączenia między żyłą główną górną a tętnicą płucną (zespolenie Glenna). Trzecim etapem jest operacja Fontana, która umożliwi przeżycie pacjenta, zapewnia mu odpowiednią jakość życia i otwiera drogę do ewentualnych dalszych interwencji przezsobnych lub chirurgicznych.

Zespół niedorozwoju prawego serca to rzadka wada serca — w badaniu przeprowadzonym przez Dimopoulos i wsp. [3] wykazano, że w populacji stanu Nowy Jork wynosi 1/60 tys. żywych urodzeń [3]. Ferencz i wsp. [4] na podstawie analizy chorych z *Baltimore–Washington Infant Study* odnotowali częstość występowania atrezji trójdzielnej na poziomie 0,039/ tys. żywych urodzeń [4]. Atrezja zastawki trójdzielnej występuje najczęściej pod postacią całkowitego braku tkanki zastawki przedsionkowo-komorowej. Prawidłowa zastawka mitralna łączy lewy przedsionek z lewą komorą. Następstwem tej wady jest hipoplazja prawej komory, ponieważ z zaburzeniami rozwoju zastawki trójdzielnej u płodu wiąże się niedorozwój części napływowej prawej komory. U chorych z tą wadą odtlenowana krew systemowa powracająca do prawego przedsionka przepływa do lewego przedsionka przez ubytek międzyprzedsionkowy. Krew żylna miesza się w lewym przedsionku z krwią napływającą z żył płucnych, w następstwie czego występuje sinica. Połączenie między krążeniem systemowym i krążeniem płucnym stanowi ubytek w przegrodzie międzykomorowej. Występujące

w przebiegu powyższej wady rozwojowej nieprawidłowe spływy krwi żyłnej, przeciek prawo-lewy, atrezja zastawki trójdzielnej, nieprawidłowe obciążenie ciśnieniowe łożyska płucnego i obecność tylko jednej komory systemowej wymagają natychmiastowej korekty kardiochirurgicznej w celu zapewnienia właściwej perfuzji narządowej i przeżycia pacjenta.

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono przypadek 19-letniej chorej z wrodzoną atrezią trójdzielną i hipoplazją prawej komory, po licznych rekonstrukcyjnych operacjach kardiochirurgicznych w dzieciństwie, którą przyjęto na oddział kardiologii z powodu istotnego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory systemowej (z 50% do 20%) i nasilających się od 2 lat objawów niewydolności serca.

U opisywanej chorej bezpośrednio po urodzeniu wykonano lewostronne zespolenie systemowo-płucne zmodyfikowaną metodą Blalocka-Taussig, łącząc lewą tętnicę podobojczykową z lewą tętnicą płucną za pomocą graftu naczyniowego. Celem tego zabiegu było tymczasowe zwiększenie przepływu płucnego i poprawa utlenowania narządów, co miało przygotować chorą do kolejnej operacji korekcyjnej lub paliatywnej.

Rok później, kiedy nastąpiły dalszy rozwój tętnic płucnych i obniżenie oporu płucnego, utworzono dwukierunkowe zespolenie Glenna polegające na połączeniu żyły głównej górnej z tętnicą płucną. Umożliwiło to ominięcie niefunkcjonalnego hipoplastycznego prawego serca i przekierowanie spływu krwi z żyły głównej górnej do prawej i lewej tętnicy płucnej. Interwencja ta pozwoliła na wczesne zmniejszenie obciążenia objętościowego komory i jej stopniową przebudowę po zabiegu.

W 8. roku życia pacjentki przeprowadzono operację Fontana w modyfikacji zewnątrzpredsionkowej. Z wykorzystaniem protezy naczyniowej wykonano zespolenie żyły głównej dolnej z prawą tętnicą płucną i fenestrację do prawego przedsionka. Ten typ modyfikacji klasycznej metody Fontana pozwala na zminimalizowanie oporów na drodze przepływu krwi z żył systemowych do płucnych, a dzięki wyeliminowaniu nacięcia ściany przedsionka istotnie obniża ryzyko przedsionkowych zaburzeń rytmu. Od zastosowania tunelowej łąty wewnątrzpredsionkowej odstąpiono ze względu na znaczne ryzyko zawę-

żenia drogi napływu z żył płucnych i nadmiernego obciążenia komory lewej stanowiącej jedyną funkcjonalną komorę (systemową) pacjentki. Ze względu na śródoperacyjny blok przedsionkowo-komorowy III stopnia implantowano dwie elektrody nasierdziejowe w lokalizacjach przedsionkowej i komorowej.

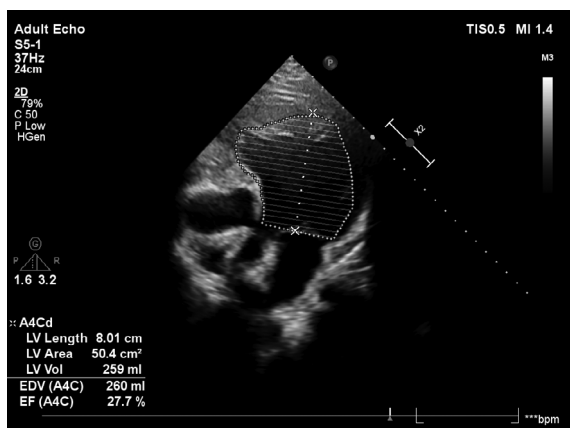
Po 9 latach od operacji Fontana stwierdzono postępujące zawężanie zewnątrzpredsionkowego tunelu fontanowskiego. W celu zabezpieczenia drożności światła tunelu przeznaczeniowo implantowano dwa stenty CP COVERED 45 mm i 39 mm za pomocą systemu Baloon in Baloon Catheter 18/39 mm. Jednocześnie zamknięto niefunkcjonalny pień tętnicy płucnej z użyciem systemu Amplatzer Vascular Plug II 20 mm.

Wykonane w trakcie obecnej hospitalizacji badanie echokardiograficzne potwierdziło ciężką dysfunkcję komory systemowej i jej znaczny przerost z cechami niescalenia mięśnia przy zachowanej prawidłowej funkcji zastawek aortalnej i mitralnej (ryc.1). Rozpoznanie to potwierdzono w tomografii komputerowej serca (ryc. 2–5). Cewnikowanie serca nie wykazało podwyższonych oporów w płucnym łożysku naczyniowym. Stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) wynosiło 1000 pg/ml, a maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym 18,1 ml/kg m.c./min. Zastosowano optymalne leczenie farmakologiczne niewydolności serca oraz sildenafil w dawce 75 mg/dobę. Obecnie u chorej nie stwierdza się dysfunkcji wielonarządowej związanej z przebytymi zabiegami chirurgicznymi i zaburzeniami perfuzji w przebiegu niewydolności serca. Mimo znacznie upośledzonej funkcji skurczowej komory systemowej odstąpiono od implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), zważywszy na brak prawej komory serca, a tym samym brak dostępu przezżylnego dla elektrod.

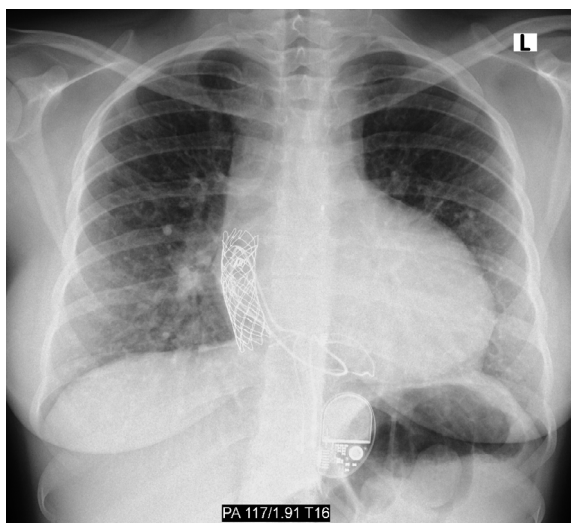
Ze względu na dotychczasowy przebieg choroby, a w szczególności prawidłową funkcję narządów, brak nadciśnienia płucnego, enteropatii oraz zespołu utraty białek, chorą zakwalifikowano do transplantacji serca i umieszczono na liście osób pilnie oczekujących na transplantację.

PODSUMOWANIE

Zespół niedorozwoju prawego serca pod postacią atrezji trójdzielnej z hipoplazją prawej komory wiąże

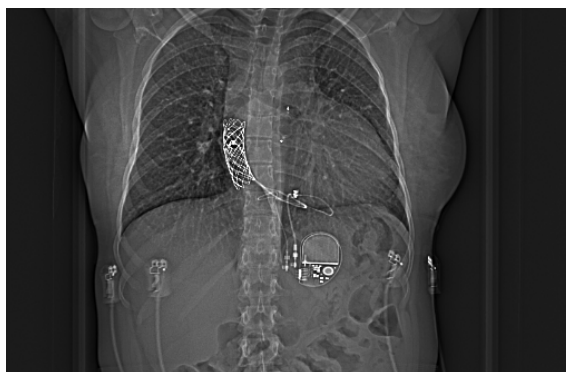


Rycina 1. Zaznaczona po prawej stronie komora systemowa, poniżej lewy przedsionek, zastawka aortalna oraz szcztkowe prawe serce po lewej stronie uwidocznione w badaniu echokardiograficznym

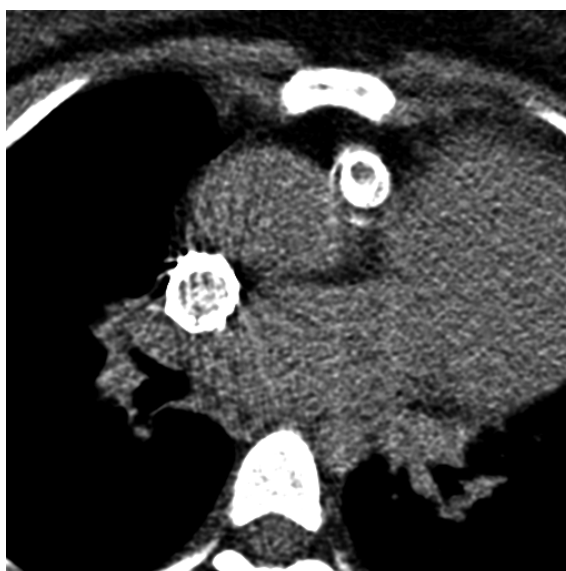


Rycina 2. Powiększona sylwetka serca, wzmożony rysunek naczyniowy płuc oraz stent i znaczniki okludera zobrazowane w badaniu radiologicznym klatki piersiowej (projekcja tylnoprzodna)

się z koniecznością przeprowadzenia wieloetapowego kardiochirurgicznego postępowania rekonstrukcyjnego ostatecznie kończącego się operacją Fontana. Współczynniki przeżycia u osób z HRHS po zabiegu Fontana są dobre i w obserwacji 5- i 10-letniej wynoszą odpowiednio 93% i 91% [5]. W grupie 58 pacjentów z atrezią trójdzielną po operacji Fontana hospitalizowanych w latach 1988–1997 w obserwacji 5- i 10-letniej stwierdzono podobne współczynniki przeżycia wynoszące średnio 95% [6]. Zastosowana u opisywanej chorej technika z wytworzeniem zewnątrzprzedsionkowego tunelu fontanowskiego cechuje się najlepszym



Rycina 3. Stent w tunelu fontanowskim, elektrody nasierdziowe oraz generator impulsów stimulatora serca w powłokach brzusznych widoczne na topskanie (skanie przygotowawczym tomografii komputerowej)



Rycina 4. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej w fazie natywnej (bez kontrastu) z ujęciem stentu w tunelu fontanowskim (przekrój poprzeczny) oraz okludera zamykającego pień płucny

całkowitym współczynnikiem przeżycia w obserwacji 10-, 20- i 30-letniej w porównaniu z pozostałymi modyfikacjami tego zabiegu i wynosi odpowiednio 97%, 62% i 62% [1, 2]. Dodatkowo istotną poprawę przeżycia uzyskuje się poprzez wykonanie fenestracji łączącej zewnątrzprzedsionkowy tunel fontanowski z jamą prawego przedsionka, którą również przeprowadzono u tej pacjentki. Istotny wpływ na zmniejszenie śmiertelności pooperacyjnej, w obserwacji zarówno krótko-, jak i długoterminowej, w przypadku HRHS ma wykonanie dwukierunkowego zespolenia Glena, które obciąża ciśnieniowo łożysko płucne, a tym



Rycina 5. Przekrój poprzeczny tomografii komputerowej po dożylnym podaniu środka kontrastowego z widocznym stentem w tunelu fontanowskim — zobrazowane zakontrastowana komora systemowa oraz lewy przedsionek i szczątkowe prawe serce

samym przygotowuje je do fizjologicznych wartości ciśnień krwi w krążeniu płucnym.

Do istotnych czynników wpływających korzystnie na rokowanie u opisywanej chorej należały: wyjściowe niskie średnie ciśnienie w tętnicach płucnych (12 mm Hg), niski opór płucny (2 j. Wooda), prawidłowa anatomia żył głównych, prawidłowa wielkość pierścienia płucnego i komory systemowej, prawidłowa morfologia i funkcja zastawki mitralnej oraz obecny przed zabiegiem własny rytm zatokowy. U chorej była konieczna implantacja sztucznego stymulatora serca, która jest jedną z najczęstszych interwencji po operacji Fontana (dotyczy ok. 26% chorych). Mimo istotnego obniżenia frakcji wyrzutowej komory systemowej ze względów technicznych nie implantowano u tej chorej ICD w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Należy podkreślić, że implantacja ICD jest możliwa do przeprowadzenia jedynie u 2% chorych poddawanych operacji Fontana [7].

Niewydolność serca po operacji Fontana to powikłanie wymagające rozważenia transplantacji serca, jednak ze względu na złożoność i różne warianty wady ostateczna decyzja powinna być podejmowana indywidualnie u każdego pacjenta.

Opisywana pacjentka po wykonaniu wielu zabiegów kardiologicznych, których ukoronowaniem była operacja Fontana, dotychczas funkcjonowała

dobrze i nie wymagała interwencji poza implantacją stentów do zwężonego tunelu fontanowskiego. Nie obserwowano u niej stosunkowo częstych po operacji Fontana powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych ze zwolnionym przepływem żylnym, niską pojemnością minutową serca, zaburzeniami białkowymi (wzrost aktywności czynnika von Willebrandta, niedobór białka C, spadek stężenia antytrombiny III) i arytmiami nadkomorowymi. Należy pamiętać, że na ogół w ciągu 5 lat po operacji Fontana u około 20% chorych stwierdza się skrzepliny w prawym przedsionku — dlatego wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe. U analizowanej chorej nie stwierdzono również występującej u około 25% chorych w okresie kilku lat po operacji Fontana enteropatii wysiękowej, której przyczyna pozostaje nie do końca wyjaśniona. Wiadomo, że sprzyja jej wysokie ciśnienie żyłne, prowadzące do zaburzeń odpływu chłonki, zastoju żylnego w jelitach oraz do występowania limfangiostazji. Następstwem tych zaburzeń jest zwiększona produkcja chłonki, a także przedostawanie się białka, limfocytów i immunoglobulin do przewodu pokarmowego.

Wiadomo, że z upływem czasu po operacji Fontana pojawia się wiele problemów wymagających drobiazgowej i systematycznej oceny oraz indywidualizacji terapii. Opisywana pacjentka znajduje się obecnie na etapie, w którym jedynym wyjściem jest kwalifikacja do transplantacji serca. Obecnie u chorej funkcja wątroby i nerek pozostaje prawidłowa, nie stwierdza się również enteropatii ani zespołu utraty białek. Mimo upośledzonej funkcji skurczowej komory systemowej i złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca nie ma możliwości implantacji ICD w celu prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego. Wszystko wskazuje na to, że transplantacja będzie najbardziej akceptowalną opcją u tej chorej, trzeba jednak pamiętać, że powinna być przeprowadzona w trybie pilnym, zanim dojdzie do dalszej progresji niewydolności serca i zaburzeń perfuzji narządów.

Należy podkreślić, że z procedurą transplantacji u chorych po operacji Fontana wiążą się pewne utrudnienia. Liczne uprzednie zabiegi rekonstrukcyjne w obrębie tętnic płucnych wymuszają konieczność pobrania serca do transplantacji wraz z prawą i lewą tętnicą płucną, co uniemożliwia późniejsze pobranie płuc dawcy. Należy również zaznaczyć, że przeprowadzone zabiegi operacyjne w obrębie

klatki piersiowej powodują liczne zrosty i diametralnie zmieniają wyjściową topografię anatomiczną, co sprawia, że transplantację powinien przeprowadzić doświadczony zespół kardiochirurgów dziecięcych. Ryzyko odrzucenia przeszczepionego serca u chorych po operacji Fontana jest 2-krotnie wyższe niż u osób z kardiomiopatią idiopatyczną, co w dużym stopniu wiąże się z licznymi przetoczeniami krwi związanymi z szeregiem paliatywnych zabiegów kardiochirurgicznych. Mimo to wykonanie transplantacji serca u chorych z postępującą dysfunkcją serca fontanowskiego stanowi jedyną metodę przedłużenia życia. Punktem wyjścia podczas kwalifikacji do poszczególnych zabiegów paliatywnych u chorych z różnymi postaciami serca jednokomorowego są dane wskazujące, że roczne przeżycie osób z atrezią trójdzielną bez operacji paliatywnych wynosi około 10%. U osób po zabiegu dwukierunkowego zespolenia Glenna bez operacji Fontana przeżycie w okresie 20 lat wynosi około 50% [1, 2]. Natomiast odsetek chorych, którzy przeżyli po operacji Fontana, jest znacznie większy, ale różni się u poszczególnych osób zależnie od liczby operacji paliatywnych i wieku, w którym przeprowadzono zabieg. Pięć lat przeżywa 75–90% operowanych, 10 lat — około 77%, a 15 lat — około 60% chorych [1, 2]. Należy zaznaczyć, że transplantacja serca u chorych po operacji Fontana istotnie przedłuża im życie i poprawia jego jakość. Współczynnik przeżycia chorych po operacji Fontana poddanych transplantacji serca w obserwacji rocznej i 5-letniej wynosi odpowiednio 85% i 71%. Warto podkreślić, że współczynnik ten w obserwacji rocznej w ostatnich latach wyraźnie się

zwiększył (uprzednio w obserwacji 5-letniej wynosił 63–77%) [7]. Biorąc pod uwagę powyższe wskaźniki rokownicze, wydaje się, że u opisywanej pacjentki transplantacja serca jest opcją mogącą istotnie poprawić jakość jej życia oraz je wydłużyć przy akceptowalnym ryzyku operacyjnym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE


Brak.

PIŚMIENICTWO

1. Lubiszewska B, Różański J. Wady drogi odpływu prawej komory. In: Hryniewiecki T, Gąsior Z, Rużyłto W. ed. Wady serca. Medical Tribune Polska, Warszawa 2013: 539–562.
2. Brzezińska-Rajsyz G, Koleśnik A. Wady wrodzone serca leczone w okresie dzieciństwa — przegląd. In: Hryniewiecki T, Gąsior Z, Rużyłto W. ed. Wady serca. Medical Tribune Polska, Warszawa 2013: 234–240.
3. Dimopoulos A, Sicko RJ, Kay DM, et al. Rare copy number variants in a population-based investigation of hypoplastic right heart syndrome. *Birth Defects Res.* 2017; 109(1): 8–15, doi: [10.1002/bdra.23586](https://doi.org/10.1002/bdra.23586), indexed in Pubmed: 28009100.
4. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol.* 1985; 121(1): 31–36, doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a113979](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113979), indexed in Pubmed: 3964990.
5. Pundi KN, Johnson J, Dearani J, et al. 40-year follow-up after the fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(15): 1700–1710, doi: [10.1016/j.jacc.2015.07.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.065).
6. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(3): 933–939, doi: [10.1016/s0735-1097\(00\)01164-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01164-5), indexed in Pubmed: 11693773.
7. Kirklin JK, Pearce FB, Dabal RJ, et al. Challenges of cardiac transplantation following the Fontan procedure. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017; 8(4): 480–486, doi: [10.1177/2150135117714460](https://doi.org/10.1177/2150135117714460), indexed in Pubmed: 28696868.

Neutropenia spowodowana klopidogrelem u 80-letniego pacjenta, po wykonanej przezskórnej plastyce naczyń wieńcowych, z przewlekłą chorobą nerek — opis przypadku i przegląd literatury

Clopidogrel-induced neutropenia in an 80-year-old patient with chronic kidney disease who underwent percutaneous coronary intervention: a case report and literature review

Yannan Pan^{1†}, Bing Liu^{2†}, Junmeng Liu², Wei Zhuang³, Qing He^{2*}, Ming Lan^{2*} 

¹School of Medicine, Peking University Health Science Center, Beijing, China

²Department of Cardiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing, China

³Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Artykuł jest tłumaczeniem pracy przedrukowanej z: *BMC Cardiovascular Disorders* 2022; 22: 40, DOI: 10.1186/s12872-022-02490-3

Należy cytować wersję pierwotną

Tłumaczenie: dr n. med. Anna Szyndler

Opublikowano na podstawie licencji CC-BY pozwalającej na kopiowanie, przedstawianie, rozprowadzanie i wykonywanie utworu objętego prawem autorskim oraz opracowywanie na jego podstawie utworów zależnych pod warunkiem, że zostanie przywołane nazwisko autora pierwowzoru.

STRESZCZENIE

Wstęp: Klopidogrel jest szeroko stosowanym lekiem przeciwplatekciowym o mechanizmie działania jako inhibitor wiązania difosforanu adenozyliny z jego receptorem płytkowym. Neutropenia to rzadkie, ale poważne działanie niepożądane klopidogrelu. Nie wiadomo, czy to działanie niepożądane ma związek z zaburzeniami czynności nerek.

Opis przypadku: U 80-letniego mężczyzny z przewlekłą chorobą nerek rozpoznano zawał serca bez uniesienia odcinka ST i wykonano przezskórną plastykę wieńcową. W trakcie hospitalizacji u pacjenta rozpoznano nefropatię pokontrastową, którą leczono objawowo, z następczym powrotem do wyjściowego stężenia kreatyniny. Dwa tygodnie po wypisaniu pacjent zgłosił się na oddział ratunkowy z gorączką i dreszczami. W morfologii krwi obwodowej

stwierdzono leukopenię ($0,84 \times 10^3/\text{mm}^3$) i ciężką neutropenię ($0,13 \times 10^3/\text{mm}^3$). Z posiewów krwi wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa*. Natychmiast odstawiono klopidogrel i zmieniono na tikagrelor. Pacjentowi podano imipenem i czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów. Po 4 dniach leczenia liczba leukocytów i bezwzględna liczba neutrofilów mieściły się w zakresie referencyjnym. Pacjenta wypisano po 10-dniowej hospitalizacji, z prawidłową morfologią podczas dalszej obserwacji.

Wnioski: Klopidogrel był najbardziej prawdopodobną pierwotną przyczyną neutropenii w opisywanym przypadku. Częstość występowania neutropenii w czasie stosowania klopidogrelu jest niska, a dokładny mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony. W pracy przedstawiono propozycję postępowania w neutropenii związanej z klopidogrelem i podsumowano wszystkie 5 przypadków opisywanej neutropenii wywołanej klopidogrelem w pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 121–129

Słowa kluczowe: klopidogrel, neutropenia, przewlekła choroba nerek, PCI

Dotyczy pierwowzoru

*Korespondencja: heqingli2001@yahoo.com; doctorlanming@sina.com

†Yannan Pan i Bing Liu równorzędnie przyczynili się do tego dzieła jako autorzy.

© The Author(s) 2022

Otrzymano: 16 czerwca 2021 r. Zaakceptowano: 3 lutego 2022 r.

Opublikowano online: 11 lutego 2022 r.

Springer Nature pozostaje neutralny w odniesieniu do roszczeń prawnych w sprawie publikacji i powiązań instytucjonalnych

ABSTRACT

Background: Clopidogrel is a widely-used antiplatelet and acts as an adenosine diphosphate receptor inhibitor. Neutropenia is a rare but serious adverse effect of clopidogrel. It is unknown whether this adverse effect has any association with impaired kidney function.

Case presentation: An 80-year-old male with chronic kidney disease was diagnosed with non-ST elevation myocardial infarction and underwent percutaneous coronary intervention. During hospitalization, the patient was diagnosed with contrast-induced nephropathy, treated symptomatically, and discharged with a back-to-baseline creatinine level. Two weeks later, the patient presented to the emergency department with fever and chills. Complete blood count showed leukopenia ($0.84 \times 10^3/\text{mm}^3$) and severe neutropenia ($0.13 \times 10^3/\text{mm}^3$). Blood cultures were positive for *Pseudomonas aeruginosa*. Clopidogrel was stopped immediately and switched into ticagrelor. Imipenem and granulocyte colony-stimulating factor were administered to the patient. The patient's white blood cell and absolute neutrophil count were within the normal range after four days of treatment. The patient was discharged after a 10-day hospitalization, and his complete blood counts were normal during further follow-ups.

Conclusions: Clopidogrel was the most likely primary cause of neutropenia in our case. The incidence of clopidogrel-induced neutropenia is low and the exact mechanism is not fully explained. We provide suggestions on the management of clopidogrel-associated neutropenia, and summarize all five cases of clopidogrel-induced neutropenia in patients with impaired kidney function.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 121–129

Key words: clopidogrel, neutropenia, CKD, PCI

WSTĘP

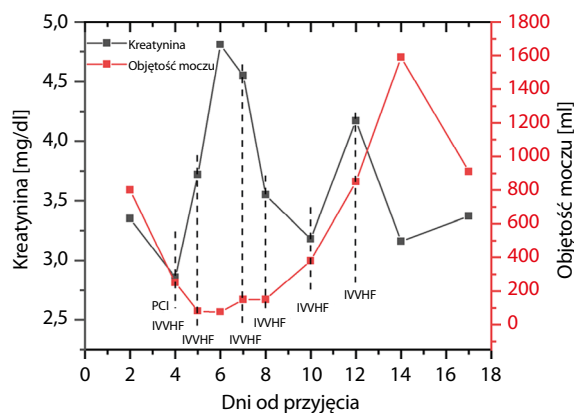
Klopidogrel często stosuje się jako element schematu podwójnej terapii przeciwplateletowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym lub poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). Jest on lekiem przeciwplateletowym, który hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP,

adenosine diphosphate) z receptorem płytkowym P2Y₁₂ [1]. Klopidogrel wykazuje potencjał powodowania hematologicznych działań niepożądanych, a neutropenia jest rzadkim, ale poważnym przykładem takiego działania, z obserwowaną częstością 0,10% w badaniu CAPRIE (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) [2]. Opisano przypadek neutropenii indukowanej klopidogrelem u pacjenta z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) poddanego PCI i podsumowano wszystkie 5 opisanych przypadków neutropenii wywołanej przez klopidogrel u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

OPIS PRZYPADKU

Trzy tygodnie przed hospitalizacją 80-letni mężczyzna skarżył się na nawracający ból w klatce piersiowej. W czasie pobytu w szpitalu rozpoznano u niego zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*). W wywiadzie u pacjenta stwierdzano nadciśnienie tętnicze (leczone amlodipiną i ramipilem), cukrzycę typu 2 (leczoną głarginą, insuliną aspart i woglibozą [inhibitor glikozydaz jelita cienkiego]) oraz 2-letni wywiad CKD (stadium 4.). Ze względu na obawę pogorszenia funkcji nerek przed przeniesieniem do szpitala autorów chory początkowo był leczony farmakologicznie — otrzymywał kwas acetylosalicylowy (100 mg/d.), klopidogrel (75 mg/d.) i monoazotan izosorbidu (20 mg/d.) przez 3 tygodnie przed przyjęciem.

Przy przyjęciu nie stwierdzono odchyłań w badaniach laboratoryjnych; w morfologii stężenie hemoglobiny wynosiło 12,3 g/dl, liczba leukocytów — $7,85 \times 10^3/\text{mm}^3$, liczba neutrofilów — $5,13 \times 10^3/\text{mm}^3$, a płytek krwi — $183 \times 10^3/\text{mm}^3$. Wyjściowe stężenie kreatyniny wynosiło 3,35 mg/dl, natomiast szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej — (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) 16,42 ml/min/1,73 m². Przed planowaną PCI podano dawkę nasycającą klopidogrelu (300 mg) i 300 mg kwasu acetylosalicylowego. W trakcie zabiegu umieszczono dwa stenty w gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej oraz kolejne dwa w prawej tętnicy wieńcowej. Pacjent otrzymał dawkę podtrzymującą klopidogrelu 75 mg/dobę i 100 mg kwasu acetylosalicylowego po zabiegu. Biorąc pod uwagę niski wskaźnik filtracji kłębuszkowej, dożylnie podano pacjentowi izotoniczny roztwór soli fizjologicznej odpowiednio



Rycina 1. Okotoprocuduralne zmiany funkcji nerek; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; IVVHF (*intermittent venovenous hemofiltration*) — przerywana hemofiltracja żylna-żylna

24 h przed i po zabiegu, a dawka środka kontrastowego do PCI wynosiła 150 ml. W kolejnych dniach, ze względu na małą ilość wydalanego moczu i wzrost stężenia kreatyniny (z 3,35 do 4,81 mg/dl), pacjenta poddano, w sumie 6-krotnie, przerywanej hemofiltracji żylna-żylna (IVVHF, *intermittent venovenous hemofiltration*) (ryc. 1). Stężenie hemoglobiny obniżyło się z 12,3 do 6,5 g/dl, co było najprawdopodobniej spowodowane przyczynami nerkowymi i utratą krwi podczas IVVHF; z tego powodu choremu podano 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych. Jednocześnie w tym czasie stężenia leukocytów i neutrofilów pozostawały w zakresie wartości prawidłowych. Dziesiątego dnia po zabiegu PCI wydalanie moczu zwiększyło się do 1590 ml, a stężenie kreatyniny obniżyło się do 3,16 mg/dl (ryc. 1) — w tym momencie zaprzestano zabiegów hemofiltracji. Następnie pacjenta wypisano z wyjściowym stężeniem kreatyniny równym 3,37 mg/dl i prawidłową liczbą leukocytów wynoszącą $7,5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Lista leków przy wypisaniu zawierała: klopidogrel (75 mg/d.), kwas acetylosalicylowy (100 mg/d.), monoazotan izosorbidu (30 mg/d.), atorwastatynę (20 mg d.), karwedilol (6,25 mg 2 ×/d.), furosemid (20 mg/d.) i erytropoetynę (10 000 j.m. 3 ×/tydz. podskórnie).

Pięćdziesiątego pierwszego dnia terapii klopidogrelem pacjent zgłosił się na wizytę kontrolną, nie donosząc o żadnych objawach oprócz braku apetytu; w badaniach laboratoryjnych stężenie leukocytów wynosiło $2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, a neutrofilów — $1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$. Pacjenta poinstruowano o konieczności

zgłoszenia się do szpitala w celu wykonania badań kontrolnych morfologii krwi. W 55. dniu leczenia klopidogrelem samodzielnie zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy, skarżąc się na gorączkę do 39°C i dreszcze. W czasie badania był podsypiający, lecz udawało się go wybudzić. W badaniu przedmiotowym stwierdzono tętno 110/min, częstość oddechów 22/min, ciśnienie tętnicze 99/58 mm Hg oraz saturację krwi tlenem (O_2) 100%. W pełnej morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukopenię ($0,84 \times 10^3/\text{mm}^3$) i ciężką neutropenię ($0,13 \times 10^3/\text{mm}^3$). Ponieważ gorączka neutropeniczna jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, priorytetami autorów były wstępna ocena i szybkie leczenie gorączki neutropenicznej. Podano dożylnie roztwór soli fizjologicznej oraz suplementowano tlen. Dwukrotnie pobrano posiewy krwi, przed podaniem dożylną empiryczną antybiotykoterapii szerokospektralnej (imipenem/cylastatyna). Podano również podskórnie czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) ze względu na krytyczny stan pacjenta. Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia polekowej neutropenii, odstawiono klopidogrel i zastąpiono go tikagrelorem (2 razy/d. po 90 mg). Dalsze badania krwi ujawniły prawidłowe stężenia elektrolitów i enzymów wątrobowych, stężenie kreatyniny 3,96 mg/dl i podwyższone do 18 ng/dl stężenie białka C-reaktywnego. Wykonano dodatkowe badania laboratoryjne i obrazowe w celu identyfikacji potencjalnego patogenu i źródła infekcji. Wykonane posiewy krwi wykazały obecność *Pseudomonas aeruginosa*, a w wykonanym antybiogramie potwierdzono wrażliwość na imipenem. Wykluczono najczęstsze infekcje wirusowe (wirusem cytomegalii [CMV, *cytomegalovirus*], wirusem Epsteina-Bárr [EBV, *Epstein-Bárr virus*], grypą, ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV, *human immunodeficiency virus*], wirusowym zapaleniem wątroby). Nie zidentyfikowano potencjalnych źródeł zakażenia, tj. pacjent nie miał założonych na stałe cewników, nie stwierdzano uszkodzeń skóry, nieprawidłowości w zakresie gardła i jamy ustnej, jak również okolicy okołoodbytniczej, pacjent nie skarżył się na bóle brzucha ani biegunkę. W moczu nie ujawniono cech infekcji. W osłuchiowaniu płuc stwierdzono trzeszczenia, a zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz tomografia komputerowa wykazały obraz mętnej szyby w prawym dolnym płacie.

Uznano zatem, że głównym źródłem zakażenia była infekcja płuc, która spowodowała posocznicę.

Przeprowadzono pełną diagnostykę różnicową potencjalnych przyczyn neutropenii. Dalsze wykonane badania laboratoryjne, w tym pomiar stężeń witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, oznaczenie miana autoprzeciwciał, rozmaz krwi obwodowej oraz ultrasonografia (USG) jamy brzusznej (w celu wykluczenia splenomegalii), nie wykazywały odchyłań od normy. Wśród częstych przyczyn neutropenii u osób starszych wymienia się zakażenia, stosowane leki, niedobory żywieniowe, hematologiczne choroby rozrostowe oraz choroby autoimmunologiczne [3]. U opisywanego pacjenta wykluczono niedobory żywieniowe ze względu na prawidłowe stężenia kwasu foliowego oraz witaminy B₁₂. Choroby autoimmunologiczne uznano za mało prawdopodobne z powodu ujemnego wyniku oznaczenia miana autoprzeciwciał. Zaburzenia hematologiczne wykluczono, zważywszy na szybką odpowiedź pacjenta na zastosowane leczenie oraz prawidłowy rozmaz krwi obwodowej, a także niepowiększoną śledzionę w badaniu USG, co wykluczyło hipersplenizm. W wykonanych badaniach przesiewowych nie potwierdzono infekcji wirusowej (CMV, EBV, grypa, HIV, wirusowe zapalenie wątroby), natomiast posiewy krwi wykazały obecność *Pseudomonas* jako potencjalnej przyczyny neutropenii. Z drugiej strony alternatywną przyczyną była potencjalnie neutropenia spowodowana lekami. Spośród wszystkich stosowanych przez pacjenta leków klopidogrel, kwas acetylisalicylowy i furosemid mogą powodować neutropenię. Jednakowoż klopidogrel był jedynym lekiem stosowanym po raz pierwszy w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed zachorowaniem, co zmniejszało prawdopodobieństwo innych leków jako potencjalnych przyczyn neutropenii. Rozważając dwie z powyższych prawdopodobnych przyczyn, 51. dnia terapii klopidogrelem, w chwili rozpoznania neutropenii u pacjenta, nie stwierdzano gorączki, dreszczy czy innych cech infekcji. Dlatego też bardziej prawdopodobne wydawało się, że neutropenia pojawiła się przed rozwojem posocznicy niż odwrotna sekwencja zdarzeń. Co więcej, zgodnie z wynikami jednośrodkowego badania kohortowego, 34% pacjentów z agranulocytozą wywołaną przez leki pierwotnie zgłaszało się do lekarza z powodu objawów sepsy [4], a odsetek ten zwiększał się do 64% w grupie osób starszych

[5], wskazując, że posocznica nie jest rzadkim zjawiskiem wśród pacjentów z neutropenią polekową. W skali Naranjo prawdopodobieństwa niepożądanego reakcji na lek (ADR, *adverse drug reaction*) pacjent uzyskał wynik 5, co potwierdziło prawdopodobny związek klopidogrelu z obserwowanym zdarzeniem [6]. To postawiło klopidogrel na czele listy najbardziej prawdopodobnych przyczyn neutropenii u opisywanego pacjenta, a wystąpienie posocznicy związane z niewystarczającą rezerwą szpikową mogło w konsekwencji nasilić progresję neutropenii.

W czasie hospitalizacji autorzy kontynuowali monitorowanie parametrów życiowych, morfologii krwi obwodowej, wykładników zapalenia oraz markerów sercowych (tab. 1). Zmiany liczby leukocytów i całkowitej liczby neutrofilów przedstawiono na rycinie 2. Po 4 dniach podaży G-CSF oraz imipenemu/cylastatyny pacjent był w stabilnym stanie klinicznym z prawidłową temperaturą ciała i liczbą leukocytów, a całkowita liczba neutrofilów wzrosła do $3,53 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Dlatego też odstawiono G-CSF oraz preparat imipenemu/cylastatyny, zmieniając go na formę dostępną moksyflokscyny, którą stosowano przez kolejne 4 dni. Do tego momentu stan pacjenta, temperatura ciała, liczba neutrofilów oraz parametry zapalne pozostawały w normie. Pacjenta wypisano ze szpitala po 10 dniach hospitalizacji, z pouczeniem o konieczności okresowego monitorowania morfologii krwi obwodowej. Pacjent zgłosił się na wizyty kontrolne po 23 i 68 dniach, nadal przyjmując tikagrelor, a jego parametry morfologii krwi obwodowej pozostawały prawidłowe. Nie zgłaszał działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem tikagreloru.

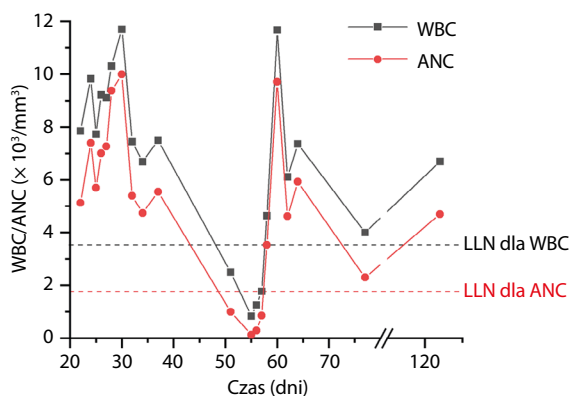
DYSKUSJA I PODSUMOWANIE

Podwójna terapia przeciwplatekowa składa się z połączenia kwasu acetylosalicylowego z klopidogrelem. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) sugeruje się stosowanie DAPT u pacjentów z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego lub poddawanych PCI [7]. Klopidogrel może powodować objawy hematologicznych działań niepożądanych, spośród których najczęściej krwawienia. Inne hematologiczne działania niepożądane obejmują: neutropenię, małopłytkowość, pancytopenię, zakrzepową plamicę małopłytkową i zespół hemolityczno-mocznicowy [8]. Według wyników badań CAPRIE

Tabela 1. Seryjna analiza morfologii krwi obwodowej, temperatury ciała, markerów zapalenia oraz markerów sercowych

| Dni stosowania klopidogrelu | Postępowanie | T (°C) | WBC ($\times 10^3$ / mm^3) | ANC ($\times 10^3$ / mm^3) | Hb [g/dl] | PLT ($\times 10^3$ / mm^3) | CRP [mg/dl] | hsTnI [ng/dl] | BNP [pg/ml] |
|-----------------------------|---|------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------|---------------------------------------|-------------|---------------|-------------|
| 37 | | 36,8 | 7,50 | 5,55 | 9,9 | 164 | – | – | 1030,11 |
| 51 | | Prawidłowa | 2,5 | 1,0 | 13,4 | 137 | – | – | – |
| 55 | Odstawiono klopidogrel, włączono tikagrelor, G-CSF, oraz imipenem/cilastatynę <i>i.v.</i> | 39,0 | 0,84 | 0,13 | 9,0 | 137 | 18,4 | 0,14 | 1130,69 |
| 56 | | – | 1,26 | 0,29 | 8,6 | 111 | – | 0,11 | 295,4 |
| 57 | | 36,5 | 1,77 | 0,86 | 8,5 | 124 | – | – | – |
| 58 | Odstawiono G-CSF oraz imipenem/cilastatynę, włączono doustnie moksycykloksycynę | 36,5 | 4,64 | 3,53 | 9,0 | 133 | 8,4 | – | – |
| 60 | | 36,3 | 11,68 | 9,71 | 9,6 | 189 | 3,4 | 0,06 | 759,22 |
| 62 | Odstawiono moksycykloksycynę | 36,4 | 6,11 | 4,62 | 10,6 | 207 | – | 0,05 | 961,55 |
| 64 | Wypisano ze szpitala | 36,2 | 7,36 | 5,93 | 10,4 | 233 | – | – | – |
| 77 | Wizyta kontrolna | Prawidłowa | 4,0 | 2,3 | 12,2 | 165 | – | – | – |
| 122 | Wizyta kontrolna | Prawidłowa | 6,7 | 4,7 | 13,5 | 137 | – | – | – |

T — temperatura ciała; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych; ANC (*absolute neutrophil count*) — całkowita liczba neutrofilów; Hb (*hemoglobin*) — stężenie hemoglobiny; PLT (*platelets*) — liczba płytek krwi; CRP (*C-reactive protein*) — stężenie białka C-reaktywnego; hsTnI (*high-sensitivity troponin I*) — stężenie troponiny I o wysokiej czułości; BNP (*B-type natriuretic peptide*) — stężenie czynnika natriuretycznego typu B; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie



Rycina 2. Zmiany liczby krwinek białych (WBC, *white blood cells*) i bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) po zastosowaniu klopidogrelu. Klopidogrel stosowano od 1. do 55. dnia. Tikagrelor stosowano od 56. dnia. Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów stosowano od 55. do 58. dnia; LLN (*lower limits of normal*) — dolna granica normy

[2] i CURE (*Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) [9] częstość występowania neutropenii u pacjentów leczonych klopidogrelem jest niska. W badaniu CAPRIE obserwowana częstość występowania neutropenii po klopidogrelem wynosiła 0,10%, a częstość ciężkiej neutropenii ($< 450/\text{mm}^3$) —

0,05%. W badaniach CURE spośród 6259 pacjentów przyjmujących klopidogrel zgłoszono 8 pacjentów z neutropenią, a szacowana częstość występowania neutropenii wynosiła 0,12%. Neutropenia jest rzadkim działaniem niepożądanym; częstość jej występowania może być jednak niedoszacowana. Do wiarygodnej oceny częstości występowania tego powikłania konieczne są dalsze duże, wielośrodkowe badania kliniczne [8].

Dokładnego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej klopidogrelem do końca nie wyjaśniono. Dotychczasowe wyniki badań biopsji szpiku wykazały, że klopidogrel może powodować neutropenię poprzez hamowanie wzrostu kolonii mieloidalnych [10]. Wyniki innych badań sugerowały dwa możliwe mechanizmy, w tym skumulowaną toksyczność i reakcję idiosynkrazji [11]. Przeprowadzono więcej badań na temat możliwych mechanizmów neutropenii wywołanej tiklopidyną. Tiklopidyna i klopidogrel są, odpowiednio, tienopirydynami pierwszej i drugiej generacji. Mają podobną strukturę, ale tiklopidyna znacznie częściej powoduje neutropenię (2,1%) [12]. Tiklopidyna i klopidogrel mogą zatem prowokować neutropenię na drodze

podobnych mechanizmów. Ono i wsp. [13] zasugerowali, że tiklopidyna wykazuje bezpośredni i zależny od dawki wpływ hamujący na jednostkę tworzącą kolonię w hodowli (CFU-C, *colony-forming unit in culture*). Może to być spowodowane przez lokalne zwiększenie stężenia prostaglandyny E1 produkowanej przez tiklopidynę lub wynikać z mechanizmu immunologicznego [14]. Maseneni i wsp. [15] wykazali, że metabolity tienopirydyn utworzone przez mieloperoksydazę prowadziły do toksyczności wobec neutrofilów. Powstające metabolity powodowały akumulację reaktywnych cząsteczek tlenu i apoptozę komórek.

W pracy Wu i wsp. [10] służącej podsumowaniu 12 przypadków neutropenii po kłopidogrelu w latach 2000–2014 średnia wieku pacjentów, u których wystąpiła neutropenia związana z kłopidogrelem, wynosiła 65 lat. Neutropenię wykrywano po stosowaniu kłopidogrelu średnio przez 22 dni (w zakresie od 7 do 48 dni), a mediana liczby neutrofilów w momencie rozpoznania wynosiła $479/\text{mm}^3$ (w zakresie od 0 do $1600/\text{mm}^3$). Czas rekonwalescencji wynosił 4 dni u osób leczonych G-CSF, natomiast okres rekonwalescencji u pacjentów nieleczonych G-CSF wynosił 6 dni. W opisywanym przypadku neutropenię stwierdzono w 51. dobie leczenia kłopidogrelem przy liczbie neutrofilów $1000/\text{mm}^3$, a najniższe stężenie neutrofilów wynosiło $130/\text{mm}^3$. Kłopidogrel zastąpiono tikagrelorem oraz, w celu leczenia posocznicy, stosowano szerokospektralną antybiotykoterapię empiryczną. Znane są czynniki związane ze złym rokowaniem pacjentów z neutropenią polekową, w tym wiek przekraczający 65 lat, istniejące wcześniej choroby współistniejące (zwłaszcza niewydolność nerek), posocznica i bezwzględna liczba neutrofilów mniejsza niż $100/\text{mm}^3$ [16–18]. Ze względu na współistnienie licznych czynników niekorzystnych rokowniczo u opisywanego pacjenta autorzy zastosowali leczenie G-CSF. W ciągu 4 dni obserwowali u niego wzrost liczby neutrofilów. Mimo że neutropenia jest rzadkim działaniem niepożądanym kłopidogrelu, to zawsze należy brać pod uwagę takie ryzyko i w czasie wizyt kontrolnych pacjentów kontrolować morfologię krwi obwodowej. Podsumowując opisywane przypadki, objawy powikłań hematologicznych obejmują spektrum od normalnego samopoczucia i braku dolegliwości, przez umiarkowane zmęczenie, do ciężkiej gorączki neutropenicznej. W postępowaniu

należy odstawić podawany kłopidogrel i rozważyć zastosowanie G-CSF u pacjentów obciążonych złyymi czynnikami rokowniczymi w celu przyspieszenia powrotu do zdrowia. Niezwykle ważne jest również zapobieganie wtórnym infekcjom i szybkie, skuteczne leczenie posocznicy. W przypadku stwierdzenia neutropenii z towarzyszącą gorączką należy jak najszybciej ustalić prawdopodobny patogen i źródło infekcji, a także ocenić morfologię, wykładniki stanu zapalnego oraz temperaturę ciała w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych i ustalenia czasu leczenia.

Dane literaturowe sugerują możliwość stosowania innych leków przeciwplatekcyjnych w przypadku wystąpienia neutropenii związanej z kłopidogrelem, w tym prasugrelu, cilostazolu oraz tikogreloru [19–21]. Prasugrel należy do tienopirydynowych leków przeciwplatekcyjnych i ma podobną strukturę pierścieniową jak kłopidogrel i tyklopidyna [19]. W badaniu TRITON-TIMI 38 częstość występowania neutropenii była mniejsza niż 0,1% w grupie otrzymującej prasugrel, natomiast w grupie przyjmującej kłopidogrel wynosiła 0,2% [22]. Z drugiej strony tikagrelor jest nietienopirydynowym lekiem przeciwplatekowym, a cilostazol — selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy III. Ich strukturalne różnice budowy w porównaniu z kłopidogrelem mogą potwierdzać zasadność ich stosowania w neutropenii związanej z kłopidogrelem. W opisywanym przypadku autorzy wybrali tikagrelor ze względu na brak doniesień o neutropenii związanej ze stosowaniem tego leku. Stężenie leukocytów oraz bezwzględna liczba neutrofilów u opisywanego pacjenta pozostawały w normie po zmianie leku na tikagrelor. Obecnie jednak nie istnieje konsensus dotyczący wyższości któregoś z leków w postępowaniu w przypadku wystąpienia neutropenii wywołanej kłopidogrelem i potrzebne są dalsze badania.

To, co czyni opisywanego pacjenta wyjątkowym, to współistnienie CKD (4. stadium) i nefropatii kontrastowej. W dostępnych w bazie *PubMed* opisach przypadków neutropenii związanej z kłopidogrelem autorzy znaleźli w sumie 4 przypadki pacjentów cierpiących na CKD. W poniższej tabeli (tab. 2) podsumowano 4 przypadki oraz dane opisywanego pacjenta. Średni czas wystąpienia neutropenii u pacjentów z CKD wynosił 36 dni. Kłopidogrel jest metabolizowany w wątrobie do postaci aktywnych metabolitów,

Tabela 2. Podsumowanie opisów przypadków neutropenii wywołanej przez klopidogrel u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

| | Wiek (lata) | Płeć | Dawka klopidogrelu | eGFR [ml/min/1,73 m ²] | Początek (dzień) | Powrót do zdrowia (dni) | WBC wyjściowo (/mm ³) | ANC wyjściowo (/mm ³) |
|----------------------|-------------|------|--------------------|------------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Chemnitz i wsp. [25] | 35 | F | 75 mg | 45 | 28 | Zgon | 2000 | N/A |
| Akcaj i wsp [26] | 33 | M | 75 mg | 8,10 | 21 | 5 | 1500 | 525 |
| Suh i wsp. [24] | 40 | F | LD: 300 mg; 75 mg | N/A | 48 | 5 | 2100 | 378 |
| Wu i wsp. [10] | 71 | F | 75 mg | N/A | 32 | 4 | 250 | 0 |
| Opis przypadku | 80 | M | LD: 300 mg; 75 mg | 16,42 | 51 | 4 | 2500 | 1000 |

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych; ANC (*absolute neutrophil count*) — całkowita liczba neutrofilów; N/A (*not available*) — dane niedostępne; LD (*loading dose*) — dawka nasycająca

które następnie są wydalane przez nerki [23]. Mimo że tienopirydyny mogą powodować neutropenię w sposób zależny od dawki, to nadal nie wiadomo, czy to działanie niepożądane ma jakikolwiek związek z zaburzeniami czynności nerek. Uważne monitorowanie kliniczne i hematologiczne ma kluczowe znaczenie dla pacjentów leczonych klopidogrelem, szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy terapii u pacjentów z CKD [24]. Co więcej, stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące ponad 1,36 mg/dl jest jednym z niekorzystnych czynników prognostycznych neutropenii polekowej [17], a pacjenci z CKD powinni być ściśle monitorowani i niezwłocznie leżeni w przypadku występowania powikłań.

Podsumowując, klopidogrel był najbardziej prawdopodobną pierwotną przyczyną neutropenii u opisywanego pacjenta. Częstość występowania neutropenii wywołanej klopidogrelem jest niska, a dokładny mechanizm — nie do końca poznany. Nie wiadomo, czy to działanie niepożądane ma bezpośredni związek z CKD. Posumowaliśmy wszystkie 5 opisanych przypadków pacjentów z neutropenią po klopidogrelu z towarzyszącą CKD. Należy sugerować dokładną ocenę kliniczną oraz monitorowanie parametrów morfologii krwi u pacjentów leczonych klopidogrelem.

Skróty

ADP (*adenosine diphosphate*) — difosforan adenozy-ny; ANC (*absolute neutrophil count*) — bezwzględna liczba neutrofilów; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; DAPT (*dual antiplatelet therapy*) — podwójna terapia przeciwplateletowa; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; IVVHF (*intermittent venovenous hemofiltration*) — przerywana hemofiltracja żylna-żylna; NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) — zawał serca bez uniesienia

odcinka ST; PCI (*percutaneous coronary intervention*) — przezskórna interwencja wieńcowa; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

Podziękowania

Nie dotyczy.

Finansowanie

Badanie to zostało wsparte grantem ze specjalnego projektu dotacji z *Beijing Municipal Science and Technology Commission on the Application Research of Capital Clinical Characteristics* (grant nr Z181100001718138). Fundator nie odgrywał żadnej roli w projektowaniu badania oraz gromadzeniu, analizie i interpretacji danych i tworzeniu manuskryptu.

Wkład autorów

Yannan Pan i Bing Liu równorzędnie przyczyniły się do tego dzieła jako autorki. L.M. i P.Y.N. zaprojektowały badanie i dokonały przeglądu literatury. P.Y.N. opracowała manuskrypt. L.B. i L.J.M. uczestniczyli w całym procesie leczenia. Z.W. zebrał dane. L.M. i H.Q. poprawiły manuskrypt. Wszyscy autorzy czytali i zatwierdzili ostateczny manuskrypt.

Dostępność danych i materiałów

Zbiory danych potwierdzające wnioski z tego artykułu znajdują się w manuskrypcie.

DEKLARACJE

Zgoda komisji bioetycznej i zgoda uczestników na udział w badaniu

Nie dotyczy.

Zgoda na publikację

Od pacjenta uzyskano pisemną świadomą zgodę na publikację niniejszego opisu przypadku. Kopia pisemnej zgody jest dostępna do wglądu u Redaktora czasopisma.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Otwarty dostęp

Niniejszy artykuł jest objęty licencją *Creative Commons Attribution 4.0 International License*, która zezwala na używanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i powielanie na dowolnym nośniku lub w dowolnym formacie pod warunkiem zamieszczenia odpowiedniej informacji o faktycznym autorze (autorach) i źródle wraz z linkiem do licencji *Creative Commons* oraz informacją o wszelkich wprowadzonych zmianach. Obrazy lub inne materiały osób trzecich zawarte w tym artykule są objęte licencją *Creative Commons*, chyba że zaznaczono inaczej w informacji o pochodzeniu materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją *Creative Commons*, a zamierzone użycie jest niezgodne z przepisami prawa lub wykracza poza dozwolone użycie, należy uzyskać pozwolenie bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby wyświetlić kopię tej licencji, wejdź na stronę <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Zrzeczenie się prawa do przekazania domeny publicznej *Creative Commons* (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) dotyczy danych udostępnionych w tym artykule, chyba że w informacji o pochodzeniu materiału określono inaczej.

PIŚMIENNICTWO

- Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med.* 1998; 129(5): 394–405, doi: [10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00009), indexed in Pubmed: [9735068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9735068/).
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348(9038): 1329–1339, doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3), indexed in Pubmed: [8918275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918275/).
- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 174–182, doi: [10.1182/asheducation.v2012.1.174.3798251](https://doi.org/10.1182/asheducation.v2012.1.174.3798251).
- Andrès E, Maloisel F, Kurtz JE, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2002; 13(5): 324–328, doi: [10.1016/s0953-6205\(02\)00085-7](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(02)00085-7), indexed in Pubmed: [12144912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12144912/).
- Andrès E, Noel E, Kurtz JE, et al. Life-threatening idiosyncratic drug-induced agranulocytosis in elderly patients. *Drugs Aging.* 2004; 21(7): 427–435, doi: [10.2165/00002512-200421070-00002](https://doi.org/10.2165/00002512-200421070-00002), indexed in Pubmed: [15132711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15132711/).
- Busto U, Naranjo CA, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2): 239–245, doi: [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154), indexed in Pubmed: [7249508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/).
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014; 35(37): 2541–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehu278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278), indexed in Pubmed: [25173339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173339/).
- Almsherqi ZA, McLachlan CS, Sharef SM. Non-bleeding side effects of clopidogrel: have large multi-center clinical trials underestimated their incidence? *Int J Cardiol.* 2007; 117(3): 415–417, doi: [10.1016/j.ijcard.2006.05.058](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.05.058), indexed in Pubmed: [16919820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919820/).
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345(7): 494–502, doi: [10.1056/nejmoa010746](https://doi.org/10.1056/nejmoa010746).
- Wu CW, Wu YJ, Wu CC. Clopidogrel-Associated neutropenia: case report and review of the literature. *Am J Ther.* 2016; 23(5): e1197–e1201, doi: [10.1097/MJT.000000000000238](https://doi.org/10.1097/MJT.000000000000238), indexed in Pubmed: [25782570](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25782570/).
- Andres E, Perrin AE, Alt M, et al. Febrile pancytopenia associated with clopidogrel. *Arch Intern Med.* 2001; 161(1): 125, doi: [10.1001/archinte.161.1.125](https://doi.org/10.1001/archinte.161.1.125), indexed in Pubmed: [11146710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11146710/).
- Quinn MJ, Fitzgerald D. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation.* 1999; 100(15): 1667–1672, doi: [10.1161/01.cir.100.15.1667](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.15.1667).
- Ono K, Kurohara K, Yoshihara M, et al. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol.* 1991; 37(4): 239–242, doi: [10.1002/ajh.2830370405](https://doi.org/10.1002/ajh.2830370405), indexed in Pubmed: [1858780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1858780/).
- Taher A, Ammash Z, Dabajah B, et al. Ticlopidine-induced aplastic anemia and quick recovery with G-CSF: case report and literature review. *Am J Hematol.* 2000; 63(2): 90–93, doi: [10.1002/\(sici\)1096-8652\(200002\)63:2<90::aid-ajh6>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8652(200002)63:2<90::aid-ajh6>3.0.co;2-w), indexed in Pubmed: [10629575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10629575/).
- Maseneri S, Donzelli M, Brecht K, et al. Toxicity of thienopyridines on human neutrophil granulocytes and lymphocytes. *Toxicology.* 2013; 308: 11–19, doi: [10.1016/j.tox.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.03.002), indexed in Pubmed: [23499857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23499857/).
- Juliá A, Olona M, Bueno J, et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol.* 1991; 79(3): 366–371, doi: [10.1111/j.1365-2141.1991.tb08042.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08042.x), indexed in Pubmed: [1751364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1751364/).
- Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008; 15(1): 15–21, doi: [10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9](https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9), indexed in Pubmed: [18043241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043241/).
- Maloisel F, Andrès E, Kaltenbach G, et al. Prognostic factors of hematological recovery in life-threatening nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis. A study of 91 patients from a single center. *Presse Med.* 2004; 33(17): 1164–1168, doi: [10.1016/s0755-4982\(04\)98884-7](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(04)98884-7), indexed in Pubmed: [15523286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15523286/).
- Shah R, Keough LA, Belalcazar-Portacio A, et al. Ticagrelor as an alternative in clopidogrel-associated neutropenia. *Platelets.* 2015; 26(1): 80–82, doi: [10.3109/09537104.2013.867427](https://doi.org/10.3109/09537104.2013.867427), indexed in Pubmed: [24433137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24433137/).
- Khangura S, Gordon WL. Prasugrel as an alternative for clopidogrel-associated neutropenia. *Can J Cardiol.* 2011; 27(6): 869.e9–869.11, doi: [10.1016/j.cjca.2011.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2011.04.002), indexed in Pubmed: [21791365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791365/).
- Montalto M, Porto I, Gallo A, et al. Clopidogrel-induced neutropenia after coronary stenting: is cilostazol a good alternative? *Int J Vasc Med.* 2011; 2011: 867964, doi: [10.1155/2011/867964](https://doi.org/10.1155/2011/867964), indexed in Pubmed: [21860799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860799/).
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2001–2015, doi: [10.1056/NEJMoa0706482](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482), indexed in Pubmed: [17982182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982182/).
- Balamuthusamy S, Arora R. Hematologic adverse effects of clopidogrel. *Am J Ther.* 2007; 14(1): 106–112, doi: [10.1097/01.mjt.0000212708.81034.22](https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000212708.81034.22), indexed in Pubmed: [17303978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303978/).
- Suh SY, Rha SW, Kim JW, et al. Neutropenia associated with clopidogrel use in a patient with chronic renal failure who underwent percutaneous coronary and peripheral intervention. *Int J Cardiol.* 2006; 112(3): 383–385, doi: [10.1016/j.ijcard.2005.07.073](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.07.073), indexed in Pubmed: [16271406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16271406/).
- Chemnitz J, Söhngen D, Schulz A, et al. Fatal toxic bone marrow failure associated with clopidogrel. *Eur J Haematol.* 2003; 71(6): 473–474, doi: [10.1046/j.0902-4441.2003.00165.x](https://doi.org/10.1046/j.0902-4441.2003.00165.x), indexed in Pubmed: [14703701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14703701/).

26. Akcay A, Kanbay M, Agca E, et al. Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(9): 1538–1539. doi: [10.1345/aph.1E119](https://doi.org/10.1345/aph.1E119), indexed in Pubmed: 15292496.
27. Akcay A, Kanbay M, Agca E, et al. Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(9): 1538–1539. doi: [10.1345/aph.1E119](https://doi.org/10.1345/aph.1E119), indexed in Pubmed: 15292496.

Prosty sposób weryfikacji niemiarowej, szybkiej lub wolnej pracy serca w gabinecie i podczas wizyt

A simple way to verify non-measurable, fast or slow heart rate in the office and during visits

Rafał Baranowski 

Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii w Warszawie

Czasami podczas badania pacjenta wysłuchujemy niemiarową pracę serca i wówczas jedynym sposobem weryfikacji tego, co jest przyczyną niemiarowości, pozostaje wykonanie zapisu elektrokardiograficznego (EKG). Tylko w ten sposób można będzie określić rodzaj arytmii i podjąć odpowiednie kroki diagnostyczne oraz wdrożyć ewentualne leczenie. Jeśli pacjent jest w przychodni, to można go wysłać do gabinetu EKG, ale często wraca z zapisem bez arytmii. Jak możemy sobie pomóc? Otóż proste badanie EKG można szybko wykonać w gabinecie. Pacjent jest gotowy, rozebrany do pasa. Możemy użyć małej przystawki z czterema metalowymi elektrodami, które trzeba przyłożyć do klatki piersiowej pacjenta, a następnie obejrzeć i zapisać w smartfonie 6-odprowadzeniowy zapis trwający 30 sekund, który pozwoli na identyfikację rodzaju rytmu pacjenta, częstotliwości rytmu, czasu trwania odstępów PQ, QRS i QT oraz identyfikacji arytmii. W celu poprawienia jakości zapisu warto nałożyć cztery krople wody na metalowe odprowadzenia (jest to szczególnie ważne u mężczyzn z owłosioną klatką piersiową).

Na następnej stronie zamieszczono pierwszy przykład zapisu wykonanego u pacjenta z niemiarową pracą serca (ryc. 1).

Pierwsza uwaga — odprowadzenia są opisane jak jedno- i dwubiegunowe kończynowe. Nie są to rzeczywiste odprowadzenia kończynowe, ale ich wersja tworzona z odprowadzeń urządzeń, które nie są tożsame z odprowadzeniami jak w spoczynkowym czy wysiłkowym badaniu EKG. Nie oceniamy osi elektrycznej serca.

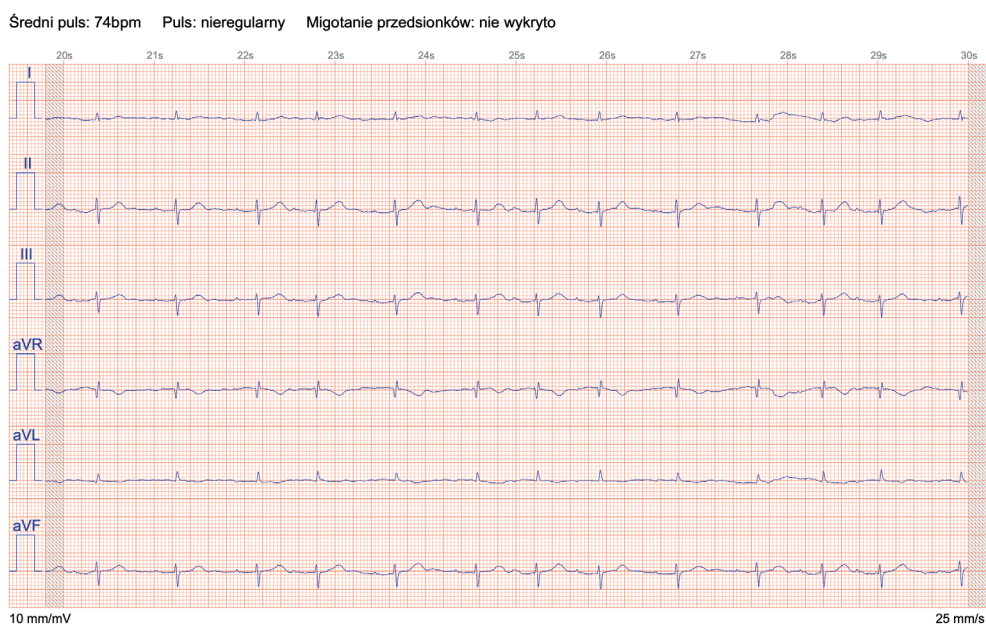
Jednak, tak czy inaczej, pozwalają one na identyfikację rytmu — załamki P są najlepiej widoczne w odprowadzeniach II, III i aVF. Myślę, że można tu rozpoznać rytm zatokowy, a niemiarowość wynika z przedwczesnych arytmii przedsionkowych. Należy również zwrócić uwagę, że przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest na granicy bloku I stopnia, a zespoły QRS nie są poszerzone. Na pierwszy rzut oka można by poszukiwać migotania przedsionków, ale obecność załamek P wyklucza to rozpoznanie. Możemy też zauważyć opis automatyczny: „migotanie przedsionków nie wykryto”. Trzeba oczywiście pamiętać, że zawsze będzie on wymagał weryfikacji.

Przyjrzyjmy się teraz zapisowi wykonanemu u drugiego pacjenta (ryc. 2).

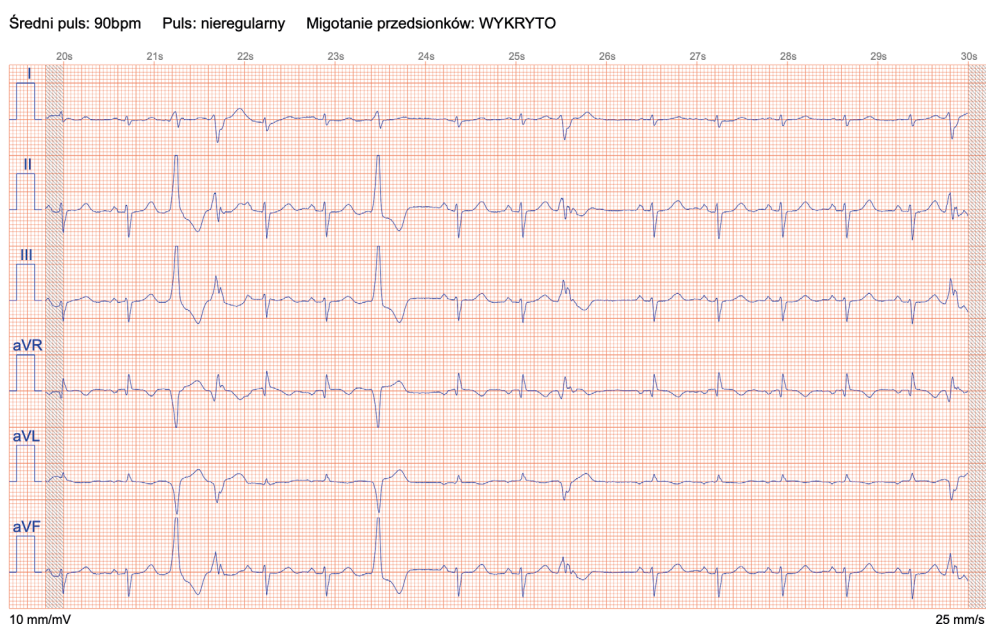
Nie ma większych problemów z identyfikacją rytmu w tym zapisie — załamki rytmu zatokowego są bardzo dobrze widoczne. Nieco może natomiast zdziwić opis automatyczny: „migotanie przedsionków — wykryto”. To rozpoznanie z tak zwanego automatu wynika ze znacz-

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. Zapis (od 20. do 30. sekundy) z urządzenia Istel wykonany u pierwszego pacjenta z niemiarowością



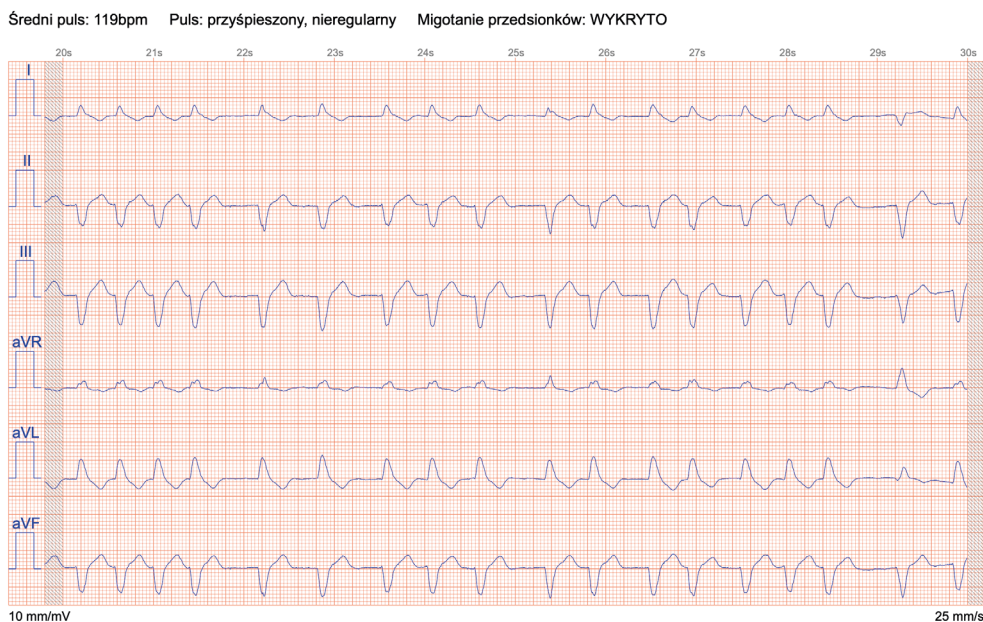
Rycina 2. Zapis (od 20. do 30. sekundy) z urządzenia Istel wykonany u drugiego pacjenta z niemiarowością

nej niemiarowości zespołów QRS. Nie jest ona jednak spowodowana migotaniem przedsionków, tylko występowaniem arytmii komorowej. W tym 10-sekundowym fragmencie widać jedną parę pobudzeń komorowych i trzy pobudzenia pojedyncze. Tym, co jeszcze można ocenić, są prawidłowe przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz nieposzerzone zespoły QRS. Zwróćmy uwagę na odstęp QT — wynosi on 400 ms przy cyklu RR równym 720 ms. To sygnał, że jest nieco wydłużony

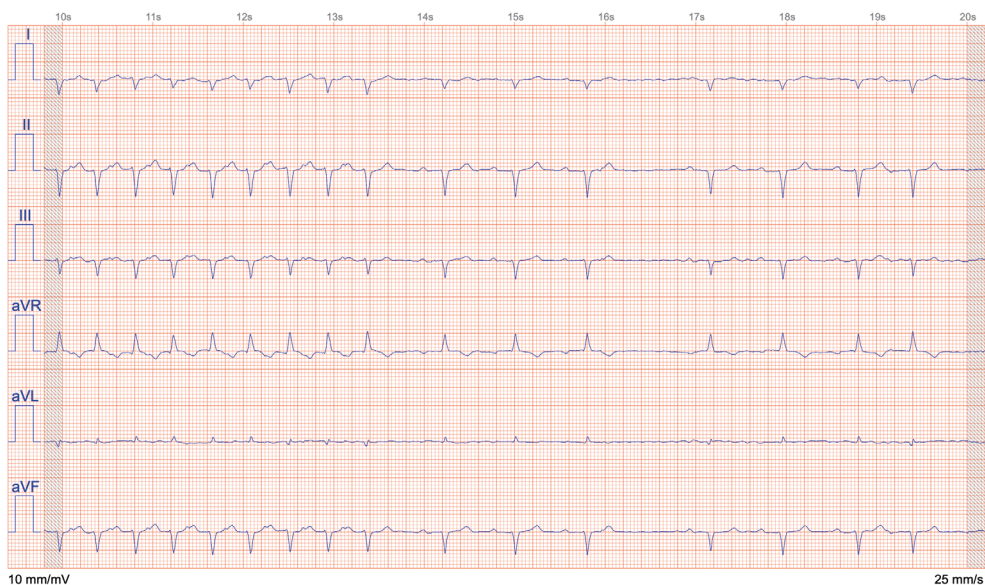
(> 450 ms) i należy to zweryfikować w spoczynkowym, tradycyjnym zapisie EKG.

Zapis kolejnego pacjenta z niemiarową pracą serca jest przedstawiony na rycinie 3.

Zapis wykonano u pacjenta, u którego występowała niemiarowa i „szybka” praca serca. Tym razem także nie ma wątpliwości — to „szybkie” migotanie przedsionków. Częstotliwość zespołu QRS dochodzi do 150/min. Tym, co jeszcze zwraca uwagę, są poszerzone zespoły QRS,



Rycina 3. Zapis (od 20. do 30. sekundy) z urządzenia Istel wykonany u trzeciego pacjenta z niemiernością



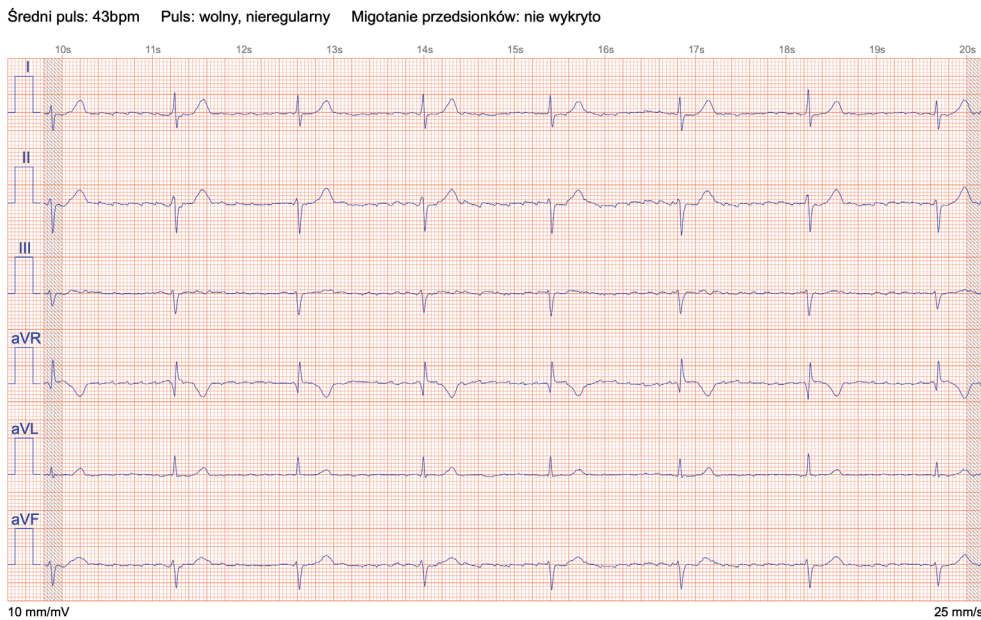
Rycina 4. Zapis (od 10. do 20. sekundy) z urządzenia Istel wykonany u pacjenta z szybką pracą serca

ale w tym zapisie nie rozstrzygniemy, z jakim rodzajem zaburzeń przewodzenia śródkomorowego mamy do czynienia. Będzie to można ocenić dopiero na podstawie spoczynkowego zapisu EKG.

Kolejny pacjent w chwili badania wykazywał szybką, miarową czynność serca. Udało mi się zrobić zapis — popatrzmy na rycinę 4.

W tym zapisie udało się zarejestrować koniec częstoskurczu nadkomorowego, najprawdopodobniej częstoskurczu przedsionkowego wynoszącego 150/min.

Widać powrót rytmu zatokowego z wydłużonym przewodzeniem przedsionkowo-komorowym. Zespoły QRS są wąskie. Po trzeciej ewolucji zatokowej występuje dłuższa przerwa. Co jest jej przyczyną? Po trzecim zespole QRS można dostrzec ząbienie na części wstępującej załamka T. Możliwości są zatem dwie — przedwczesny zablokowany załamek P do różnicowania z wstecznym załamkiem P po zespole QRS poprzedzonym wydłużonym PQ. To taka próba pobudzenia nawrotnego. Na podstawie tego zapisu nie na się rozstrzygnąć, co się wydarzyło.



Rycina 5. Zapis (od 10. do 20. sekundy) z urządzenia Istel wykonany u pacjenta z bradykardią

U ostatniego pacjenta w gabinecie była obecna wolna czynność serca — 40/min (ryc. 5).

Pacjenta w wieku 90 lat z występującą od roku bradykardią (ustaloną na podstawie pomiarów ciśnienia tętniczego) na wizytę przyprowadził syn. Badany negował jakiegokolwiek objawy; był aktywny fizycznie i samodzielny. Co widać w zapisie EKG? Migotanie przedsionków z miarową czynnością QRS wynosząca 42/min. Można „wybaczyć”, że w analizie automatycznej nie zostało rozpoznane migotanie przedsionków; miarowość zespołów QRS uniemożliwia takim systemom to rozpoznanie — opierają się one na miarowości/niemiarowości zespołów QRS, nie oceniają natomiast aktywności w przedsionkach. W tym przypadku rozpoznanie jest zatem następujące: migotanie przedsionków, blok

przedsionkowo-komorowy całkowity (III stopnia) z zastępczym rytmem z łącza przedsionkowo-komorowego — wąskie zespoły QRS. Pacjent nie wyraził zgody na wszczęcie rozrusznika. Udało się to dopiero po roku (w trakcie trzeciej wizyty). Po wszczęciu stymulatora zauważył ze zdziwieniem, „że ma więcej siły i napędu do działania”.

Dwa kwestie nasuwające się „na gorąco”:

- 1) w zapisach z tego urządzenia nie należy oceniać odcinka ST pod kątem zmian niedokrwiennych — obniżenia, uniesienia odcinka ST;
- 2) urządzenie można stosować u pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem.

W następnym numerze czasopisma przedstawię kilka kolejnych ciekawych zapisów wykonanych w gabinecie.

Mikrobiota jelit a zaburzenia lipidowe — aspekty patofizjologiczne i lecznicze ze szczególnym uwzględnieniem probiotyków

Intestinal microbiota and lipid disorders: pathophysiological and therapeutic aspects with particular emphasis on probiotics

Stanisław Surma¹ , Krzysztof Narkiewicz² 

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

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

STRESZCZENIE

Zaburzenia lipidowe stanowią najczęściej występujący w Polsce czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponad 20 milionów Polaków choruje na hipercholesterolemię. Zaburzenia lipidowe stanowią główny czynnik ryzyka chorób układu krążenia pochodzenia miażdżycowego (ASCVD), które z kolei są główną przyczyną zgonów na świecie. Kontrola profilu lipidowego i leczenie hipolipemizujące to najbardziej prewencyjne metody w kardiologii. Każde zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) o 1,0 mmol/l (38,7 mg/dl) wiąże się z 23-procentowym obniżeniem względnego ryzyka poważnych zdarzeń ASCVD. Z tego powodu, poza rozwojem nowych leków hipolipemizujących (i doskonaleniem strategii terapeutycznych), poszukuje się nowych naturalnych metod prewencji i wspomagania leczenia zaburzeń lipidowych. Ważną rolę w patofizjologii dyslipidemii odgrywa dysbioza jelit. U chorych z dyslipidemią obserwuje się zmniejszenie liczebności bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe,

z jednoczesnym zwiększeniem tych wytwarzających trimetyloaminę. Co więcej, u tych chorych stwierdza się zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej między innymi dla lipopolisacharydu. Wszystko to sprzyja powstawaniu zaburzeń lipidowych i wzrostowi ryzyka ASCVD. Dlatego stosowanie probiotyków, poprzez zmniejszenie dysbiozy, może wspomóc leczenie zaburzeń lipidowych. Wyniki metaanaliz wielu badań klinicznych z randomizacją pozwalają na stwierdzenie, że zastosowanie probiotyków charakteryzuje się działaniem hipolipemizującym (szczególnie w kontekście wpływu na cholesterol całkowity i frakcji LDL) w wielu grupach chorych (z hipercholesterolemią, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, otyłością). W wytycznych i rekomendacjach towarzystw naukowych wskazuje się, że probiotyki mogą być rozważone we wspomaganiu leczenia zaburzeń lipidowych (obniżenie wartości cholesterolu frakcji LDL o ok. 5%). Ważne jest jednak stosowanie przez pacjentów probiotyków wieloszczepowych, zawierających ponad 1×10^9 jednostek tworzących kolonię, przez co najmniej 8 tygodni.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 134–144

Słowa kluczowe: zaburzenia lipidowe, probiotyki, choroby układu krążenia, dysbioza

Adres do korespondencji:

lek. Stanisław Surma
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: stanislaw.surma@ptlipid.pl

ABSTRACT

Lipid disorders are the most common cardiovascular risk factor in Poland. In Poland, over 20 million people suffer from hypercholesterolemia. Lipid disorders are the main risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), which is the leading cause of death worldwide. Control of the lipid profile and lipid-lowering treatment is the most preventive method in cardiology. Every 1.0-mmol/L (38.7-mg/dL) reduction in low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) is associated with a 23% relative risk reduction in major ASCVD events. Therefore, in addition to the development of new lipid-lowering drugs (and improvement of therapeutic strategies), new natural methods of preventing and supporting the treatment of lipid disorders are being sought. Intestinal dysbiosis plays an important role in the pathophysiology of dyslipidemia. In patients with dyslipidemia, a decrease in the number of bacteria producing short-chain fatty acids is observed, with a simultaneous increase in those producing trimethylamine. Moreover, in these patients, an

increase in the permeability of the intestinal barrier to, among others, lipopolysaccharide (LPS) is observed. All this contributes to the development of lipid disorders and an increased risk of ASCVD. Therefore, the use of probiotics, by reducing dysbiosis, may support the treatment of lipid disorders. The results of meta-analyses of numerous randomized clinical trials allow us to conclude that the use of probiotics has a lipid-lowering effect (especially in the context of the effect on total cholesterol and LDL-C) in many groups of patients (with hypercholesterolemia, type 2 diabetes, metabolic syndrome, obesity). Guidelines and recommendations of scientific societies indicate that probiotics may be considered to support the treatment of lipid disorders (LDL-C reduction by approx. 5%). However, it is important to use multi-strain probiotics containing $> 1 \times 10^9$ colony-forming units and use them for at least 8 weeks.

Choroby Serca i Naczyń 2023, 20 (2–3), 134–144

Key words: lipid disorders, probiotics, cardiovascular disease, dysbiosis

ZABURZENIA LIPIDOWE

Zaburzenia lipidowe są najczęstszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka i jednym z markerów najsilniej powiązanych z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), w tym choroby wieńcowej (CAD, *coronary artery disease*), udaru niedokrwienego mózgu i choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) [1–4]. Choroby układu krążenia, z których nawet 2/3 stanowią ASCVD, są główną przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie, co pozwala stwierdzić, że to głównie zgony, których w większości przypadków można by uniknąć [3]. W 2021 roku 3,81 miliona (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 2,17–5,42) zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów ogółem przypisano podwyższonemu stężeniu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) w surowicy [5].

Perspektywa epidemiologiczna zaburzeń lipidowych w Polsce także jest bardzo niepokojąca. Najczęściej wy-

stępujące zaburzenie lipidowe u Polaków to hipercholesterolemia (podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy), która występuje nawet u 3 na 4 osoby [4]. W badaniu WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności) obejmującym 5947 osób w wieku 20–99 lat stwierdzono, że hipercholesterolemia występowała u 67,1% z nich (odpowiednio u 64,3% kobiet i 70,3% mężczyzn) [6]. Wyniki te wskazują, że w Polsce liczba chorych z hipercholesterolemią może sięgać nawet ponad 20 milionów.

Biorąc to pod uwagę, poza dynamicznym rozwojem leków hipolipemizujących i strategii terapeutycznych, poszukuje się nowych wielokierunkowych metod wspomagających prewencję i leczenie zaburzeń lipidowych.

PODSTAWOWE INFORMACJE O MIKROBIOCIE JELIT

Mikrobiota człowieka jest utworzona z ponad 39 bilionów drobnoustrojów, które należą do trzech głównych domen, tj. bakterii, *archaea* i *eukariota*, oraz do wirusów. Liczba mikroorganizmów w jelitach wynosi 1014

(odpowiada to liczbie komórek jądrazastych ustroju ludzkiego) [7–9]. W jelitach człowieka stwierdza się przedstawicieli ponad 50 gromad bakterii.

Bakterie *Firmicutes* i *Bacteroidetes* stanowią 90% wszystkich bakterii w jelitach człowieka [7–9]. Drobnoustroje tworzące mikrobiotę znajdują się w przewodzie pokarmowym, na skórze, w jamie ustnej, w układzie oddechowym i moczowo-płciowym, stanowiąc 1–3% całkowitej masy ciała człowieka, tj. około 2 kg [7–9]. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez drobnoustroje rozpoczyna się w czasie porodu. Podczas wzrostu osobniczego, w szczególności w 2–3 pierwszych latach życia, mikrobiota jelit ulega największym modyfikacjom. W dalszym życia dochodzi do kolejnych zmian składu mikrobioty [7–9]. Skład ten zależy od rejonu anatomicznego przewodu pokarmowego człowieka oraz wieku i wielu czynników genetycznych i środowiskowych [7–9]. Zakres zmienności międzypersonicznej mikrobioty jelit jest szeroki [7–9]. Mikrobiota jelit wytwarza wiele związków chemicznych, do których należą: bakteriocyny, serpiny, laktocepiny, nadtlenek wodoru, kwas mlekowy, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*), długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCFA, *long-chain fatty acid*), kwas 3-indolopropionowy, trimetyloaminę (TMA, *trimethylamine*), kwas foliowy, biotyna, kobalamina, tiamina, niacyna, witamina K (choć wbrew powszechnej wiedzy nie jest to istotne źródło tej witaminy dla organizmu człowieka), kwas gamma-aminomasłowy, tryptofan, serotonina, dopamina, noradrenalina i poliaminy [10, 11]. Co więcej, mikrobiota jelit pełni wiele ważnych funkcji w organizmie, takich jak troficzna (korzystny wpływ na różnicowanie i wzrost nabłonka jelita oraz zachowanie integralności bariery jelitowej, dostarczanie mu energii — SCFA), metaboliczna (m.in. rozkład resztek pokarmowych z wytworzeniem SCFA; wytwarzanie witamin z grupy B, tiaminy i witaminy K) oraz ochronna (bariera przed kolonizacją jelit przez bakterie patogenne; hamowanie ich rozwoju przez SCFA, nadtlenek wodoru i bakteriocyny; konkurowanie o składniki pokarmowe oraz miejsca zasiedlenia) [12].

Zaburzenie składu mikrobioty jelit określa się mianem dysbiozy. Charakteryzuje się ona zmniejszeniem liczby korzystnych bakterii z jednoczesnym zwiększeniem liczby potencjalnie patogennych bakterii, a także ogólnym zmniejszeniem liczby bakterii komensalnych i symbiotycznych oraz utratą różnorodności mikrobioty [12, 13].

Dzięki dostępności technik biologii molekularnej możliwa jest ilościowa analiza składu mikrobioty jelit i tym samym stwierdzenie eubiozy lub dysbiozy. Najpowszechniej wykorzystywana technika opiera się na izolacji DNA i amplifikacji genu kodującego 16S rRNA (rRNA) bakterii, a następnie analizie jego hiperzmiennych regionów. Do oceny różnorodności i składu mikrobioty jelit wykorzystuje się między innymi wskaźnik Schannon (jednorodność wartości ważnych dla wszystkich gatunków występujących w próbce; gdy występuje tylko jeden gatunek, wartość tego wskaźnika wynosi 0) [9, 10].

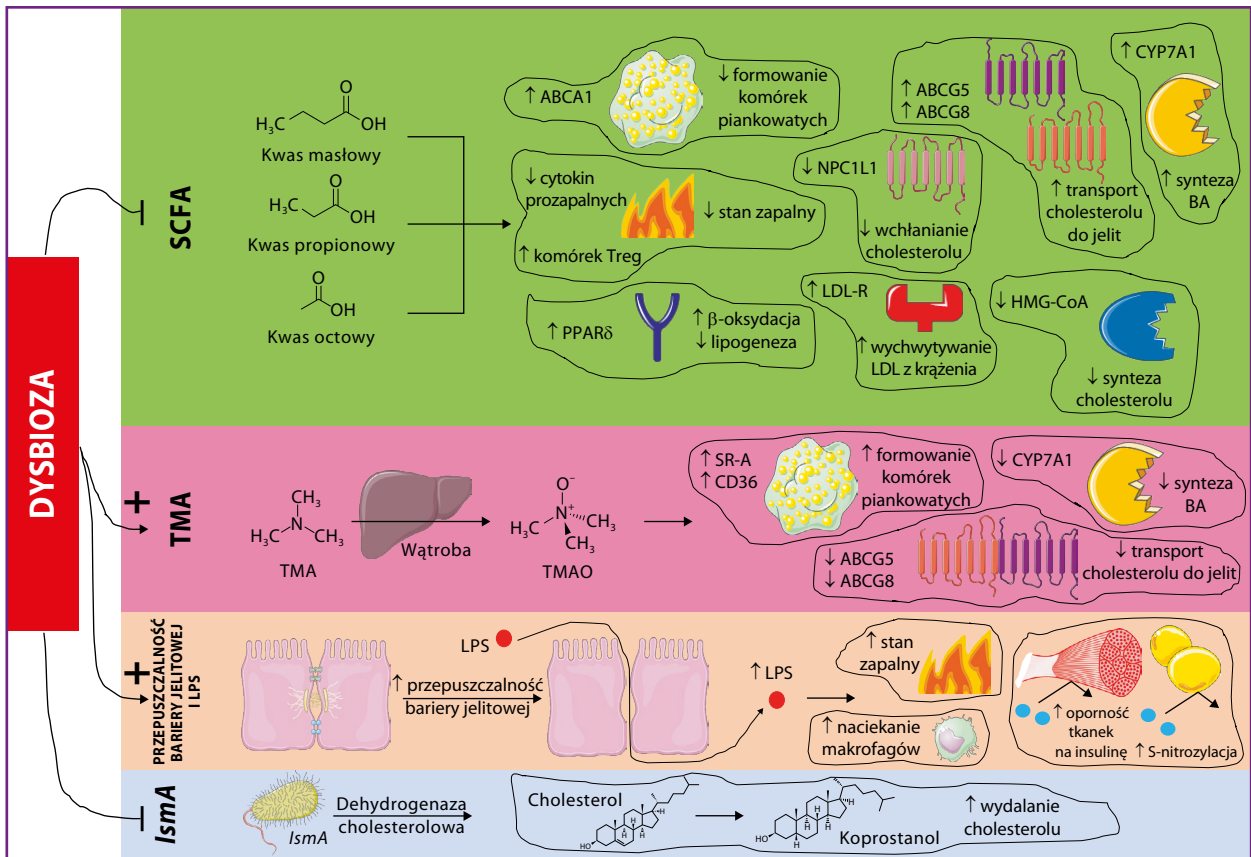
MIKROBIOTA JELIT U CHORYCH Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI

U chorych z zaburzeniami lipidowymi obserwuje się dysbiozę jelit [14]. Typowo charakteryzuje się ona zmniejszeniem liczebności bakterii *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Roseburia* i *Faecalibacterium* (główni producenci SCFA oraz oponenci patogennej *Enterobacteriaceae* — producenta TMA) [15, 16]. U dzieci i młodzieży z hiperlipidemią występuje niskie stężenie SCFA: octanu, maślanu i propionianu w kale, których wytwarzanie jest związane z bakteriami z rodzin *Lachnospiraceae* i *Ruminococcaceae* oraz rodzajów *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Roseburia* i *Faecalibacterium* [17]. W randomizowanym, kontrolowanym badaniu wykazano, że w porównaniu z kałem zdrowych osób kał chorych z zespołem metabolicznym (charakteryzującym się hiperlipidemią) cechuje mniejsza liczebność bakterii, takich: jak *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii* i *Roseburia* oraz większa zawartość bakterii wytwarzających lipopolisacharyd (LPS, *lipopolysaccharide*), czyli *Escherichia coli* i *Enterobacter cloacae* [18]. Co więcej, należy podkreślić, że integralność (szczelność) bariery jelitowej jest upośledzona w chorobach metabolicznych, w tym w cukrzycy, hiperlipidemii i chorobach układu krążenia [19].

Podsumowując, u chorych z zaburzeniami lipidowymi obserwuje się dysbiozę obejmującą **zmniejszenie liczebności bakterii wytwarzających SCFA, zwiększenie liczebności bakterii wytwarzających TMA i LPS oraz zaburzenie integralności bariery jelitowej**.

DYSBIOZA JELIT A ZABURZENIA LIPIDOWE — WAŻNIEJSZE MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE

Udział dysbiozy jelit w patofizjologii zaburzeń lipidowych i miażdżycy jest wielokierunkowy i dotyczy głównie SCFA, TMA, LPS i zaburzenia integralności bariery jelitowej (ryc. 1) [16].



Rycina 1. Wpływ mikrobioty jelit na gospodarkę lipidową i procesy miażdżycowe w stanach eubiozy i dysbiozy; ABCA1 (*adenosine triphosphate-binding cassette subfamily A member 1*) — transporter wiążący adenozyntrifosforan typu 1; ABCG5/G8 (*adenosine triphosphate-binding cassette subfamily G member 5 and 8*) — transporter wiążący adenozyntrifosforan typu 5 i 8; BA (*bile acids*) — kwasy żółciowe; CD36 — receptor zmiatający; CYP7A1 — cytochrom 7A1; HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*) — reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; LDL-R (*low-density lipoprotein receptor*) — receptor lipoprotein o niskiej gęstości; LPS — lipopolisacharyd; IsmA (*intestinal sterol metabolism A*) — gen związany z jelitowym metabolizmem steroli A; NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1 protein*) — białko transportujące egzogenny cholesterol; PPAR δ (*peroxisome proliferator-activated receptor δ*) — receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów delta; SCFA (*short-chain fatty acids*) — krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe; SR-A (*scavenger receptor type A*) — receptor zmiatający typu A; TMAO (*trimethylamine N-oxide*) — N-tlenek trimetyloaminy; Treg — limfocyt T regulatorowy; TMA (*trimethylamine*) — trimetyloamina

KRÓTKOŁAŃCUCHOWE KWASY TŁUSZCZOWE

Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe są produktem beztlenowej fermentacji przez bakterie fermentujące węglowodany zasiedlające jelito grube niestrawnych węglowodanów pochodzenia roślinnego (m. in. fruktopolisacharydów, galaktopolisacharydów i ze skrobi odpornej). Związki te stanowią źródło energii dla koonocytów i pobudzają wzrost bakterii komensalnych i symbiotycznych (co przyczynia się do hamowania rozwoju innych patogenów konkurujących o miejsce w kolonizacji) [10]. W warunkach eubiozy SCFA (octan, propionian i maślan) są absorbowane przez kolonocyty, a mechanizm ich działania obejmuje ograniczenie tworzenia się komórek piankowych i działanie przeciwzapalne, pobudzenie czynności limfocytów T regulatorowych (Treg) poprzez

pobudzenie receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów delta (PPAR- δ , *peroxisome proliferator-activated receptor δ*), osłabienie lipogenezy i nasilenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zmniejszenie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*) i w konsekwencji ograniczenie endogennej syntezy cholesterolu [16]. Inne mechanizmy obejmują hamowanie białka transportującego egzogenny cholesterol NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1 protein*) (zmniejszenie absorpcji cholesterolu z diety), pobudzenie transporterów wiążących adenozyntrifosforan typu 5 i 8 (ABCG5/G8, *adenosine triphosphate-binding cassette subfamily G member 5 and 8*) (zwiększenie wydzielania cholesterolu do jelit), pobudzenie transportera wiążącego adenozyntrifosforan

typu 1 (ABCA1, *adenosine triphosphate-binding cassette subfamily A member 1*) (zmniejszenie gromadzenia cholesterolu w makrofagach), zwiększenie liczby receptorów LDL (LDL-R, *LDL receptor*) na powierzchni hepatocytów oraz zwiększenie wydzielania kwasów żółciowych. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe mogą pobudzać aktywność kluczowego enzymy w syntezie kwasów żółciowych — cytochromu 7A1 (CYP7A1), zwiększając tym samym pulę pierwotnych kwasów żółciowych [20]. Wszystkie te mechanizmy modulowane przez SCFA prowadzą do obniżenia ryzyka zaburzeń lipidowych i ASCVD. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podawanie maślanu poprawiało profil lipidowy [21]. Dysbioza, jak uprzednio wspomniano, wiąże się ze zmniejszeniem liczebności bakterii wytwarzających SCFA, co w konsekwencji prowadzi do osłabienia korzystnych efektów działania tych związków.

TRIMETYLOAMINA

Trimetyloamina jest produktem przemiany przez bakterie zasiedlające jelito grube (m. in.: *Clostridia*, *Tenericues*, *Proteus*, *Shigella*, *Prevotella*, *Aerobacter*) karnityny, choliny i fosfatydylocholiny pochodzących głównie z mięsa, ryb i jajek [10]. W wątrobie TMA jest przekształcana do N-tlenku trimetyloaminy (TMAO, *trimethylamine N-oxide*) [10]. Wytworzony w wątrobie TMAO pobudza receptor zmiatający typu A (SR-A, *scavenger receptor type A*) i receptor zmiatający CD36, prowadząc do gromadzenia się cholesterolu w makrofagach i tym samym nasilenia formowania komórek piankowatych. N-tlenek trimetyloaminy może osłabiać ekspresję CYP7A1, zmniejszając tym samym pulę pierwotnych kwasów żółciowych. Co więcej, TMAO może hamować transportery ABCG5/G8 i tym samym ograniczać wydalanie cholesterolu [16, 20]. Zwiększenie liczebności bakterii wytwarzających TMA, co obserwuje się u chorych z dysbiozą, nasila opisane niekorzystne efekty działania tego związku (zwiększenie ryzyka zaburzeń lipidowych i ASCVD). W tym miejscu warto przytoczyć wyniki badania klinicznego Koeth i wsp. [22], w którym wykazano, że osoby z większym stężeniem TMAO w osoczu charakteryzowały się o 110% wyższym ryzykiem wystąpienia ASCVD w trwającej 3 lata obserwacji (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 2,1; 95% CI: 1,5–2,8). Ogólnie rzecz biorąc, większe stężenie TMAO w osoczu wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu w różnych grupach chorych (z przewlekłą chorobą nerek, PAD, cukrzycą typu 2, niewydolnością serca) [23].

LIPOPOLISACHARYD I INTEGRALNOŚĆ BARIERY JELITOWEJ

Lipopolisacharyd to jeden z wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*). Związek ten jest endotoksyną stanowiącą składnik ściany bakterii Gram (–) [10]. Ściana jelit człowieka stanowi powierzchnię łączącą organizm ze środowiskiem zewnętrznym. Równoległe połączenia ściśle między komórkami kolonocytów, stanowiąc barierę jelitową, zabezpieczają przed wnikaniem do krwioobiegu patogenów, substancji toksycznych oraz czynników prozapalnych. Dysbioza prowadzi do upośledzenia bariery jelitowej [10]. U chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą typu 2, otyłością czy też nadciśnieniem tętniczym stwierdza się wyższe stężenie LPS w osoczu [9, 24]. Wynika to ze wzmożonej przepuszczalności bariery jelitowej oraz zwiększenia liczebności bakterii wytwarzających LPS.

Co więcej, istniejąca już dyslipidemia może dodatkowo zwiększać przepuszczalność bariery jelitowej. Potwierdzono, że stany metaboliczne, takie jak hiperglikemia i hiperlipidemia, zmniejszają ekspresję białek połączeń ścisłych i zakłócają integralność komórek nabłonkowych. Oba uważa się za kluczowe czynniki integralności bariery jelitowej [25]. Upośledzona bariera jelitowa prowadzi do translokacji LPS do układu krążenia [25]. Lipopolisacharyd wywala wiele niekorzystnych efektów obejmujących stan zapalny, oporność tkanek na insulinę, naciekanie makrofagów i S-nitrozylację w obrębie mięśni szkieletowych, wątroby i tkanki tłuszczowej, przez co przyczynia się do powstawania zaburzeń metabolizmu lipoprotein i nasilenia tworzenia się zmian miażdżycowych [26]. Pośrednim wskaźnikiem przepuszczalności bariery jelitowej dla LPS jest stężenie białka wiążącego LPS (LBP, *lipopolysaccharide-binding protein*) w surowicy. Wykazano, że zwiększone stężenie LBP w surowicy stanowi czynnik ryzyka wystąpienia ASCVD (wzrost ryzyka nawet o 90%) [27].

Podsumowując, u chorych z dysbiozą obserwuje się zwiększoną przepuszczalność bariery jelitowej między innymi dla LPS, poprzez co związek ten zaburza metabolizm, w tym lipoprotein, i przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia ASCVD.

GEN *IsmA*

Interesującym działaniem mikrobioty jelitowej w kontekście metabolizmu cholesterolu jest zdolność przekształcania go do niewchłanianego korpostanolu. Bakterie zawierające gen *IsmA* (*intestinal sterol metabo-*

lism A) kodujący enzym z rodziny dehydrogenazy cholesterolowej mają zdolność przemiany cholesterolu do korpostanolu, który nie jest reabsorbowany z jelita, przez co obniża się jego stężenie w krążeniu [16]. Wykazano, że dyslipidemia wiąże się ze zmniejszeniem liczebności bakterii *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* oraz *Eubacterium* mających gen *IsmA* i tym samym zdolność wytwarzania korpostanolu, przez co przyczynia się do ograniczenia wydalania cholesterolu z kałem [16]. Warto wspomnieć, że inne enzymy drobnoustrojowe, takie jak dehydrogenazy hydroksysteroidowe (HSDH, *hydroxysteroid dehydrogenases*), hydrolazy soli żółciowych (BSH, *bile salt hydrolases*) i enzymy indukowane kwasami żółciowymi (BAI, *bile acid-inducible*), pośrednio mogą odgrywać korzystną rolę w leczeniu dyslipidemii poprzez modulację kwasów żółciowych, tym niemniej ich rola wymaga dalszych badań [16].

MODYFIKACJA MIKROBIOTY A PROFIL LIPIDOWY

Biorąc pod uwagę rolę dysbiozy jelit w patofizjologii zaburzeń lipidowych, powstaje pytanie, czy poprawa tego stanu przekłada się na korzyść istotną klinicznie. Na skład mikrobioty można wpływać poprzez stosowanie prebiotyków, probiotyków, synbiotyków oraz postbiotyków [28].

PROBIOTYKI

W kontekście modyfikacji mikrobioty jelit i profilu lipidowego najwięcej badań dotyczy wpływu stosowania probiotyków. Probiotykami są mikroorganizmy występujące w naturalnej zdrowej mikroflorze jelita grubego człowieka — bezwzględne lub względne beztlenowce, najczęściej szczepy *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Sacharomyces*.

Postać farmaceutyczna probiotyku musi umożliwiać przeżycie bakterii podczas pasażu jelitowego (tj. działania soku żołądkowego, żółci i enzymów trawiennych). Probiotyki najczęściej mają formę liofilizatu i mogą być jednoszczepowe lub wieloszczepowe. Preparat powinien zawierać 10^9 – 10^{10} jednostek tworzących kolonię (CFU, *colony-forming units*) żywych bakterii [10, 29].

W tak zwanym przeglądzie parasolowym metaanaliz, przeprowadzonym przez Zarezadeh i wsp. [30] obejmującym 38 metaanaliz stwierdzono, że stosowanie probiotyków wiąże się z obniżeniem stężenia w surowicy: cholesterolu całkowitego o 0,46 mg/dl, triglicerydów o 0,13 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL o 0,29 mg/dl. Nie zaobserwowano wpływu podawania probiotyków na choleste-

rol frakcji HDL [30]. W systematycznym przeglądzie literatury (obejmującym inne przeglądy systematyczne i metaanalizy randomizowanych badań klinicznych) przeprowadzonym przez Schoeneck i Iggman stwierdzono, że probiotyki w stopniu małym do umiarkowanego zmniejszają stężenie cholesterolu frakcji LDL [31]. U chorych obciążonych różnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego stosowanie probiotyków pozwalało na zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (różnica średnich [MD, *mean difference*] = -6,38; 95% CI: -8,98 do -3,78) oraz cholesterolu frakcji LDL (MD = -8,38; 95% CI: -11,62 do -5,13), ale tylko wtedy, gdy zawierał ponad 1×10^9 CFU [32]. W metaanalizie 12 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Sharma i wsp. [33], obejmującej 606 osób z normo- lub hipercholesterolemią wykazano, że stosowanie probiotyków pozwalało na obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego o 8,4 mg/dl oraz cholesterolu frakcji LDL o 6,63 mg/dl. Nie stwierdzono istotnego wpływu na cholesterolu frakcji HDL ani triglicerydy [33]. W metaanalizie 13 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Jiang i wsp. [34], ukierunkowanej na chorych z hipercholesterolemią dowiedziono, że probiotyki obniżały stężenia cholesterolu całkowitego (standaryzowana różnica średnich [SMD, *standardized mean difference*] = -0,33; 95% CI: -0,55 do -0,11) oraz cholesterolu frakcji LDL (SMD = -0,34; 95% CI: -0,55 do -0,14). Z metaanalizy tej wynikają również dwie praktyczne wskazówki, ponieważ wykazano, że większy wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego dotyczył stosowania probiotyków wieloszczepowych niż jednoszczepowych, natomiast w odniesieniu do cholesterolu frakcji LDL pożądany efekt obserwowano jedynie podczas stosowania probiotyków zawierających ponad 10^9 CFU [34]. Mo i wsp. [35] także przeprowadzili metaanalizę dotyczącą chorych z hipercholesterolemią. Metaanalizą objęto 19 randomizowanych badań klinicznych i 967 chorych. Stwierdzono, że stosowanie probiotyków obniżało stężenia cholesterolu całkowitego o 0,25 mmol/l i frakcji LDL o 0,17 mmol/l [35]. W metaanalizie 30 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Cho i Kim [36], obejmującej 1624 uczestników również stwierdzono, że stosowanie probiotyków zmniejszało stężenia cholesterolu całkowitego o 7,8 mg/dl oraz frakcji LDL o 7,3 mg/dl. Ważną grupą chorych, u których często występują zaburzenia lipidowe (nawet 80%), są osoby ze chorobą tłuszczaczeniową wątroby związaną z zaburzeniami metabolizmu (MAFLD, *metabolic-associated fatty liver disease*) [37]. W metaanalizie kilkunastu badań,

przeprowadzonej przez Naghipour i wsp. [38], udowodniono, że stosowanie probiotyków u chorych z MAFLD pozwalało na zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (wielkość efektu [ES, *effect size*] = $-0,37$; 95% CI: $-0,58$ do $-0,15$), frakcji LDL (ES = $-0,22$; 95% CI: $-0,27$ do $-0,18$) i triglicerydów (ES = $-0,32$; 95% CI: $-0,56$ do $-0,08$) [38]. W metaanalizie 13 badań, przeprowadzonej przez Liang i wsp. [39], obejmującej 818 chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono, że stosowanie probiotyków obniżało stężenia cholesterolu całkowitego (SMD = $-0,19$ mg/dl; 95% CI: $-0,36$ do $-0,01$) oraz triglicerydów (SMD = $-0,23$ mg/dl; 95% CI: $-0,40$ do $-0,05$), ale tylko w przypadku stosowania probiotyków wieloszczepowych przez co najmniej 8 tygodni. W metaanalizie 32 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Kocsis i wsp. [40] i obejmującej chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że probiotyki obniżały stężenie cholesterolu całkowitego o 10 mg/dl i triglicerydów o 18 mg/dl oraz zwiększały stężenie cholesterolu frakcji HDL o 1,6 mg/dl. W metaanalizie tej stwierdzono także, że tylko probiotyki wieloszczepowe charakteryzowały się znamionym działaniem hipolipemizującym [40]. U chorych na cukrzycę typu 2 lub ze stanem przedcukrzycowym ważne są również wyniki metaanalizy 54 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Naseri i wsp. [41]. Wykazano w niej, że stosowanie probiotyków prowadziło do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego o 10,8 mg/dl, triglicerydów o 19,2 mg/dl i frakcji LDL o 5,1 mg/dl oraz zwiększenia wartości cholesterolu frakcji HDL o 2,6 mg/dl. Te korzystne efekty dotyczyły jednak wyłącznie chorych na cukrzycę typu 2, ale nie ze stanem przedcukrzycowym [41]. U chorych z zespołem metabolicznym stosowanie probiotyków pozwala na zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego o 15 mg/dl, ale tylko wtedy, gdy były przyjmowane probiotyki wieloszczepowe, czego dowiedziono w metaanalizie 9 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Hadi i wsp. [42]. Skuteczność hipolipemizującą probiotyków wykazano także w grupie chorych z nadwagą lub otyłością. W metaanalizie 18 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonej przez Wang i wsp., obejmującej 823 chorych z nadwagą lub otyłością wykazano, że stosowanie probiotyków prowadziło do zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, oraz cholesterolu frakcji LDL. Najbardziej wyraźny efekt hipolipemizujący dotyczył probiotyków wieloszczepowych, zawierających co najmniej 10^{10} CFU, które stosowano nie krócej niż 12 tygodni [43]. W metaanalizie 25 randomizowanych

badań klinicznych, przeprowadzonej przez Mayta-Tovalino i wsp. [44], obejmującej 2170 chorych z nadwagą lub otyłością także potwierdzono hipolipemizujące działanie probiotyków (zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 4,1 mg/dl). Inną grupą chorych, u których często występują zaburzenia lipidowe, są kobiety z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*). W metaanalizie przeprowadzonej przez Li i wsp. [45] wykazano, że stosowanie probiotyków u takich pacjentek pozwalało na obniżenie stężenia: cholesterolu całkowitego (SMD = $-0,38$; 95% CI: $-0,61$ do $-0,16$), triglicerydów (SMD = $-0,27$; 95% CI: $-0,52$ do $-0,01$), cholesterolu frakcji LDL (SMD = $-0,22$; 95% CI: $-0,44$ do $0,00$) oraz frakcji cholesterolu o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) (SMD = $-0,42$; 95% CI: $-0,72$ do $-0,13$). Należy jednak podkreślić, że efekt hipolipemizujący probiotyków był znamiony tylko wtedy, gdy zawierały one co najmniej 2×10^8 CFU [45]. Warto wspomnieć, że spośród probiotyków zawierających *Lactobacillus*, zwłaszcza *L. reuteri*, *L. plantarum* charakteryzują się istotnym efektem hipolipemizującym [46].

Na polskim rynku dostępny jest probiotyk wieloszczepowy Sanprobi® Barrier. Składa się on z bakterii: *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *Lactococcus lactis* W58, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Bifidobacterium bifidum* W23, *Lactobacillus salivarius* W24. W jednej kapsułce znajduje się co najmniej $2,5 \times 10^9$ CFU. *In vitro* wykazano, że szczepy bakteryjne wchodzące w skład tego probiotyku: poprawiają czynność bariery nabłonkowej, osłabiają reakcje immunologiczne mogące pogarszać czynność bariery jelitowej (zmniejszają pobudzenie komórek tucznych), działają przeciwzapalnie (pobudzają wytwarzanie przeciwzapalnej interleukiny 10 [IL-10]) oraz mają zdolność do degradacji LPS [47]. W randomizowanym badaniu klinicznym Szulińskiej i wsp., obejmującym 81 kobiet z otyłością w okresie pomenopauzalnym oceniano wpływ stosowania $2,5 \times 10^9$ CFU dobowo (1 kaps.) probiotyku wieloszczepowego Sanprobi® Barrier (mała dawka) w porównaniu z 10×10^9 CFU/dobę (4 kaps.) probiotyku wieloszczepowego Sanprobi® Barrier (duża dawka) w porównaniu z placebo przez 12 tygodni między innymi na profil lipidowy. Wykazano, że po 12 tygodniach stosowania tego probiotyku doszło do istotnego obniżenia stężenia: LPS ([ng/ml] mała dawka: brak wpływu; duża dawka: $13,01 \pm 5,22$ vs. $10,39 \pm 5,54$ ng/ml; $p = 0,0008$), cholesterolu całkowitego ([mg/dl] mała dawka: $222,27 \pm 43,45$ vs. $211,50 \pm 41,39$; $p = 0,0124$ oraz duża dawka: $218,56 \pm 32,75$ vs. $202,56 \pm$

$\pm 30,76$; $p = 0,0019$), triglicerydów ([mg/dl] mała dawka: brak wpływu oraz duża dawka: $165,04 \pm 78,15$ vs. $153,40 \pm 55,63$; $p = 0,0140$) i cholesterolu frakcji LDL ([mg/dl] mała dawka: $129,38 \pm 46,81$ vs. $121,15 \pm 40,62$; $p = 0,0168$ oraz duża dawka: $119,40 \pm 31,86$ vs. $114,64 \pm 37,16$; $p = 0,0149$). Wyniki tego badania wskazują, że stosowanie probiotyku Sanprobi® Barrier w dawce 10×10^9 CFU/dobę (4 kaps.) charakteryzuje się działaniem hipolipemizującym w zakresie cholesterolu całkowitego, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL [48].

Podsumowując, w różnych grupach chorych probiotyki charakteryzują się działaniem hipolipemizującym (głównie w odniesieniu do wpływu na cholesterol całkowity i frakcji LDL), w szczególności jeśli są **wieloszczepowe, zawierają ponad 1×10^9 CFU** i są stosowane przez **co najmniej 8 tygodni**.

Prebiotyki i synbiotyki (prebiotyk + probiotyk) także charakteryzują się pewnym działaniem hipolipemizującym [49, 50].

PROBIOTYKI A METABOLIZM LIPIDÓW

— WAŻNIEJSZE MECHANIZMY

Hipolipemizujący efekt działania probiotyków sprowadza się do przywrócenia stanu eubiozy [16]. Warto podkreślić, że pobudzane przez stosowanie probiotyków mechanizmy są wielokierunkowe i dotyczą: 1) zmniejszenia pobudzenia reduktazy HMG-CoA i tym samym ograniczenia endogennej syntezy cholesterolu; 2) hamowania białka NPC1L1 i tym samym zmniejszenia wchłaniania egzogenego cholesterolu; pobudzenia receptorów ABCG5/G5 i tym samym zwiększenia wydalania cholesterolu oraz 3) działania przeciwzapalnego i hamowania formowania się komórek piankowatych (hamowanie transportera SR-A, CD36 a pobudzenie ABCA1, czyli usprawnianie transportu zwrotnego cholesterolu) [4, 51]. Mechanizmy te *de facto* podsumowano na rycinie 1.

W kontekście mechanizmów warto wspomnieć o empagliflozynie [52]. W badaniu klinicznym z randomizacją Deng i wsp. [53], obejmującym 76 chorych

na cukrzycę typu 2 i obciążonych czynnikami ryzyka ASCVD, których poddano randomizacji do leczenia empagliflozyną w dawce 10 mg/dobę lub metforminą w dawce 1700 mg/dobę przez 3 miesiące, wykazano, że stosowanie empagliflozyny prowadziło do zwiększenia liczebności bakterii wytwarzających SCFA oraz zmniejszenia liczebności kilku szkodliwych bakterii, w tym *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* i *Hungatella*. Jest to jeden z potencjalnych mechanizmów hipolipemizującego działania tych leków [52]. Co więcej, stwierdzono, że stosowanie indapamidu może zwiększać liczebność bakterii wytwarzających SCFA [54]. Ponadto telmisartan indukuje specyficzny skład mikrobioty jelit, co może pośredniczyć w jego korzystnym działaniu zmniejszającym masę ciała [55]. Sprawia to, że stosowanie preparatu łączonego zawierającego indapamid i telmisartan może w korzystny i synergistyczny sposób wpływać na zmniejszenie dysbiozy jelit.

WYTYCZNE I REKOMENDACJE

Istotny klinicznie wpływ stosowania probiotyków na profil lipidowy znalazł swoje odzwierciedlenie w zaleceniach i rekomendacjach towarzystw naukowych. W interdyscyplinarnym stanowisku grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, czyli IV Deklaracji Sopotkiej z 2021 roku wskazano, że probiotyki i prebiotyki charakteryzują się efektem hipolipemizującym małym do umiarkowanego. W przypadku synbiotyków stwierdzono, że ich ewentualny efekt hipolipemizujący jest niejasny [56]. Z kolei w wytycznych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) i sześciu innych towarzystw naukowych z 2021 roku, dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce, probiotyki znalazły się wśród nutraceutyków o potencjalnym znaczeniu we wspomaganie leczenia hipolipemizującego [2]. Zalecenie to oparto na wytycznych Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP, *International Lipid Expert Panel*) z 2017 roku (tab. 1) [57].

Tabela 1. Rekomendacja Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (*International Lipid Expert Panel*) z 2017 roku dotycząca zastosowania probiotyków we wspomaganie leczenia zaburzeń lipidowych (w modyfikacji własnej na podstawie [57])

| Nutraceutyk | Dawka | Oczekiwane obniżenie poziomu cholesterolu frakcji LDL | Klasa zaleceń | Poziom wiarygodności danych |
|-------------|---------------------------------|---|---------------|-----------------------------|
| Probiotyki | Zależna od szczepu bakteryjnego | -5% | IIB | B |

LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

Warto również wspomnieć, że probiotyki mogą być wykorzystane we wspomaganiu leczenia chorych z niewydolnością serca (poziom zaleceń B) [58].

Probiotyki są na ogół bezpieczne i dobrze tolerowane. Działania niepożądane obejmują dyskomfort i infekcję żołądkowo-jelitową, szczególnie w przypadku preparatów probiotycznych zawierających drożdże *Saccharomyces cerevisiae*. Probiotyki można bezpiecznie stosować u niemowląt, kobiet w ciąży i karmiących piersią [59].

Podsumowując, probiotyki mogą być użyteczne we wspomaganiu leczenia zaburzeń lipidowych, szczególnie u osób cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym [60, 61].

PODSUMOWANIE

Mikrobiota jelit wytwarza związki chemiczne (m.in. SCFA, TMA czy LPS) wpływające na gospodarkę lipidową. U chorych z zaburzeniami lipidowymi występuje dysbioza, pod której wpływem dochodzi do zaburzeń przepuszczalności bariery jelitowej. Zaburzenia te mogą prowadzić do zwiększonego wchłaniania w jelicie grubym LPS o właściwościach promiażdżycowych. Przeciwstawiając się temu działanie hipolipemizujące wykazują probiotyki, jak wskazują wyniki badań klinicznych, jednak takiego efektu można się spodziewać po zastosowaniu przez co najmniej 8 tygodni probiotyków wieloszczepowych zawierających ponad 1×10^9 CFU. Według wytycznych towarzystw naukowych probiotyki stanowią godną uwagi opcję we wspomaganiu leczenia zaburzeń lipidowych. Przykładem probiotyku wieloszczepowego korzystnie wpływającego na barierę jelitową i wykazującego działanie hipolipemizujące jest Sanprobi® Barrier.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

FINANSOWANIE

Brak.

PIŚMIENNICTWO

- 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.
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/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, indexed in Pubmed: 34900032.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD 2019 Stroke Collaborators, 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.
- Banach M, Surma S, Toth P. 2023: The year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? Arch Med Sci. 2023, doi: 10.5114/aoms/174743.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. J Am Coll Cardiol. 2022; 80(25): 2361–2371, doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005, indexed in Pubmed: 36368511.
- Pająk A, Szafranek K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(9): 642–652, doi: 10.20452/pamw.3464, indexed in Pubmed: 27452484.
- Malinowska M, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Mikrobiom człowieka. Post Mikrobiol. 2017; 56: 33–42.
- Colella M, Charitos IA, Ballini A, et al. Microbiota revolution: how gut microbes regulate our lives. World J Gastroenterol. 2023; 29(28): 4368–4383, doi: 10.3748/wjg.v29.i28.4368, indexed in Pubmed: 37576701.
- Adamczak M, Surma S, Więcek A. Czy niektóre probiotyki mają wpływ na ciśnienie tętnicze? Naciski Tętn Prak. 2023; 9(2): 85–91.
- Surma S, Więcek A, Adamczak M. Mikrobiota jelit i jej związek z nadciśnieniem tętniczym. In: Więcek A. ed. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom XXII. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023: 17–26.
- Surma S, Nowicki M. Zwapnienia naczyń u chorych z przewlekłą chorobą nerek — rola witaminy K. In: Więcek A. ed. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom XXII. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023: 73–91.
- DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(5): 1137–1150, doi: 10.1097/MIB.0000000000000750, indexed in Pubmed: 27070911.
- Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. BMJ. 2018; 361: k2179, doi: 10.1136/bmj.k2179, indexed in Pubmed: 29899036.
- Morales C, Rojas G, Rebolledo C, et al. Characterization of microbial communities from gut microbiota of hypercholesterolemic and control subjects. Front Cell Infect Microbiol. 2022; 12: 943609, doi: 10.3389/fcimb.2022.943609, indexed in Pubmed: 36523636.
- Jin J, Cheng R, Ren Y, et al. Distinctive gut microbiota in patients with overweight and obesity with dyslipidemia and its responses to long-term orlistat and ezetimibe intervention: a randomized controlled open-label trial. Front Pharmacol. 2021; 12: 732541, doi: 10.3389/fphar.2021.732541, indexed in Pubmed: 34512358.
- Flaig B, Garza R, Singh B, et al. Treatment of dyslipidemia through targeted therapy of gut microbiota. Nutrients. 2023; 15(1), doi: 10.3390/nu15010228, indexed in Pubmed: 36615885.
- Gargari G, Deon V, Taverniti V, et al. Evidence of dysbiosis in the intestinal microbial ecosystem of children and adolescents with primary hyperlipidemia and the potential role of regular hazelnut intake. FEMS Microbiol Ecol. 2018; 94(5), doi: 10.1093/femsec/fiy045, indexed in Pubmed: 29566154.
- Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. Food Funct. 2016; 7(4): 1775–1787, doi: 10.1039/c5fo00886g, indexed in Pubmed: 26599039.
- Tang WH, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. Nat Rev Cardiol. 2019; 16(3): 137–154, doi: 10.1038/s41569-018-0108-7, indexed in Pubmed: 30410105.
- Vourakis M, Mayer G, Rousseau G. The role of gut microbiota on cholesterol metabolism in atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2021; 22(15), doi: 10.3390/ijms22158074, indexed in Pubmed: 34360839.

21. Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, et al. Role of butyrate, a gut microbiota derived metabolite, in cardiovascular diseases: a comprehensive narrative review. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 837509, doi: [10.3389/fphar.2021.837509](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.837509), indexed in Pubmed: 35185553.
22. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19(5): 576–585.
23. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, et al. Trimethylamine N-oxide and risk of cardiovascular disease and mortality. *Curr Nutr Rep.* 2018; 7(4): 207–213, doi: [10.1007/s13668-018-0252-z](https://doi.org/10.1007/s13668-018-0252-z), indexed in Pubmed: 30362023.
24. Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol.* 2020; 11: 594150, doi: [10.3389/fimmu.2020.594150](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594150), indexed in Pubmed: 33505393.
25. Zhang Y, Zhu X, Yu X, et al. Enhancing intestinal barrier efficiency: a novel metabolic diseases therapy. *Front Nutr.* 2023; 10: 1120168, doi: [10.3389/fnut.2023.1120168](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1120168), indexed in Pubmed: 36937361.
26. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 986734, doi: [10.1155/2013/986734](https://doi.org/10.1155/2013/986734), indexed in Pubmed: 23840101.
27. Asada M, Oishi E, Sakata S, et al. Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and the incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(21): e013628, doi: [10.1161/JAHA.119.013628](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013628), indexed in Pubmed: 31657258.
28. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, et al. Infant formula supplemented with probiotics: current knowledge and future perspectives. *Nutrients.* 2020; 12(7), doi: [10.3390/nu12071952](https://doi.org/10.3390/nu12071952), indexed in Pubmed: 32629970.
29. Szajewska H. Probiotyki — aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med Prakt.* 2017; 7–8: 19–37.
30. Zarezadeh M, Musazadeh V, Faghfour AH, et al. Probiotics act as a potent intervention in improving lipid profile: an umbrella systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023; 63(2): 145–158, doi: [10.1080/10408398.2021.2004578](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2004578), indexed in Pubmed: 34817299.
31. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: [10.1016/j.numecd.2020.12.032](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.032), indexed in Pubmed: 33762150.
32. Dixon A, Robertson K, Yung A, et al. Efficacy of probiotics in patients of cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(9): 74, doi: [10.1007/s11906-020-01080-y](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01080-y), indexed in Pubmed: 32860083.
33. Sharma S, Kurpad AV, Puri S. Potential of probiotics in hypercholesterolemia: a meta-analysis. *Indian J Public Health.* 2016; 60(4): 280–286, doi: [10.4103/0019-557X.195859](https://doi.org/10.4103/0019-557X.195859), indexed in Pubmed: 27976649.
34. Jiang J, Wu C, Zhang C, et al. Effects of probiotic supplementation on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *J Funct Foods.* 2020; 74: 104177, doi: [10.1016/j.jff.2020.104177](https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104177).
35. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2019; 152(12): 473–481, doi: [10.1016/j.medcli.2018.09.007](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.007), indexed in Pubmed: 30467077.
36. Cho YAe, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(43): e1714, doi: [10.1097/MD.0000000000001714](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001714), indexed in Pubmed: 26512560.
37. Boldys A, Buldak Ł, Maligłowska M, et al. Potential therapeutic strategies in the treatment of metabolic-associated fatty liver disease. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(10), doi: [10.3390/medicina59101789](https://doi.org/10.3390/medicina59101789), indexed in Pubmed: 37893507.
38. Naghipour A, Amini-Salehi E, Orang Gorabzarmakhi M, et al. Effects of gut microbial therapy on lipid profile in individuals with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella meta-analysis study. *Syst Rev.* 2023; 12(1): 144, doi: [10.1186/s13643-023-02299-x](https://doi.org/10.1186/s13643-023-02299-x), indexed in Pubmed: 37605283.
39. Liang T, Wu L, Xi Yu, et al. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021; 61(10): 1670–1688, doi: [10.1080/10408398.2020.1764488](https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1764488), indexed in Pubmed: 32436397.
40. Kocsis T, Molnár B, Németh D, et al. Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 11787, doi: [10.1038/s41598-020-68440-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68440-1), indexed in Pubmed: 32678128.
41. Naseri K, Saadati S, Yari Z, et al. Beneficial effects of probiotic and synbiotic supplementation on some cardiovascular risk factors among individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a grade-assessed systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *Pharmacol Res.* 2022; 182: 106288, doi: [10.1016/j.phrs.2022.106288](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106288), indexed in Pubmed: 35680009.
42. Hadi A, Arab A, Khalesi S, et al. Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr.* 2021; 40(7): 4662–4673, doi: [10.1016/j.clnu.2021.05.027](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.027), indexed in Pubmed: 34237694.
43. Wang C, Li S, Xue P, et al. The effect of probiotic supplementation on lipid profiles in adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Funct Foods.* 2021; 86: 104711, doi: [10.1016/j.jff.2021.104711](https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104711).
44. Mayta-Tovalino F, Diaz-Arocotipa C, Piscocoy A, et al. Effects of probiotics on intermediate cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023; 12(7), doi: [10.3390/jcm12072554](https://doi.org/10.3390/jcm12072554), indexed in Pubmed: 37048636.
45. Li Y, Tan Y, Xia G, et al. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023; 63(4): 522–538, doi: [10.1080/10408398.2021.1951155](https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1951155), indexed in Pubmed: 34287081.
46. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic lactobacillus on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0178868, doi: [10.1371/journal.pone.0178868](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868), indexed in Pubmed: 28594860.
47. Beerhmann C. The immune barrier: influence of food components on the intestinal barrier. *Food Nutri Sci.* 2022; 33–72, doi: [10.1007/978-3-031-11523-3_2](https://doi.org/10.1007/978-3-031-11523-3_2).
48. Szulińska M, Łoniewski I, van Hemert S, et al. Dose-Dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: a 12-week randomized clinical trial. *Nutrients.* 2018; 10(6), doi: [10.3390/nu10060773](https://doi.org/10.3390/nu10060773), indexed in Pubmed: 29914095.
49. Beserra BTS, Fernandes R, do Rosario VA, et al. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin Nutr.* 2015; 34(5): 845–858, doi: [10.1016/j.clnu.2014.10.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.10.004), indexed in Pubmed: 25456608.
50. Musazadeh V, Mohammadi Anilou M, Vajdi M, et al. Effects of synbiotics supplementation on anthropometric and lipid profile parameters: finding from an umbrella meta-analysis. *Front Nutr.* 2023; 10: 1121541, doi: [10.3389/fnut.2023.1121541](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1121541), indexed in Pubmed: 36908920.
51. Surma S, Burchardt P, Banach M. Lekki hipolipemizujące. In: Mitkowski P, Gil R, Witkowski A, Lipiec P, ed. *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Via Medica, Gdańsk 2023: 132–140.
52. Surma S, Narkiewicz K. Inhibitory SGLT-2 — czy stanowią nową grupę leków przeciwnadciśnieniowych? *Terapia.* 2023; 8(427): 13–21.
53. Deng X, Zhang C, Wang P, et al. Cardiovascular benefits of empagliflozin are associated with gut microbiota and plasma metabolites in

- type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(7): 1888–1896, doi: [10.1210/clinem/dgac210](https://doi.org/10.1210/clinem/dgac210), indexed in Pubmed: [35397165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35397165/).
54. Kaur S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Hydrochlorothiazide and indapamide bind the NADPH binding site of bacterial dihydrofolate reductase: results of an in-silico study and their implications. *In Silico Pharmacol.* 2020; 8(1): 5, doi: [10.1007/s40203-020-00056-9](https://doi.org/10.1007/s40203-020-00056-9), indexed in Pubmed: [33214986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214986/).
55. Beckmann L, Künstner A, Freschi ML, et al. Telmisartan induces a specific gut microbiota signature which may mediate its antiobesity effect. *Pharmacol Res.* 2021; 170: 105724, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105724](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105724), indexed in Pubmed: [34116209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116209/).
56. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Management of dyslipidemia in Poland: Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot. *Cardiol J.* 2022; 29(1): 1–26, doi: [10.5603/CJ.a2021.0147](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0147), indexed in Pubmed: [34811718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811718/).
57. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017; 75(9): 731–767, doi: [10.1093/nutrit/nux047](https://doi.org/10.1093/nutrit/nux047), indexed in Pubmed: [28938795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938795/).
58. Cicero AFG, Colletti A, von Haehling S, et al. International Lipid Expert Panel. Nutraceutical support in heart failure: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutr Res Rev.* 2020; 33(1): 155–179, doi: [10.1017/S0954422420000049](https://doi.org/10.1017/S0954422420000049), indexed in Pubmed: [32172721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172721/).
59. Cheung B, Sikand G, Dineen EH, et al. Lipid-Lowering nutraceuticals for an integrative approach to dyslipidemia. *J Clin Med.* 2023; 12(10), doi: [10.3390/jcm12103414](https://doi.org/10.3390/jcm12103414), indexed in Pubmed: [37240523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37240523/).
60. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, et al. Nutraceuticals in the management of dyslipidemia: which, when, and for whom? Could nutraceuticals help low-risk individuals with non-optimal lipid levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(10): 57, doi: [10.1007/s11883-021-00955-y](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00955-y), indexed in Pubmed: [34345932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34345932/).
61. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: an evidence-based approach. *Nutrition.* 2016; 32(11-12): 1179–1192, doi: [10.1016/j.nut.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.04.007), indexed in Pubmed: [27324061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324061/).

Cykl *Virtual Meeting*:

Choroby Serca i Naczyń w praktyce

21 września 2023 roku

12 października 2023 roku

16 listopada 2023 roku

14 grudnia 2023 roku

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



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.cyklchorobysercanaczyn.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany 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 2019 r. poz. 499).



22-6315.001.003

KARDIOLOGIA

Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Wydanie II

Pod redakcją:

Przemysława Mitkowskiego, Roberta Gila,
Adama Witkowskiego, Piotra Lipca

NOWOŚĆ
cena od 95,-

