



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Seksja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 2, strony 49–92



TIMES TO ACT — Stanowisko Ekspertów

TIMES TO ACT: Position Paper

Krzysztof J. Filipiak, Miguel Camafort Babkowski, Matteo Cameli i wsp.

Co wpływa lub nie wpływa na ryzyko nadciśnienia tętniczego?

What affects or does not the risk of arterial hypertension?

Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Krzysztof J. Filipiak

Badanie echokardiograficzne w transplantacji serca

The echocardiography in heart transplantation

Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Emilia Kupczyk, Mariusz Gąsior

Optymalna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2

Optimal glycaemic control in type 2 diabetes

Jerzy Hohendorff, Maciej T. Małecki

Inhibitory układu RAA — jak właściwie wybierać w 2022 roku?

Inhibitors of the RAA system: how to choose properly in 2022?

Patryk Siedlecki, Jarosław D. Kasprzak



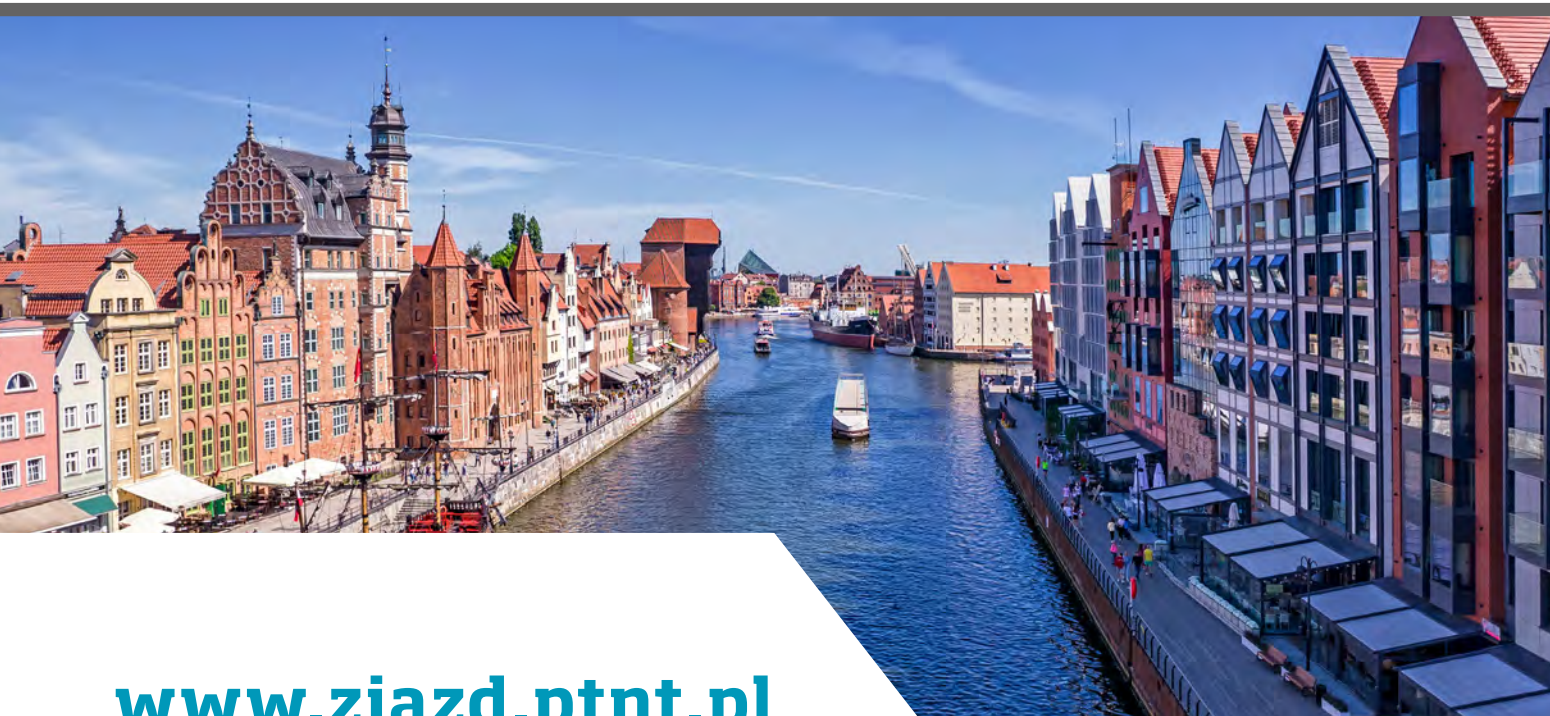
VIA MEDICA



18. Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Nadciśnienie tętnicze, otyłość, styl życia i zaburzenia nastroju – problemy pacjentów w dobie pandemii i powrót do skutecznej terapii

Gdańsk, 20-22 października 2022 roku



www.zjazd.ptnt.pl

Konferencja jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

ORGANIZATOR



22-0037.001.013



Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

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

Redaktor Naczelny

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

Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

Rada Naukowa

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

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

Dr hab. n. med. Marcin Barylski (Łódź)

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

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

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

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

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

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

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Honorowi Doradcy Rady Naukowej

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

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

Asystent Rady Naukowej

Stanisław Surma (Katowice)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (Gdańsk)

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)

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

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

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

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

NEFROKARDIOLOGIA

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

NIETYDOLNOŚĆ SERCA

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

PREWENCJA

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

PRZYPADKI KLINICZNE

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

ZABURZENIA RYTMU SERCA

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

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków

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

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

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

e-mail: redakcja@viamedica.pl, wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn

e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

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

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

Reklamy

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

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

tel.: +48 0 58 320 94 94, e-mail: dsku1@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może

być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione

jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub

elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie

w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie

elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrania,

skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody

wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autor-

skie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod

sankcją karną.

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

Informacje dla autorów

„Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków” jest pismem

o charakterze edukacyjnym. Publikowane są w nim opinie uznanych

ekspertów z różnych dziedzin medycyny sercowo-naczyniowej,

w tym także artykuły zamówione przez Redakcję.

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują

się na stronie: www.chsin.viamedica.pl. W przypadku zainteresowania

współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt:

chsin@viamedica.pl

Adres Redakcji

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

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

e-mail: redakcja@viamedica.pl

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

Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców

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



**OD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.**



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
Ikamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne

Repetitorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2022

◆ WIOSENNE

VIRTUAL MEETING



5 marca 2022 roku

◆ LETNIE

Trójmiasto

4–5 czerwca 2022 roku

◆ JESIENNE

VIRTUAL MEETING



15 października 2022 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

www.kardio.viamedica.pl



ORGANIZATOR



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

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2022, tom 19, nr 2

Spis treści

Zalecenia i stanowiska	TIMES TO ACT. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowisko Ekspertów 2022. Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze — dwa najważniejsze i modyfikowalne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej 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 Krzysztof J. Filipiak, Miguel Camafort Babkowski, Matteo Cameli, Stefano Carugo, Claudio Ferri, Djamshid B. Irisov, Krzysztof Narkiewicz, Ulugbek Nizamov, Leopoldo Pérez de Isla, Anna Tomaszuk-Kazberuk, Andrea Ungar, Aleksandra Gąsecka	49
Zalecenia i stanowiska — komentarz	TIMES TO ACT. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowisko Ekspertów 2022. Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze — dwa najważniejsze i modyfikowalne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej Komentarz 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. The commentary Beata Woźakowska-Kapłon	59
Prewencja	O co pytają nas chorzy w ostatnim czasie? Czyli co wpływa lub nie wpływa na ryzyko nadciśnienia tętniczego? What have the patients been asking us about recently? What affects or does not the risk of arterial hypertension? Stanisław Surma, Monika Romańczyk, Maciej R. Czerniuk, Krzysztof J. Filipiak	61
Niewydolność serca	Znaczenie badania echokardiograficznego u chorych ze skrajną niewydolnością serca leczonych metodą transplantacji serca The importance of echocardiography in patients with end-stage heart failure treated with heart transplantation Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Emilia Kupczyk, Mariusz Gąsior	71
Diabetokardiologia	Optymalna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 — wytyczne i praktyka kliniczna Optimal glycaemic control in type 2 diabetes: clinical guidelines and practice Jerzy Hohendorff, Maciej T. Małecki	75
Farmakoterapia chorób układu krążenia	Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron — jak właściwie wybierać w 2022 roku? Inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system: how to choose properly in 2022? Patrik Siedlecki, Jarosław D. Kasprzak	80

TIMES TO ACT. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowisko Ekspertów 2022

Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze — dwa najważniejsze i modyfikowalne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej

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

Krzysztof J. Filipiak¹, Miguel Camafort Babkowski², Matteo Cameli³, Stefano Carugo^{4, 5}, Claudio Ferri⁶, Djamshid B. Irisov⁷, Krzysztof Narkiewicz⁸, Ulugbek Nizamov⁹, Leopoldo Pérez de Isla¹⁰, Anna Tomaszuk-Kazberuk¹¹, Andrea Ungar¹², Aleksandra Gąsecka¹³

¹Institut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Hypertension Unit, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Hiszpania

³Department of Medical Biotechnologies, Division of Cardiology, University of Siena, Siena, Włochy

⁴Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Mediolan, Włochy

⁵Cardiology Unit, Department of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan, Mediolan, Włochy

⁶University of L'Aquila, MeSVA Department and San Salvatore Hospital, UOC Internal Medicine & Nephrology, Hypertension and Cardiovascular

Prevention Unit, L'Aquila, Włochy

⁷Cardiac Arrhythmias Department, Republican Specialised Center of Cardiology, Taszkient, Uzbekistan

⁸Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁹Department of Ischemic Heart Disease and Atherosclerosis, Republican Specialised Center of Cardiology, Taszkient, Uzbekistan

¹⁰Department of Cardiology, Hospital Clinico San Carlos, Madryt, Hiszpania

¹¹Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

¹²Geriatric and Intensive Care Medicine, Hypertension Centre, University of Florence and Careggi Hospital, Florencja, Włochy

¹³Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wersja angielskojęzyczna artykułu publikowana równolegle w: *Cardiology Journal* 2022; 5, doi: 10.5603/CJ.a2022.0087

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe są dwoma głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jeśli zostaną rozpoznane wystarczająco wcześnie, to można je doskonale kontrolować za pomocą nowoczesnych, skutecznych, pozbawionych działań niepożądanych leków, dostępnych w tak różnych krajach, jak Włochy, Hiszpania, Polska i Uzbekistan. Niniejszy konsensus TIMES TO ACT opracowano w celu zwiększenia świadomości na temat istniejących opcji terapeutycznych w zakresie nowoczesnej, intensywnej terapii dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. W kolejnych

rozdziałach dokumentu omówiono szkodliwe oddziaływanie choroby koronawirusowej 2019 w obszarze chorób układu sercowo-naczyniowego, wysoką częstość występowania nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych w krajach autorów oraz najważniejsze przyczyny niezadowolającej kontroli tych czynników ryzyka. Następnie zaproponowano obecnie najskuteczniejsze i bezpieczne opcje leczenia dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem korzyści związanych ze stosowaniem leków łączonych (SPC) w obu tych sytuacjach klinicznych. Zaproponowano również zintensyfikowany algorytm rozpoczynania terapii inhibitorami proproteinowej konwertazy subtylizyny/kexiny typu 9 w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości. Ponieważ u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi występują liczne choroby współistniejące, omówiono

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

możliwości stosowania nowych SPC, łączących nowoczesne leki z różnych grup terapeutycznych, których mechanizm działania nie potwierdza „efektu klasy”. Autorzy wierzą, że przedstawione argumenty, silnie podkreślające konieczność aktywnego poszukiwania pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz intensywnej terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej opartej na SPC, przyczynią się do poprawy stopnia kontroli dwóch głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego we Włoszech, w Hiszpanii, Polsce oraz Uzbekistanie.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 49–58

Słowa kluczowe: *prewencja sercowo-naczyniowa, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, SPC, leki łączone*

ABSTRACT

Hypertension and lipid disorders are the two of the main cardiovascular risk factors. Both risk factors — if detected early enough — can be perfectly controlled and treated with modern, effective drugs, devoid of significant side effects, available in four countries as different as Italy, Spain, Poland, and Uzbekistan. The aim herein, was to develop this TIMES TO ACT consensus to raise the awareness of the available options of the modern and intensified dyslipidemia and arterial hypertension treatments. The subsequent paragraphs involves consensus and discussion of the deleterious effects of COVID-19 in the cardiovascular field, the high prevalence of hypertension and lipid disorders in our countries and the most important reasons for poor control of these two factors. Subsequently proposed, are currently the most efficient and safe therapeutic options in treating dyslipidemia and arterial hypertension, focusing on the benefits of single-pill combination (SPCs) in both conditions. An accelerated algorithm is proposed to start the treatment with a PCSK9 inhibitor, if the target low-density-lipoprotein values have not been reached. As most patients with hypertension and lipid disorders present with multiple comorbidities, discussed are the possibilities of using new SPCs, combining modern drugs from different therapeutic groups, which mode of action does not confirm the “class effect”. We believe our consensus strongly advocates the need to search for patients with cardiovascular risk factors and intensify their lipid-lowering and antihypertensive treatment based on SPCs will improve the control of these two

basic cardiovascular risk factors in Italy, Spain, Poland and Uzbekistan.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 49–58

Key words: *cardiovascular prevention, hypertension, hypercholesterolemia, single-pill combination, SPC*





WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, szczególnie hipercholesterolemia (zbyt wysokie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*], najbardziej aterogennej frakcji lipoprotein), są dwoma głównymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jeśli zostaną rozpoznane wystarczająco wcześnie, można je doskonale kontrolować za pomocą nowoczesnych, skutecznych, pozbawionych działań niepożądanych leków. Każdy z tych leków dostępny jest obecnie we wszystkich czterech tak odległych krajach, jak Włochy, Hiszpania, Polska i Uzbekistan. W tabeli 1 przedstawiono porównanie danych epidemiologicznych, populacyjnych, dotyczących poziomu zamożności i parametrów systemów opieki zdrowotnej w tych krajach. Konsensus **TIMES TO ACT** opracowano w odpowiedzi na wysokie rozpowszechnienie czynników ryzyka oraz szkodliwe oddziaływanie choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) w obszarze chorób układu sercowo-naczyniowego, w celu zwiększenia świadomości na temat istniejących opcji terapeutycznych w zakresie nowoczesnej, intensywnej terapii dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. W kolejnych rozdziałach dokumentu przedstawiono opcje leczenia dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem korzyści związanych ze stosowaniem terapii opartej na lekach łączonych (SPC, *single-pill combination*) w obu schorzeniach [1, 2].

TIMES TO ACT

Czas (*the Time*) pandemii COVID-2019 wywarł wpływ na wszystkich pacjentów w okresie ostatnich 2 lat. Pandemia nie tylko wiązała się z ogromną liczbą zgonów spowodowanych bezpośrednio infekcją drugin koronawirusem ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i zgonów nadmiarowych wynikających z niewydolności systemu ochrony zdrowia, lecz także zwróciła naszą uwagę na konieczność odpowiedniej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego przy wykorzystaniu różnorodnych metod, w celu poprawy

Tabela 1. Porównanie danych epidemiologicznych, populacyjnych, dotyczących poziomów zamożności i parametrów systemów opieki zdrowotnej w krajach autorów niniejszego Stanowiska. Ze względu na różne metody zbierania danych i organizacji opieki w poszczególnych krajach dane te powinny być interpretowane z ostrożnością

Oceniany parametr				
	Włochy	Hiszpania	Polska	Uzbekistan
Populacja w chwili powstawania Stanowiska	60 mln	47 mln	38 mln + 2 mln imigrantów z Ukrainy	33 mln
Gęstość zaludnienia (liczba mieszkańców/km ²)	200	96	122	77
GDP — najnowsze dane opublikowane przed pandemią w 2019 r.	36 957 USD	40 139 USD	31 939 USD	7665 USD
Podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL	20 mln (33%)	7 mln (15%)	19 mln (48%)	17,5 mln (53%)
Nadciśnienie tętnicze	18 mln (31%)	19 mln (40%)	12 mln (30%)	8,6 mln (26%)
Aktywne palenie tytoniu	11 mln (18%)	9 mln (19%)	8 mln (20%)	6,3 mln (19%)
Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	10 mln (17%)	8 mln (17%)	7 mln (18%)	6,2 mln (18%)
Przewlekła choroba nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)	4 mln (7%)	8 mln (17%)	4,5 mln (11%)	3,1 mln (9%)
Cukrzyca	3,5 mln (6%)	4 mln (9%)	3 mln (8%)	5,2 mln (16%)
Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	1,2 mln (2%)	1,2 mln (2,5%)	1,2 mln (3%)	0,9 mln (2,7%)
Liczba lekarzy ogółem/10 tys. mieszkańców	40	53	24	26
Liczba kardiologów/mln mieszkańców	300	50	100	30
Liczba internistów/mln mieszkańców	480	228	480	182
Liczba lekarzy rodzinnych/mln mieszkańców	600	770	580	686

GDP (*gross domestic product*) — dochód na osobę; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

rokowania szczególnie wśród pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [3–6]. To właśnie osoby z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego umierały częściej i doświadczały cięższego przebiegu COVID-19 [4, 7, 8]. Literatura opisuje zjawisko syndemii — obserwowanej w czasie pandemii szczególnie wysokiej śmiertelności z powodu chorób współistniejących, wynikającej z pogorszenia opieki, jak również bardzo wysokiej śmiertelności wskutek infekcji SARS-CoV-2 w tych grupach chorych [9, 10]. Syndemia dotyczy chorych z nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, cukrzycą, otyłością oraz niewydolnością serca [11, 12]. Wszystkie wymienione choroby zwiększają ryzyko zgonu związanego z COVID-19 [13]. Jednocześnie w czasie pandemii rzadziej rozpoznawano nadciśnienie tętnicze

i rzadziej wykonywano badania laboratoryjne w kierunku dyslipidemii, co wygenerowało w wielu państwach tak zwany dług zdrowotny [14]. Dlatego też obecnie istnieje potrzeba spłacenia tego długu poprzez intensyfikację leczenia nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych w naszych krajach [15].

Niezależnie (*Irrespectively*) od analizowanego kraju w każdym z nich odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym wynosi 26–40%, a z dyslipidemią — 15–53%. Ocenia się, że otyłość występuje łącznie we wszystkich czterech krajach u 17–32% populacji, palenie tytoniu dotyczy 18–21%, cukrzyca występuje u 6–15% osób, przewlekła choroba nerek — u 7–17%, a niewydolność serca — przynajmniej u 1–3% [16–18]. W analizie systemu opieki zdrowotnej pod kątem najważniejszych

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego największymi problemami wydają się: względnie mała liczba kardiologów na 10 tys. mieszkańców w Uzbekistanie, mała liczba lekarzy ogółem w Uzbekistanie i Polsce, wysokie rozpowszechnienie otyłości i cukrzycy w Uzbekistanie, duże rozpowszechnienie przewlekłej choroby nerek w Hiszpanii i zbyt duża liczba aktywnych palaczy we wszystkich analizowanych krajach [19–21].

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego często współlistniają, lecz nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia są niewątpliwie najprostsze do kontrolowania za pomocą odpowiednio dobranych, nowoczesnych leków, które są dobrze tolerowane przez pacjentów. Najważniejsze powody złej kontroli obu tych czynników w skali populacyjnej pozostają niezmiennie i należą do nich:

- niedostateczna świadomość i rozpoznawalność tych chorób [22–24];
- brak leczenia, nawet po ustaleniu rozpoznania [25–27];
- niski stopień przestrzegania zaleceń lekarskich i niska wytrwałość w stosowaniu długoterminowej terapii [28–32];
- brak odpowiednio dobranej i — w przypadku takiej konieczności — odpowiednio intensyfikowanej farmakoterapii (inercja terapeutyczna) — stosowanie zbyt niskich dawek leków [33–35];
- brak świadomości chorych o konieczności stosowania leków przez resztę życia [36–38];
- niestosowanie najnowszych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych na rzecz kontynuacji terapii lekami starszej generacji o niższej skuteczności [39–41];
- niższe wartości docelowe dla kontroli czynników ryzyka zaproponowane w ostatnich latach, szczególnie dla cholesterolu frakcji LDL — stężenie docelowe poniżej 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l), z jego równoczesnym obniżeniem o przynajmniej 50% wartości wyjściowej 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 [42, 43].

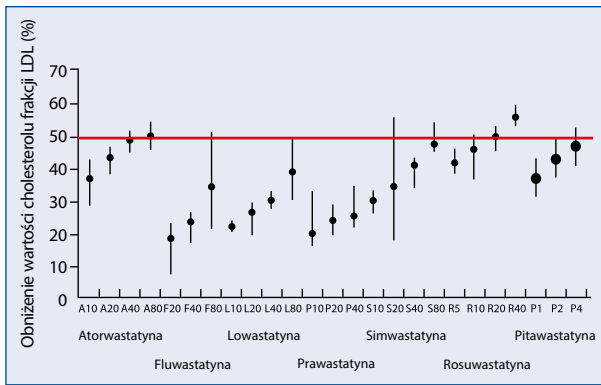
Monoterapia (*Monotherapy*) wydaje się wciąż bardzo ważnym etapem w leczeniu hipercholesterolemii, dlatego też niezwykle ważny jest wybór statyny odpowiedniej do rozpoczynania terapii obniżającej podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL. Statyny hamują syntezę cholesterolu w wątrobie poprzez kompetycyjne zahamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglu-

tarylo koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najdokładniej zbadanych leków stosowanych w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich korzystny wpływ na redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych został wykazany w wielu badaniach klinicznych. Najskuteczniejszą w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL dostępną obecnie statyną jest rosuwastatyna [44]. Nawet u pacjentów prawdopodobnie nietolerujących statyn ponownie rozpoczęcie leczenia hipolipemizującego małą dawką rosuwastatyny wydaje się rozsądnym postępowaniem [45].

Pod względem siły obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL najmniejsza zalecana dawka rosuwastatyny — 5–10 mg — odpowiada dawce 20–30 mg atorwastatyny. Oznacza to, że siła hipolipemizująca rosuwastatyny i siła hipolipemizująca atorwastatyny pozostają raczej w stosunku 1:3 niż 1:2. Dlatego też dostępność w niektórych krajach dawek 15 mg i 30 mg rosuwastatyny zwiększa możliwości jej zastosowania u pacjentów przyjmujących już atorwastatynę w dawkach odpowiednio 40 mg i 80 mg. Atorwastatyna podlega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, natomiast rosuwastatyna jest metabolizowana w wątrobie jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w reakcję z izoenzymem CYP2C9 i — w znacznie mniejszym stopniu — CYP3A4. Różnice te są istotne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, występujące niezwykle rzadko w przypadku rosuwastatyny. Dawka rosuwastatyny 40 mg/dobę zapewnia największe prawdopodobieństwo obniżenia wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL o co najmniej 50%, co jest wymagane w najnowszych obowiązujących europejskich wytycznych leczenia hipercholesterolemii u wszystkich pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (ryc. 1) [46, 47].

Ezetimib (*Ezetimibe*) jest obecnie niezbędnym uzupełnieniem statyn (najlepiej rosuwastatyny), stosowanym w celu zmaksymalizowania ich działania hipolipemizującego [48]. Ocenia się, że jedynie kilka procent pacjentów w badanych krajach osiąga obecnie zalecane docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL, przy czym główne powody tych niepowodzeń są następujące:

- brak determinacji lekarzy w stosowaniu najsilniejszych statyn w maksymalnych tolerowanych dawkach (inercja terapeutyczna);
- opór i strach pacjentów przed stosowaniem statyny, dezinformacja wywoływana przez tak zwane ruchy antystatynowe, szczególnie aktywne w mediach społecznościowych (efekt nocebo);



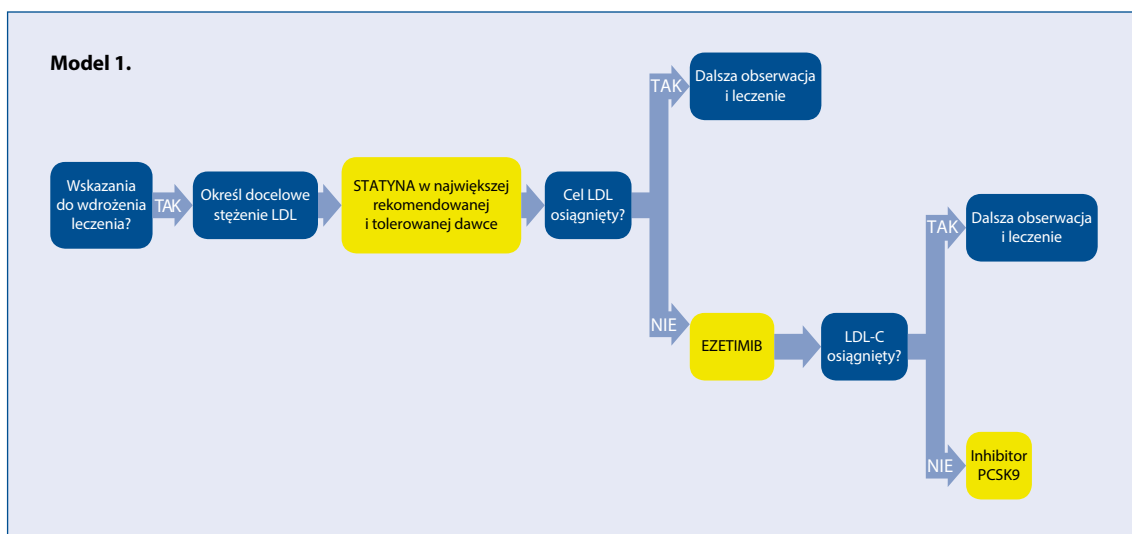
Rycina 1. Porównanie skuteczności hipolipemizującej spektrum dawek obecnie dostępnych statyn. Linia pozioma wskazuje na 50-procentowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) wymagane przez europejskie wytyczne leczenia hipercholesterolemii u wszystkich pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (zaadaptowano z [46, 47])

- rzeczywista nietolerancja wysokich dawek statyn u niektórych pacjentów, najczęściej pod postacią mialgii;
 - zbyt rzadkie stosowanie terapii złożonej, opartej na stosowaniu kilku leków hipolipemizujących o różnych mechanizmach działania, umożliwiającej wykorzystywanie największych tolerowanych dawek statyn, przy zachowaniu skuteczności terapeutycznej.
- Wszystkie wymienione powody sprawiają, że w drugim kroku farmakoterapii hipercholesterolemii rozsądne

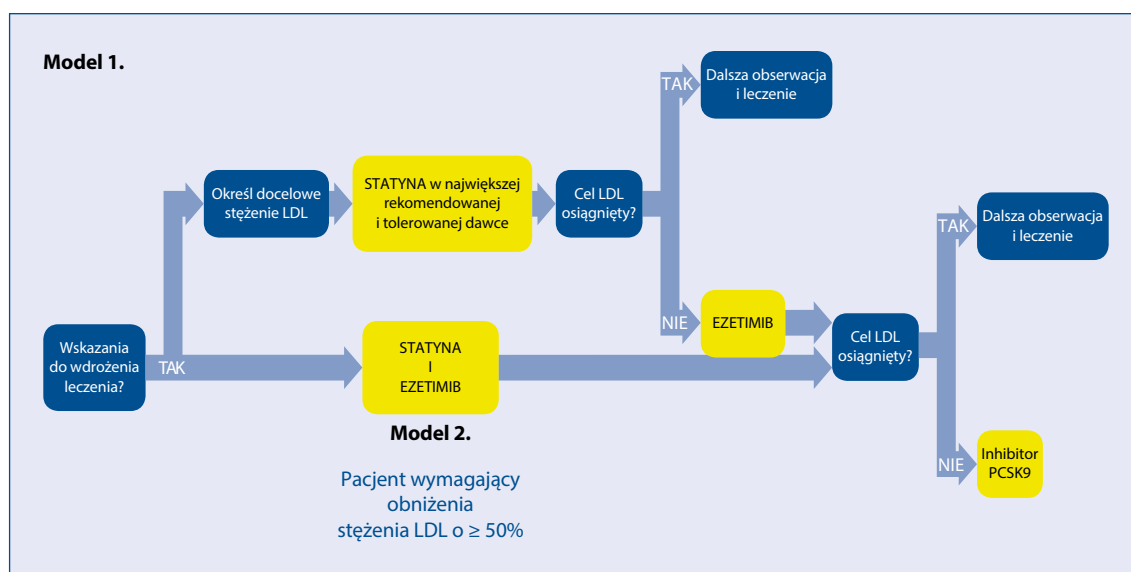
jest zalecanie SPC w postaci pojedynczej tabletki zawierającej przynajmniej dwie substancje — połączenie statyny z ezetimibem — lekiem ograniczającym wchłanianie cholesterolu z jelita.

Obowiązujące zalecenia europejskie opierają się właśnie na schematach sugerujących rozpoczęcie terapii od statyny, następnie — po kilku tygodniach — dołączenie ezetimibu (kolejnego leku doustnego z odmiennym mechanizmem działania), a w przypadku nieskuteczności — włączenie kolejnego leku w postaci iniekcji — inhibitora proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (ryc. 2) lub inkilisiranu, dopuszczonego ostatnio do stosowania w niektórych krajach [49, 50].

W obecnej sytuacji, w erze *post*-COVID-19, ze względu na trudności w skontaktowaniu się z lekarzem leczącym lub „długiem zdrowotnym” wytworzonym w systemie, często nie ma możliwości czekania kilku tygodni na osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. Nie jest również rozsądne rozpoczęcie terapii nawet najwyższymi dawkami statyn przy niewielkim prawdopodobieństwie osiągnięcia docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL. W takich przypadkach, szczególnie u pacjentów wymagających obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o co najmniej 50%, proponujemy drugi model (ryc. 3) — przyspieszony algorytm — rozpoczęcie terapii od połączenia statyny z ezetimibem i kontrolę stężenia cholesterolu frakcji LDL



Rycina 2. Pierwszy model: trzystopniowy algorytm leczenia hipercholesterolemii promowany w Europie od 2019 roku, obowiązkowy od roku 2020 (data publikacji wytycznych), opracowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (opracowano na podstawie [48], zmodyfikowano); LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9



Rycina 3. Drugi model. Przyspieszony algorytm potencjalnego rozpoczęcia leczenia inhibitorami proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (opracowano na podstawie [48], zmodyfikowano); LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

po kilku tygodniach w celu dokonania oceny potrzeby włączenia inhibitora PCSK9 [51, 52].

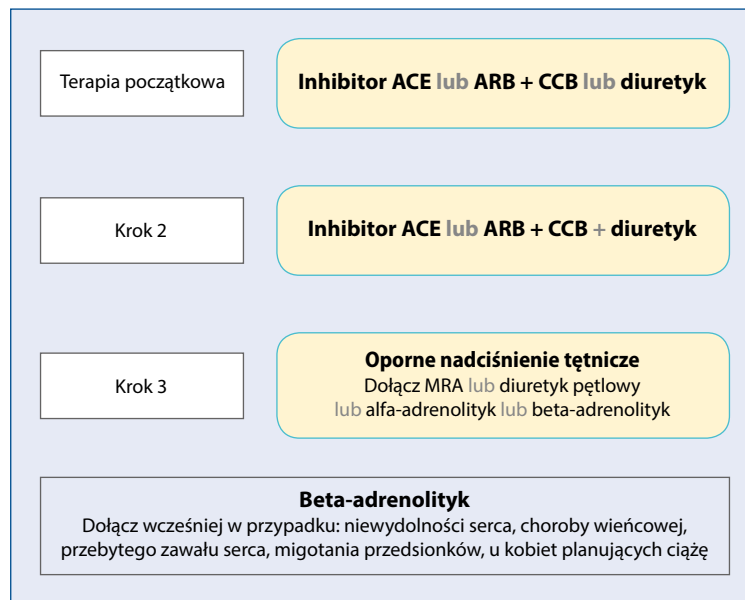
Statyny (*Statins*), szczególnie rosuwastatyna, są coraz powszechniej stosowane w wielu krajach, co jest uzasadnione farmakologicznie. Ponieważ rosuwastatyna charakteryzuje się zmniejszonym ryzykiem interakcji lekowych, w ostatnim czasie stała się podstawą SPC, nie tylko w połączeniu z ezetimibem [45]. Leki złożone, zawierające rosuwastatynę i lek przeciwplatekawy (kwas acetylosalicylowy w składzie jednej tabletki, zalecane szczególnie w prewencji wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego, mogą istotnie uprościć schemat postępowania terapeutycznego u wielu osób, u których istnieją wskazania do stosowania zarówno kwas acetylosalicylowy, jak i statyny [53]. Z drugiej strony połączenie rosuwastatyny z najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym antagonistą wapnia (rosuwastatyna/amłodypina) jest przykładem hybrydowego SPC zawierającego dwie substancje czynne stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii [54].

Leczenie (*Therapy*) nadciśnienia tętniczego różni się pomiędzy krajami, lecz główne założenia i grupy leków hipotensyjnych są takie same i wskazywane w zaleceniach międzynarodowych, amerykańskich i europejskich, jak również narodowych towarzystw naukowych [55]. Wykazano wielokrotnie, że w krajach, w których powszechnie stosuje się SPC — jak Portugalia czy Hiszpania — uzyskuje się lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego

na poziomie populacyjnym. Wytyczne europejskie z 2018 roku zalecają stosowanie SPC jako pierwszego kroku terapii hipotensyjnej [56]. Lek SPC powinien zawierać w swoim składzie inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistę receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor antagonist*), w połączeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem. W drugim kroku terapii można stosować preparat stanowiący połączenie leku blokującego układ renina-angiotensyna-aldosteron z antagonistą wapnia i diuretykiem. Algorytm ten przedstawiono na rycinie 4. Dlatego też tak istotna jest możliwość stosowania i dostępność SPC złożonych z najpopularniejszych ACE lub ARB, w połączeniu z antagonistą wapnia i/lub diuretykiem [57, 58].

Jednotabletkowa (*One pill*) terapia nadciśnienia tętniczego w formule SPC staje się coraz bardziej powszechna [59, 60]. Co do zasady preparaty SPC dostępne są w szerokiej gamie dawek, co umożliwia precyzyjne dostosowanie siły działania SPC do indywidualnych potrzeb pacjenta [61–63].

Na przykład ramipril jest jednym z najczęściej stosowanych inhibitorów ACE zarówno w Europie, jak i na świecie, a dostępność preparatów złożonych z antagonistą wapnia i/lub diuretykiem bądź w postaci połączenia trójlekowego (ramipril/amłodypina/hydrochlorotiazyd) pozwala na prowadzenie skutecznej terapii nadciśnienia tętniczego na różnych etapach, w razie potrzeby intensyfikację leczenia oraz stosowanie leków należących do



Rycina 4. Algorytm rozpoczynania terapii hipotensyjnej u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2018 roku (zaadaptowane z [56], zmodyfikowano); ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; ARB (*angiotensin II receptor antagonist*) — antagonistę receptora angiotensyny II; CCB (*calcium channel blocker*) — antagonistę wapnia; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) — antagonistę receptora mineralokortykoidowego

grupy najlepiej poznanych i przebadanych leków kardiologicznych [64, 65].

Spośród ARB najczęściej wybierane są leki zapewniające 24-godzinną kontrolę ciśnienia tętniczego i charakteryzujące się najwyższą skutecznością terapeutyczną w bezpośrednim (*head-to-head*) porównaniu z innymi lekami. Według autorów tego Stanowiska na pierwszym miejscu mogą być brane pod uwagę długodziałające ARB, takie jak kandesartan, olmesartan i telmisartan. W przypadku ich stosowania klinicyści powinni mieć możliwość zastosowania SPC z antagonistą wapnia lub lekiem moczopędnym.

Dostępność SPC trójlekowych, takich jak kandesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd, olmesartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd, telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd na następnym etapie leczenia może znacznie ułatwić skuteczną terapię trudnego w kontroli nadciśnienia tętniczego.

Alternatywne (*Additional*) preparaty SPC mogą być przydatne w leczeniu szczególnych grup pacjentów. U niektórych chorych w praktyce klinicznej przydatne mogą się okazać SPC inne niż wskazywane w podstawowym algorytmie leczenia nadciśnienia tętniczego. Duża grupa pacjentów podlegających prewencji wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych wymaga jednoczesnego podawania inhibitorów ACE oraz wysoce

kardioselektywnego beta-adrenolityku. W tej populacji możliwość stosowania SPC składającego się z leków najczęściej stosowanych w tej grupie chorych — bisoprololu i ramiprilu — zawartych w jednej tabletkę jest niezwykle cenna. Liczne grupy pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi, ostrymi zespołami wieńcowymi, niewydolnością serca i migotaniem przedsionków mogłyby również odnieść korzyść z możliwości zastosowania takiego połączenia. Połączenie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia lub antagonisty wapnia z diuretykiem także można rozważyć w leczeniu wybranych grup chorych.

Choroby współistniejące (*Comorbidities*) mają szczególne znaczenie w doborze optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, ponieważ wpływają one dodatkowo na całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe chorych. Dlatego też tak istotne jest, aby w grupie pacjentów omawianych w niniejszym Stanowisku przykładać szczególną wagę do kontroli masy ciała, ograniczania palenia tytoniu, odpowiedniej kontroli cukrzycy, podejmowania aktywności fizycznej, ograniczenia spożycia soli, stosowania zdrowej diety, zapobiegania przewlekłej chorobie nerek i niewydolności serca. Cel ten może zostać osiągnięty poprzez regularne wizyty kontrolne, w czasie których konieczna jest ocena stopnia przestrzegania zaleceń. Od niedawna dostępne w Europie nowe leki (inhibitory kotransportera gluko-

zowo-sodowego 2 [SGLT2, *sodium-glucose co-transporter-2*] — flozyny — lub analogi ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1) mogą być pomocne w spełnieniu wielu spośród wymienionych zaleceń i pod względem szerokiego spektrum działania mogą być przyrównane do statyn. Wkrótce jest oczekiwane pojawienie się na rynku nowych SPC opartych na inhibitorach SGLT2. Jesteśmy więc naoczniymi świadkami epokowej zmiany w sposobie leczenia cukrzycy z odejściem od stosowania pochodnych sulfonilomocznika na rzecz najnowszych leków: inhibitorów SGLT2 czy analogów glukagonopodobnego peptydu-1.

Ponadto pojawia się coraz więcej dowodów na możliwość bardziej powszechnego stosowania w poszczególnych grupach terapeutycznych nowoczesnych leków, których mechanizmy działania nie potwierdzają „efektu klasy”. W tym kontekście w przyszłości należałoby szczególnie poszukiwać SPC zawierających w składzie:

- eplerenon, a w przyszłości finerenon zamiast spironolaktonu [66];
- torasemid zamiast furosemidu [67];
- ranolazynę zamiast trimetazydyny [68];
- nebiwolol zamiast starszych beta-adrenolityków [69].

Times to act — to tytuł naszego Stanowiska. Wierzymy, że w erze post-COVID potrzebie intensyfikacji terapii oraz aktywnego poszukiwania pacjentów obarczonych ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym, powinno równoległe towarzyszyć wprowadzanie najnowszych schematów terapeutycznych opartych na SPC. W skład preparatów SPC powinny wchodzić skuteczne, szeroko przebadane leki hipolipemizujące i hipotensyjne, o których jest mowa w niniejszym dokumencie [70]. Takie podejście umożliwi jeszcze lepszą kontrolę najważniejszych dwóch czynników ryzyka sercowo-naczyniowego we Włoszech, Hiszpanii, Polsce i Uzbekistanie.

KONFLIKT INTERESÓW

Krzysztof J. Filipiak — Adamed, Alfasigma, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Krka, Mundipharma, Mylan, Novartis, Sandoz, Servier, Viatrix. Miguel Camafort Babkowski — Adamed. Matteo Cameli — Adamed, AstraZeneca, Novo Nordisk, General Electric. Stefano Carugo — Adamed. Claudio Ferri — Adamed. Djamshid B. Irisov — Adamed. Krzysztof Narkiewicz — Adamed, Bausch Health, Berlin-Chemie/Menarini, Egis, Gedeon Richter, Idorsia, Krka, Medtronic, Novo Nordisk, Polpharma, Recordati, Servier. Ulugbek

Nizamov — Adamed. Leopoldo Pérez de Isla — Adamed, Almirall, Amgen, Bayer, Esteve, Ferrer, MSD, Mylan, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier. Anna Tomaszuk-Kazberuk — Adamed, Boehringer Ingelheim, Krka, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Servier, Takeda. Andrea Ungar — Adamed. Aleksandra Gąsecka — Adamed, AstraZeneca, Bausch Health, Berlin-Chemie/Menarini, Krka, Servier

OŚWIADCZENIE

Materiał opracowany przez międzynarodową Radę Ekspertów przy współpracy z firmą Adamed Pharma S.A.

PIŚMIENNICTWO

1. 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/).
2. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
3. Tazerji SS, Shahabinejad F, Tokasi M, et al. Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Rep*. 2022; 26: 101505, doi: [10.1016/j.genrep.2022.101505](https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101505), indexed in Pubmed: [35071820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35071820/).
4. Szarpak L, Filipiak KJ, Skwarek A, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2022; 29(1): 33–43, doi: [10.5603/CJ.a2021.0167](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0167), indexed in Pubmed: [34897631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34897631/).
5. Szarpak L, Rafique Z, Gasecka A, et al. A systematic review and meta-analysis of effect of vitamin D levels on the incidence of COVID-19. *Cardiol J*. 2021; 28(5): 647–654, doi: [10.5603/CJ.a2021.0072](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0072), indexed in Pubmed: [34308537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308537/).
6. Szarpak L, Pruc M, Gasecka A, et al. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131(9): 802–807, doi: [10.20452/pamw.16048](https://doi.org/10.20452/pamw.16048), indexed in Pubmed: [34180610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34180610/).
7. Szarpak L, Mierzejewska M, Jurek J, et al. Effect of Coronary Artery Disease on COVID-19-Prognosis and Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology (Basel)*. 2022; 11(2), doi: [10.3390/biology11020221](https://doi.org/10.3390/biology11020221), indexed in Pubmed: [35205088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205088/).
8. Kaminska H, Szarpak L, Kosior D, et al. Impact of diabetes mellitus on in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021; 58(8): 1101–1110, doi: [10.1007/s00592-021-01701-1](https://doi.org/10.1007/s00592-021-01701-1), indexed in Pubmed: [33778910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778910/).
9. Di Ciaula A, Krawczyk M, Filipiak KJ, et al. Noncommunicable diseases, climate change and iniquities: What COVID-19 has taught us about syndemic. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51(12): e13682, doi: [10.1111/eci.13682](https://doi.org/10.1111/eci.13682), indexed in Pubmed: [34551123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34551123/).
10. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35(2): 215–229, doi: [10.1007/s10557-020-07084-9](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9), indexed in Pubmed: [33074525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074525/).
11. Olszanecka-Glinianowicz M, Dudek D, Filipiak KJ, et al. Letter to Editor. Treatment of overweight and obesity during and after a pandemic. Let's not wait for the development of complications — new guidelines for doctors. *Psychiatr Pol*. 2020; 54(6): 1263–1268, doi: [10.12740/PP/130768](https://doi.org/10.12740/PP/130768), indexed in Pubmed: [33740809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740809/).

12. Sisti N, Valente S, Mandoli GE, et al. COVID-19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. *Postgrad Med J*. 2021; 97(1145): 175–179, doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138080](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138080), indexed in Pubmed: [32732260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732260/).
13. Gasecka A, Pruc M, Kukula K, et al. Post-COVID-19 heart syndrome. *Cardiol J*. 2021; 28(2): 353–354, doi: [10.5603/CJ.a2021.0028](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0028), indexed in Pubmed: [33645626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645626/).
14. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165898/).
15. Pruc M, Merza Y, Filipiak KJ, et al. Treatment prospects for post-COVID-19 cardiac patients. *Cardiol J*. 2022; 29(3): 533–534, doi: [10.5603/CJ.a2022.0022](https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0022), indexed in Pubmed: [35470418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35470418/).
16. Torlasco C, Faini A, Pengo MF, et al. May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Italy. *Eur Heart J Suppl*. 2021; 23(Suppl B): B77–B81, doi: [10.1093/eurheartj/suab054](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab054), indexed in Pubmed: [34248433](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34248433/).
17. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, et al. Nutrients and nutraceuticals for the management of high normal blood pressure: an evidence-based consensus document. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26(1): 9–25, doi: [10.1007/s40292-018-0296-6](https://doi.org/10.1007/s40292-018-0296-6), indexed in Pubmed: [30671873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671873/).
18. 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, Italian Society of Hypertension (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/).
19. 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/).
20. 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/).
21. Del Pinto R, Grassi G, Muijesan ML, 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/).
22. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(1): 260–271, doi: [10.1016/j.jacl.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28391894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391894/).
23. Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G, et al. [Hypertension in the elderly: have new guidelines changed the management?] [Article in French]. *Rev Med Suisse*. 2019; 15(662): 1597–1602, indexed in Pubmed: [31508910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31508910/).
24. Torlasco C, Faini A, Makil E, et al. Nation-wide hypertension screening in Italy: data from May Measurements Month 2017-Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl D): D66–D70, doi: [10.1093/eurheartj/suz058](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz058), indexed in Pubmed: [31043882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31043882/).
25. Hayes TL, Larimer N, Adami A, et al. Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference. *J Aging Health*. 2009; 21(4): 567–580, doi: [10.1177/0898264309332836](https://doi.org/10.1177/0898264309332836), indexed in Pubmed: [19339680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339680/).
26. Rita DP, Dobre M, Pagliacci S, et al. Impact of guidelines on hypertension control in the elderly. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(16): 1952–1959, doi: [10.2174/1381612826666201207230956](https://doi.org/10.2174/1381612826666201207230956), indexed in Pubmed: [33290195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33290195/).
27. Torlasco C, Faini A, Ferri C, et al. May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Italy. *Eur Heart J Suppl*. 2020; 22(Suppl H): H70–H73, doi: [10.1093/eurheartj/suaa032](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa032), indexed in Pubmed: [32884475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884475/).
28. Lapi F, Lucenteforte E, Moschini M, et al. Representativeness of the “Fiesole Misurata” study database for use in pharmaco-epidemiological investigations on adherence to antihypertensive medications. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25(4): 433–445, doi: [10.1007/s40520-013-0060-7](https://doi.org/10.1007/s40520-013-0060-7), indexed in Pubmed: [23780690](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23780690/).
29. Burnier M, Egan BM. Adherence in hypertension: a review of prevalence, risk factors, impact, and management. *Circ Res*. 2019; 124(7): 1124–1140, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313220](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220), indexed in Pubmed: [30920917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920917/).
30. 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/).
31. Malo S, Aguilar-Palacio I, Feja C, et al. Effect of patient and treatment factors on persistence with antihypertensive treatment: A population-based study. *PLoS One*. 2021; 16(1): e0245610, doi: [10.1371/journal.pone.0245610](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245610), indexed in Pubmed: [33450744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33450744/).
32. 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/).
33. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. SAFEHEART Investigators. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. The SAFEHEART follow-up registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(6): 444–450, doi: [10.1016/j.rec.2016.10.010](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.10.010), indexed in Pubmed: [27913073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913073/).
34. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011; 58(4): 566–572, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592), indexed in Pubmed: [21825231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21825231/).
35. Genovesi S, Parati G, Giussani M, et al. How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(3): 183–193, doi: [10.1007/s40292-020-00369-y](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00369-y), indexed in Pubmed: [32170711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170711/).
36. Urاران-Laresgoiti M, Nuño-Solinis R, Urizar E, et al. [The approach to hypercholesterolemia in health strategies and plans in Spain: present situation and future proposals] [Article in Spanish]. *An Sist Sanit Navar*. 2021; 44(3): 339–350, doi: [10.23938/ASSN.0958](https://doi.org/10.23938/ASSN.0958), indexed in Pubmed: [34142984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34142984/).
37. Ferri C, Ferri L, Desideri G. Management of hypertension in the elderly and frail elderly. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017; 24(1): 1–11, doi: [10.1007/s40292-017-0185-4](https://doi.org/10.1007/s40292-017-0185-4), indexed in Pubmed: [28181201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28181201/).
38. Bruno RM, Taddei S, Borghi C, et al. Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) position paper on the role of renal denervation in the management of the difficult-to-treat hypertensive patient. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020; 27(2): 109–117, doi: [10.1007/s40292-020-00367-0](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00367-0), indexed in Pubmed: [32157642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32157642/).
39. Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, et al. SAFEHEART investigators. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. *J Clin Lipidol*. 2021; 15(4): 584–592, doi: [10.1016/j.jacl.2021.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.04.011), indexed in Pubmed: [34052174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052174/).
40. 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/).
41. Tocci G, Presta V, Ferri C, et al. Blood pressure targets achievement according to 2018 ESC/ESH guidelines in three European excellence

- centers for hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020; 27(1): 51–59, doi: [10.1007/s40292-020-00359-0](https://doi.org/10.1007/s40292-020-00359-0), indexed in Pubmed: [31916207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916207/).
42. Volpe M, Gallo G, Modena MG, et al. Members of the Board of the Italian Society of Cardiovascular Prevention. Blood pressure targets achievement according to 2018 ESC/ESH guidelines in three european excellence centers for hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022; 29(2): 91–102, doi: [10.1007/s40292-021-00503-4](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00503-4), indexed in Pubmed: [35025091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35025091/).
 43. 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/).
 44. Woźakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Mamcarz A, et al. [Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2014; 72(9): 847–853, doi: [10.5603/KP.2014.0182](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0182), indexed in Pubmed: [25231425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231425/).
 45. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Muñoz-Grijalvo O, et al. Long-term effect of 2 intensive statin regimens on treatment and incidence of cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFE-HEART study. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(6): 989–996, doi: [10.1016/j.jacl.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.10.005), indexed in Pubmed: [31706904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31706904/).
 46. Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010; 35(2): 139–151, doi: [10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x), indexed in Pubmed: [20456733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456733/).
 47. Mukhtar RYA, Reid J, Reckless JPD. Pitavastatin. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(2): 239–252, doi: [10.1111/j.1742-1241.2005.00461.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00461.x), indexed in Pubmed: [15854203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15854203/).
 48. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
 49. Pęczek P, Leśniewski M, Mazurek T, et al. Antiplatelet effects of PCSK9 inhibitors in primary hypercholesterolemia. *Life (Basel).* 2021; 11(6), doi: [10.3390/life11060466](https://doi.org/10.3390/life11060466), indexed in Pubmed: [34071103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34071103/).
 50. Rogula S, Błażejowska E, Gąsecka A, et al. Inclisiran-silencing the cholesterol, speaking up the prognosis. *J Clin Med.* 2021; 10(11), doi: [10.3390/jcm10112467](https://doi.org/10.3390/jcm10112467), indexed in Pubmed: [34199468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199468/).
 51. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: a statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021; 325: 99–109, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039), indexed in Pubmed: [33892925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892925/).
 52. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Expert reviewers. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020; 73(2): 161–167, doi: [10.1016/j.rec.2019.08.012](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.08.012), indexed in Pubmed: [31818706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818706/).
 53. 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/).
 54. Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2013; 166(2): 282–289. e1, doi: [10.1016/j.ahj.2013.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.04.011), indexed in Pubmed: [23895811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23895811/).
 55. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. 2019 Guidelines for the management of hypertension — part 1–7. *Arterial Hypertension.* 2019; 23(2): 41–87, doi: [10.5603/ah.a2019.0008](https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0008).
 56. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
 57. 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/).
 58. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012; 59(6): 1124–1131, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.112.194167](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.112.194167), indexed in Pubmed: [22566499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566499/).
 59. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, et al. Single-pill combinations (SPCs) and treatment of arterial hypertension in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(12): 1357–1367, doi: [10.5603/KP.2017.0237](https://doi.org/10.5603/KP.2017.0237), indexed in Pubmed: [29251761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251761/).
 60. 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/).
 61. Dezii CM, Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care.* 2001; 10(2 Suppl): 6–10, indexed in Pubmed: [11729406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11729406/).
 62. Campana E, Cunha V, Glaveckaite S, et al. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens.* 2020; 38(12): 2369–2377, doi: [10.1097/HJH.0000000000002598](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002598), indexed in Pubmed: [32833920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833920/).
 63. Lopatowska P, Młodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, et al. Adhering to the principles of clinical pharmacology — the correct fixed combinations of antihypertensive drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(2): 165–170, doi: [10.1080/17512433.2018.1412826](https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1412826), indexed in Pubmed: [29192802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192802/).
 64. Filipiak KJ, Tomaniak M, Platek AE, et al. Negative predictors of treatment success in outpatient therapy of arterial hypertension in Poland. Results of the CONTROL NT observational registry. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(2): 353–361, doi: [10.5603/KPa2017.0211](https://doi.org/10.5603/KPa2017.0211), indexed in Pubmed: [29131289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131289/).
 65. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301), indexed in Pubmed: [10639539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639539/).
 66. Siewaszewicz E, Filipiak KJ, Opolski G, et al. Aldosterone antagonists in post-myocardial infarction heart failure-clinical practice in Poland—reasons, methods and preliminary results of a questionnaire-based survey. *Pol Prz Kardiol.* 2010; 12: 9–17.
 67. Mamcarz A, Filipiak KJJ, Drożdż J, et al. [Loop diuretics: old and new ones — which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure] [Article in Polish]. *Kardiologia Pol.* 2015; 73(3): 225–232, doi: [10.5603/KP.2015.0051](https://doi.org/10.5603/KP.2015.0051), indexed in Pubmed: [25791979](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25791979/).
 68. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Ranolazine — could an antianginal drug be used in stroke prevention? *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022; 14: 200137, doi: [10.1016/j.ijcrp.2022.200137](https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200137), indexed in Pubmed: [35677351](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677351/).
 69. Filipiak KJ, Gąsecka A, Lewandowski M, et al. Attitudes of Polish physicians towards new antihypertensive agents — a final report from the ALMONDS survey. *Folia Cardiol.* 2016; 11(2): 85–95, doi: [10.5603/fo.2016.0014](https://doi.org/10.5603/fo.2016.0014).
 70. Nucera G, Chirico F, Rafique Z, et al. Need to update cardiological guidelines to prevent COVID-19 related myocardial infarction and ischemic stroke. *Cardiol J.* 2022; 29(1): 174–175, doi: [10.5603/CJ.a2021.0120](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0120), indexed in Pubmed: [34642925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34642925/).

TIMES TO ACT. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowisko Ekspertów 2022 Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze — dwa najważniejsze i modyfikowalne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej. Komentarz

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. The commentary

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

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

„TIMES TO ACT. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowisko Ekspertów 2022” to niezwykle ważny i jednocześnie wyjątkowy dokument [1]. Ujmując geograficznie afiliacje Autorów przekładające się na tytuł konsensusu, otrzymaliśmy dokument europejsko-azjatycki; niezwykle aktualny, bo odnoszący się do obecnej sytuacji pandemicznej, a jednocześnie ponadczasowy, jako że zagadnienia prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, będących ciągle główną przyczyną zgonów na świecie, stanowią od kilku dekad przedmiot obserwacji, rozważań i prób wypracowania optymalnego postępowania. Dokument ma jednakowoż wymiar uniwersalny, bo — chociaż dotyczy krajów różniących się uwarunkowaniami kulturowymi, statusem ekonomicznym obywateli, a także funkcjonowaniem systemem opieki zdrowotnej i dostępnością do lekarza — problemy związane z zapobieganiem schorzeniom układu sercowo-naczyniowego pozostają niezmiennie. Duże rozpowszechnienie dwóch najważniejszych, niestety źle kontrolowanych, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

stwierdza się zarówno w krajach Europy zachodniej i środkowej, jak i w Uzbekistanie, czyli kraju środkowo-azjatyckim. We wszystkich tych państwach nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia dotyczą znacznego odsetka dorosłej populacji (odpowiednio 26–40% i 15–53% populacji z krajów wymienionych w tytule dokumentu), ale należy również podkreślić rozpowszechnienia takich schorzeń i czynników ryzyka, jak cukrzyca, nikotynizm, przewlekła choroba nerek i niewydolność serca. Właśnie ta wielochorobowość skojarzona z utrudnionym dostępem do lekarza w czasie pandemii, zdefiniowana jako syndemia, powodowała znaczący wzrost śmiertelności i skutkowała wytworzeniem długu zdrowotnego, którego efekty już obserwujemy, a zmagać się z nimi będziemy zapewne przez najbliższe kilka lat.

Autorzy niezwykle celnie i syntetycznie diagnozują niezadawalający istniejący stan rzeczy, a jednocześnie podają receptę, której zastosowanie daje nadzieję na poprawę sytuacji. Niedostateczne rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii, inercja terapeutyczna nawet po dokonaniu rozpoznania, niski stopień przestrzegania zaleceń i mała wytrwałość w terapii długo- lub bezterminowej i wreszcie niestosowanie lub stosowanie u niewystarczającej liczby chorych nowych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych to główne „grzechy” wymienione przez Autorów tego eksperckiego dokumentu popełniane zarówno

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
I Klinika Kardiologii i Elektroterapii
Świętokrzyskie Centrum Kardiologii
ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce
e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

przez pacjentów, jak i lekarzy. Jednocześnie, w czasach *post-COVID*, Autorzy wskazują na możliwości poprawy istniejącej sytuacji poprzez aktywne poszukiwanie pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i jednocześnie obarczonych nadciśnieniem tętniczym lub/i hipercholesterolemią oraz intensyfikację terapii z zastosowaniem nowoczesnych, skutecznych i bezpiecznych leków złożonych, w tym hybrydowych. U pacjentów z hipercholesterolemią i nadciśnieniem tętniczym rozpoznanie powinno iść w parze wprowadzaniem najnowszych schematów terapeutycznych opartych na lekach łączonych (SPC, *single-pill combination*). Autorzy, dyskutując o możliwościach stosowania nowych SPC, łączących nowoczesne leki z różnych grup terapeutycznych, podkreślają, że ich mechanizm działania nie potwierdza „efektu klasy”. Warto o tym pamiętać, wybierając określony moduł terapii i konkretny preparat SPC również o składzie hybrydowym.

Autorzy zwracają uwagę dużą skuteczność i bezpieczeństwo rosuvastatyny i sugerują podjęcie próby wdrożenia jej małych dawek nawet u pacjentów nietolerujących statyn. Jako niewątpliwy walor tego leku podkreślają również niskie ryzyko interakcji związane z niewielkim stopniem metabolizowania leku w wątrobie z udziałem CYP3A4.

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące terapii dyslipidemii oraz wytycznych prewencyjnych zdefiniowano niższe docelowe cele terapeutyczne dla cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*) wymagane u pacjentów z grup bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [2]. Wdrożenie terapii statynami w prewencji pierwotnej według rekomendacji ESC na podstawie skali SCORE2 u pozornie zdrowych osób z podziałem na kategorie wiekowe jest zalecane u osób w wieku 40–49 lat przy ryzyku zdarzeń i zgonów sercowo-naczyniowych wynoszącym 7,5% i więcej, a u osób w wieku 50–69 lat przy ryzyku nie niższym niż 10%. W badaniu *Copenhagen General Population Study*, przeprowadzonym w duńskiej populacji, obejmującym 66 909 osób w wieku 40–69 lat, pierwotnie bez schorzeń układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, choroby nerek i niestosujących statyn, w 9-letniej obserwacji (od

2003 do 2015 r.) wykazano, że w porównaniu z wytycznymi amerykańskimi i brytyjskimi punkt odcięcia dla wdrożenia terapii statyną był na najwyższym poziomie w zaleceniach europejskich z 2021 roku (34%, 26% *vs.* 4% populacji, w której rozwijają się incydenty sercowo-naczyniowe zakończone i niezakończzone zgonem w trakcie 9-letniej obserwacji) [3]. Sugeruje się wobec tego obniżenie punktu odcięcia dla włączenia statyn w populacji 40–69 lat do wartości ryzyka przekraczającej 5% [3]. Dania należy do krajów niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego, tym bardziej zatem podobne rozważania należałoby uwzględnić w krajach umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Prezentowane stanowisko włosko-hiszpańskie-polsko-uzbeckie pokrywa całe spektrum ryzyka sercowo-naczyniowego wyróżnianego w europejskich wytycznych — od niskiego w przypadku Hiszpanii, umiarkowanego we Włoszech, wysokiego dla Polski i bardzo wysokiego w przypadku Uzbekistanu. To dodatkowy walor tego euroazjatyckiego konsensusu, który — mimo różnorodności adresatów — zawiera uniwersalny przekaz dotyczący podjęcia szybkich działań zmierzających do kontroli dwóch podstawowych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemii. *TIME TO ACT*, „czas na działanie” (dodałabym ‘najwyższy’ czas), brzmi zalecenie zawarte w tytule, a strategię działania — proste, skuteczne i mierzące do wyznaczonego celu — przedstawiono zwięźle i klarownie w tekście dokumentu.

PIŚMIENNICTWO

1. Filipiak KJ, Babkowski MC, Cameli M, et al. *TIMES TO ACT*. Włosko-Hiszpańsko-Polsko-Uzbeckie Stanowiska Ekspertów 2022. Dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze — dwa najważniejsze i modyfikowalne czynniki ryzyka w praktyce klinicznej. *Choroby Serca i Naczyń*. 2022; 19(2): 49–58, doi: [10.5603/ChSIN.2022.0006](https://doi.org/10.5603/ChSIN.2022.0006).
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group, 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/).
3. Mortensen MB, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Statin eligibility for primary prevention of cardiovascular disease according to 2021 European prevention guidelines compared with other international guidelines. *JAMA Cardiol*. 2022; 7(8): 836–843, doi: [10.1001/jama-cardio.2022.1876](https://doi.org/10.1001/jama-cardio.2022.1876), indexed in Pubmed: [35793078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793078/).

O co pytają nas chorzy w ostatnim czasie? Czyli co wpływa lub nie wpływa na ryzyko nadciśnienia tętniczego?

What have the patients been asking us about recently?

What affects or does not the risk of arterial hypertension?

Stanisław Surma^{1, 2} , Monika Romańczyk¹ , Maciej R. Czerniuk³ , Krzysztof J. Filipiak⁴ 

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Klub Młodych Hipertensjologów, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

³Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą cywilizacyjną, która w istotnym stopniu przyczynia się do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego i przedwczesnego zgonu. Bardzo duże rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego jest w znacznej mierze spowodowane niedostateczną wiedzą społeczeństwa w zakresie czynników ryzyka jego wystąpienia. Prawidłowa wiedza na temat nieklasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego, takich jak narażenie na zanieczyszczenie powietrza i hałas środowiskowy, palenie e-papierosów i papierosów wykorzystujących system podgrzewania tytoniu oraz zapalenie przyzębia, jest z punktu widzenia skali tych zjawisk bardzo ważna. Obserwuje się także występowanie błędnych przekonań dotyczących przyczyn nadciśnienia tętniczego, przypisujących działanie powodujące jego rozwój regularnemu spożywaniu kawy czy niedoborowi witaminy D. W niniejszym przeglądzie literatury podsumowano wiedzę w zakresie wybranych nieklasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego, a także omówiono wybrane czynniki, które są błędnie postrzegane jako przyczyniające się do wystąpienia tej choroby.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 61–70

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, nieklasyczne czynniki ryzyka, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Arterial hypertension is a lifestyle disease that contributes significantly to an increase in cardiovascular risk and premature death. The very high prevalence of arterial hypertension is caused, to a large extent, by the insufficient knowledge of society as to the risk factors for its occurrence. Correct knowledge about non-classical risk factors for hypertension, such as exposure to air pollution and environmental noise, smoking e-cigarettes and heat-not-burn cigarettes, and periodontitis is very important from the point of view of the scale of these phenomena. There is also an erroneous knowledge of the causes of hypertension, attributing such an effect to regular coffee consumption or vitamin D deficiency. This review of the literature summarizes the knowledge of selected non-classical risk factors for hypertension and discusses some factors that are mistakenly perceived as contributing to the onset of hypertension.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 61–70

Key words: arterial hypertension, non-classical risk factors, cardiovascular risk

Adres do korespondencji:

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

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą cywilizacyjną, której częstość występowania na świecie w ostatnich 30 latach (1990–2019) uległa podwojeniu (648 mln vs. 1,278 mld przypadków) [1]. W Polsce odsetek osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 42,7%, natomiast jedynie u 23% spośród nich ciśnienie tętnicze (BP, *blood pressure*) jest dobrze kontrolowane [2].

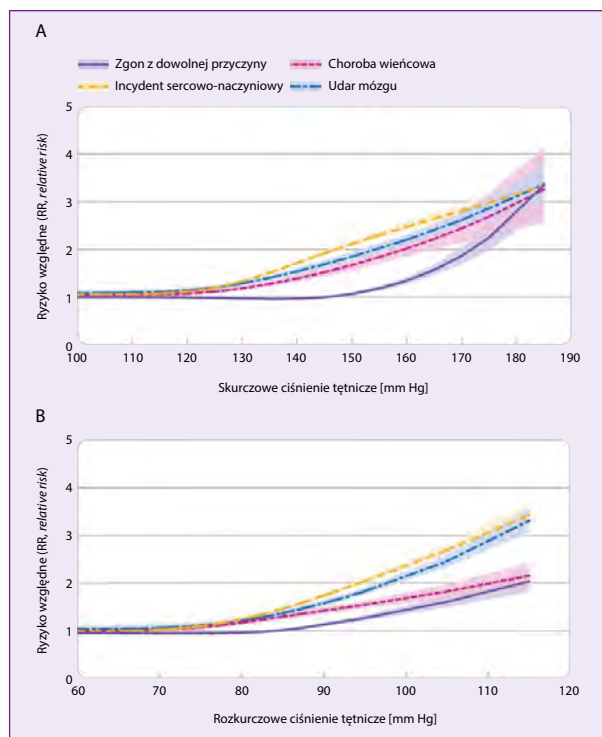
Podwyższone BP w istotny sposób przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) i przedwczesnego zgonu. W metaanalizie 17 badań obserwacyjnych przeprowadzonej przez Luo i wsp. oceniano wpływ nadciśnienia tętniczego na długoterminowe konsekwencje sercowo-naczyniowe wśród młodych dorosłych. Wykazano, że w porównaniu z osobami z optymalnym BP (< 120/80 mm Hg) osoby z prawidłowym BP, wysokim prawidłowym BP, nadciśnieniem tętniczym I stopnia i nadciśnieniem tętniczym II stopnia charakteryzowały się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (wzrost ryzyka odpowiednio o: 19%, 35%, 92% oraz 215%) (ryc. 1) [3].

W przeglądzie literatury autorstwa Surmy i wsp. stwierdzono, że wiedza zarówno osób młodszych, jak i starszych w zakresie przyczyn CVD, w tym nadciśnienia tętniczego, była niewystarczająca [4, 5]. Co więcej, w badaniach obejmujących studentów kierunku lekarskiego oraz chorych korzystających z usług poradni lekarza rodzinnego wykazano, że wiedza na temat przyczyn nadciśnienia tętniczego także była niewystarczająca, a często też błędna [6, 7].

Niski poziom wiedzy dotyczącej czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego stanowi jedną z ważniejszych przyczyn tak dużego rozpowszechnienia tej choroby, ale też przyczynia się do słabej kontroli BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Dlatego w niniejszej pracy podsumowano wiedzę na temat wybranych nieklasycznych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego oraz omówiono wybrane czynniki, które są błędnie postrzegane jako przyczyniające się do wystąpienia tej choroby.

ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA

Zanieczyszczenie powietrza jest wywołane zwiększoną obecnością w nim pyłów określanych w zależności od ich wielkości jako $PM_{1,0}$ (< 1 μm), $PM_{2,5}$ (< 2,5 μm) i PM_{10} (2,5–10 μm), a także takich gazów, jak: dwutlenek siarki (SO_2), tlenek i dwutlenek azotu (NO , NO_2), tlenek węgla (CO) i ozon (O_3) [8]. Dane epidemiologiczne wska-



Rycina 1. Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych (opracowano na podstawie [3])

zują, że zanieczyszczenia powietrza są powodem 4,2 mln rocznie przedwczesnych zgonów na świecie oraz odpowiadają za 3,2% globalnego obciążenia chorobami [9, 10].

Wpływ zanieczyszczeń powietrza na BP był przedmiotem wielu badań. W badaniu Choi i wsp., obejmującym 98 577 osób w wieku $55,5 \pm 14,9$ roku, oceniano krótkoterminowe oddziaływanie ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza na BP. Stwierdzono, że narażenie na O_3 oraz NO_2 w istotny sposób zwiększało skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*), szczególnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym [11]. Z kolei w badaniu autorstwa Li i wsp., które obejmowało ponad 39 000 osób, oceniano związek pomiędzy narażeniem na zanieczyszczenia powietrza a długotrwałymi zmianami BP. Wykazano, że każde zwiększenie zawartości $PM_{2,5}$, PM_{10} oraz NO_2 o 1 $\mu g/m^3$ powodowało istotny wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego (odpowiednio: iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,029, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,001–1,057; OR = 1,015, 95% CI: 1,001–1,029 oraz OR = 1,069, 95% CI: 1,038–1,100). Na zależności te miały wpływ czynniki takie jak: palenie papierosów, spożywanie alkoholu, dieta bogata w tłuszcze oraz aktywność fizyczna [12]. Pozytywny związek pomiędzy zanieczyszczeniami powietrza a ryzykiem

nadciśnienia tętniczego potwierdzają również wyniki metaanaliz. W metaanalizie 14 badań, którą przeprowadzili Huang i wsp., dokonano próby podsumowania wiedzy w zakresie krótko- i długoterminowego wpływu ekspozycji na zanieczyszczenia powietrza na ryzyko wzrostu BP u dzieci i młodzieży. Wykazano, że ekspozycja na PM_{10} była istotnie związana ze zwiększeniem SBP w obserwacji krótkoterminowej (każde zwiększenie zanieczyszczenia o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prowadziło do zwiększenia SBP o $0,267 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,033\text{--}0,501 \text{ mm Hg}$). Z kolei w obserwacji długoterminowej ekspozycja na NO_2 , $PM_{2,5}$ oraz PM_{10} także wiązała się ze zwiększeniem SBP (każde zwiększenie zanieczyszczenia o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prowadziło do zwiększenia SBP odpowiednio o: $0,754 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,541\text{--}0,968 \text{ mm Hg}$; $1,809 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,962\text{--}2,655 \text{ mm Hg}$ oraz $0,526 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,095\text{--}0,958 \text{ mm Hg}$). W odniesieniu do rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) istotny wpływ stwierdzono jedynie w przypadku długotrwałych efektów narażenia na $PM_{2,5}$ oraz PM_{10} (każde zwiększenie zanieczyszczenia o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prowadziło do zwiększenia DBP odpowiednio o $0,931 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,157\text{--}1,705 \text{ mm Hg}$ oraz $0,378 \text{ mm Hg}$, 95% CI: $0,022\text{--}0,735 \text{ mm Hg}$) [13]. W podobnej metaanalizie obejmującej wyniki 15 badań Yan i wsp. także stwierdzili, że ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza istotnie zwiększała SBP i DBP u dzieci i młodzieży. Co więcej, długotrwała ekspozycja na PM_{10} istotnie zwiększała (o 17%) ryzyko nadciśnienia tętniczego [14]. W metaanalizie, którą przeprowadzili Qin i wsp., obejmującej 53 badania kliniczne, stwierdzono, że ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego ulegało istotnemu zwiększeniu u osób dorosłych wraz z każdym zwiększeniem o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $PM_{2,5}$ (OR = 1,10, 95% CI: 1,07–1,14), PM_{10} (OR = 1,04, 95% CI: 1,02–1,07) oraz SO_2 (OR = 1,21, CI: 1,08–1,36) [15]. W metaanalizie wyników 100 badań Yang i wsp. również potwierdzili pronadciśnieniowy wpływ zanieczyszczeń powietrza [16].

Badania obserwacyjne umożliwiają jedynie sformułowanie hipotezy, ale nie pozwalają na ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między zanieczyszczeniem powietrza a rozwojem nadciśnienia tętniczego. Dlatego też warto wspomnieć, że w randomizowanym badaniu autorstwa Huddy i wsp. wykazano, że zastosowanie oczyszczaczy powietrza przez osoby zamieszkujące w pobliżu miejsc cechujących się intensywnym ruchem drogowym wiązało się ze zmniejszeniem pronadciśnieniowego wpływu zanieczyszczenia powietrza [17]. Po-

dobne wyniki uzyskali Morishita i wsp. w randomizowanym badaniu obejmującym 40 osób w starszym wieku, stwierdzając że zastosowanie przenośnych oczyszczaczy powietrza zmniejszyło narażenie na $PM_{2,5}$, co przełożyło się na obniżenie SBP o $3,2 \text{ mm Hg}$ (95% CI: od $-6,1$ do $-0,2 \text{ mm Hg}$) [18].

Podsumowując, należy stwierdzić, że zanieczyszczenie powietrza istotnie wpływa na zwiększenie BP zarówno u osób młodych, jak i u dorosłych, przyczyniając się w ten sposób do wzrostu ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Zanieczyszczenia powietrza są zatem nieklasycznym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego.

HAŁAS ŚRODOWISKOWY

Jak wskazuje Europejska Agencja Środowiska (EEA, *European Environment Agency*), ponad 100 mln osób w Europie jest narażonych na szkodliwy poziom zanieczyszczenia środowiska hałasem. Hałas drogowy to szczególnie problem zdrowia publicznego na wielu obszarach miejskich. Co więcej, długotrwałe narażenie na hałas w środowisku przyczynia się co roku do 48 000 nowych przypadków chorób serca i 12 000 przedwczesnych zgonów w Europie. Ponadto 22 mln osób doświadcza przewlekłego rozdrażnienia, a 6,5 mln — przewlekłych zaburzeń snu [19].

Wpływ hałasu środowiskowego na BP i ryzyko nadciśnienia tętniczego oceniano w wielu badaniach. Chen i wsp. w badaniu obejmującym 1390 osób narażonych i 1399 nienarażonych na hałas w miejscu pracy stwierdzili, że osoby z pierwszej grupy charakteryzowały się istotnie wyższymi SBP i DBP (odpowiednio: $125,1 \pm 13,9 \text{ mm Hg}$ vs. $117,2 \pm 15,7 \text{ mm Hg}$ oraz $77,6 \pm 10,7 \text{ mm Hg}$ vs. $70,0 \pm 10,5 \text{ mm Hg}$). U osób narażonych na hałas w miejscu pracy występowało znacznie większe ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego (OR = 1,941, 95% CI: 1,471 2,561) [20]. Petri i wsp. w badaniu obejmującym 517 osób stwierdzili zaś, że ekspozycja na hałas w nocy, szczególnie kolejowy, w istotny sposób zwiększała DBP [21]. Rojek i wsp. także oceniali nocną ekspozycję na hałas — w tym przypadku lotniczy. Badaniem objęto 48 osób narażonych i 50 nienarażonych na hałas lotniczy w nocy. Wykazano, że osoby z pierwszej grupy charakteryzowały się większymi zaburzeniami snu (wyższy wynik w Ateńskiej Skali Bezsenności: $4,3$ vs. $2,3$; $p = 0,01$) oraz wyższym o 162% ryzykiem bezsenności. Co więcej, u osób narażonych na hałas występowało w nocy wyższe DBP niż u osób nienarażonych ($64,6 \text{ mm Hg}$

vs. 61,7 mm Hg; $p = 0,03$). Bezsenność wśród osób narażonych na hałas lotniczy skutkowała wyższym SBP w trakcie doby (115,2 mm Hg vs. 122,2 mm Hg; $p = 0,03$) i w nocy (103,7 mm Hg vs. 112,2 mm Hg; $p = 0,02$) [22]. W innym badaniu Rojek i wsp. [23] stwierdzili ponadto, że narażenie na hałas lotniczy było związane z wyższym DBP w pomiarach gabinetowych i w nocy, z bardziej zaawansowaną sztywnością tętnic i niekorzystnymi zmianami funkcji rozkurczowej lewej komory serca. Dodatkowo, u osób narażonych na hałas lotniczy, nawet u tych z prawidłowym BP, zaobserwowano przyspieszone usztywnienie tętnic w stopniu zależnym od uciążliwości hałasu [23]. W metaanalizie wyników 24 badań, którą przeprowadzili Bolm-Audorff i wsp. [24], dokonano podsumowania wiedzy w zakresie wpływu hałasu w miejscu pracy na ryzyko nadciśnienia tętniczego. Wykazano, że narażenie na hałas o natężeniu ≥ 80 dB, bez względu na płeć, zwiększało istotnie (o 81%) ryzyko nadciśnienia tętniczego. Stwierdzono zależność pomiędzy poziomem natężenia hałasu a ryzykiem nadciśnienia tętniczego, przy czym istotny efekt był obserwowany od > 80 dB i ulegał stopniowemu zwiększeniu wraz ze wzrostem tego natężenia [24].

Warto wspomnieć o wynikach interesującego badania Wojciechowskiej i wsp., w którym wykazano, że związane z pandemią choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) ograniczenie natężenia ruchu lotniczego spowodowało wśród 74 osób narażonych wcześniej na hałas lotniczy istotne zmniejszenie zarówno SBP, jak i DBP mierzonego za pomocą 24-godzinnej rejestracji (odpowiednio: $p = 0,034$ oraz $p = 0,003$). Co więcej, zmniejszenie narażenia na hałas lotniczy istotnie zmniejszyło prędkość fali tętna ($p = 0,001$) [25].

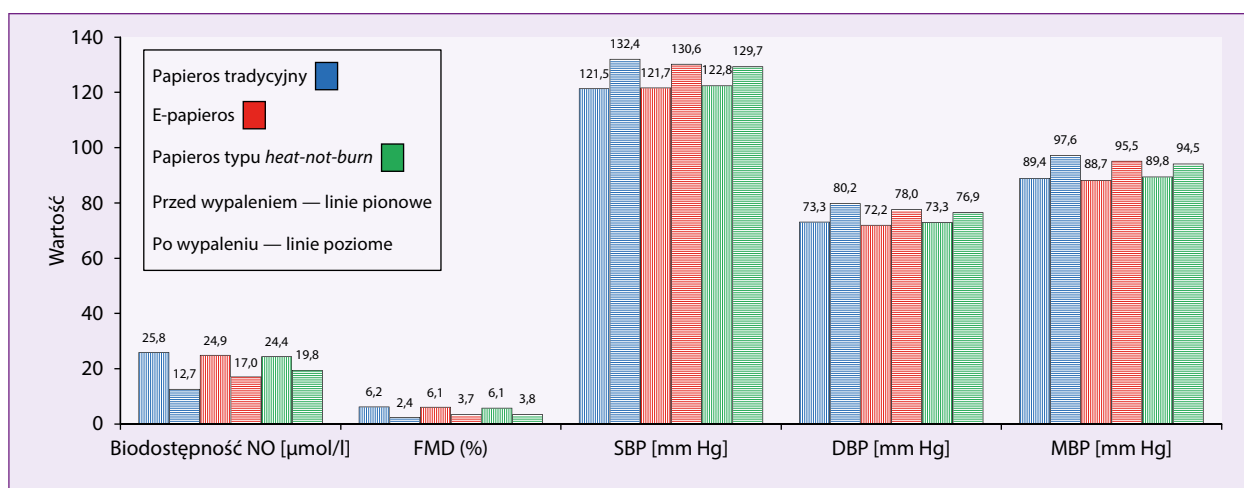
Podsumowując, należy stwierdzić, że narażenie na hałas środowiskowy istotnie wpływa na zwiększenie BP i stanowi nieklasyczny czynnik ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego.

PAPIEROSY ELEKTRONICZNE I SYSTEMY PODGRZEWAJĄCE TYTOŃ

W badaniu autorstwa Pinkasa i wsp., obejmującym 1011 Polaków w wieku powyżej 15 lat, oceniano rozpowszechnienie palenia papierosów tradycyjnych i papierosów elektronicznych (e-papierosów). Wykazano, że codzienne palenie papierosów deklarowało 21% badanych; 1,3% badanych paliło papierosy okazjonalnie, a 10,7% było palaczami tytoniu w przeszłości. Podgrzewanego ty-

toniu używało 0,4% badanych. Używanie kiedykolwiek e-papierosów zadeklarowało 4,0% badanych, a 1,4% było ich aktualnymi użytkownikami. Większy odsetek codziennych palaczy odnotowano wśród mężczyzn niż wśród kobiet (24,4% vs. 18,0%; $p < 0,0001$) [26].

W metaanalizie 14 badań przeprowadzonej przez Skotsimarę i wsp. oceniano wpływ przejścia z palenia papierosów tradycyjnych na e-papierosy. Wykazano, że zamiana papierosów tradycyjnych na e-papierosy była związana z istotnym zmniejszeniem SBP i DBP odpowiednio o 7 mm Hg (95% CI: od -9,63 do -4,37 mm Hg) oraz 3,65 mm Hg (95% CI: od -5,71 do -1,59 mm Hg). Niestety, z paleniem e-papierosów wiązało się istotne zwiększenie częstości akcji serca (średnia różnica: 2,27 uderzeń/min, 95% CI: 1,64–2,89). Wyniki tej metaanalizy uzasadniają zachęcanie do wykorzystywania e-papierosów na drodze do rzucenia palenia, natomiast ze względu na ich niekorzystny wpływ na częstość akcji serca taka interwencja może stanowić jedynie krótkoterminowe rozwiązanie [27]. Pomimo mniej szkodliwego wpływu e-papierosów na układ sercowo-naczyniowy należy pamiętać, że używki te istotnie zwiększają ciśnienie tętnicze (w odniesieniu do osób, które z nich nie korzystają). W randomizowanym i kontrolowanym z zastosowaniem placebo badaniu klinicznym autorstwa Crippy i wsp. oceniano wpływ papierosów elektronicznych na BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy co najmniej 6 miesięcy wcześniej zaprzestali palenia papierosów tradycyjnych. Wykazano, że inhalacja papierosem elektronicznym, w porównaniu z placebo, powodowała zwiększenie zarówno SBP, jak i DBP, które trwało około 30 minut (odpowiednio: $9,4 \pm 4,1$ mm Hg oraz $7,1 \pm 3,9$ mm Hg). Zwiększeniu o $16,4 \pm 13$ uderzeń/min uległa także częstość akcji serca. Autorzy badania podsumowują, że niekorzystny wpływ papierosów elektronicznych na BP i częstość akcji serca może być istotny klinicznie, ponieważ efekt ten utrzymywał się stosunkowo długo, a dzienna liczba inhalacji użytkowników papierosów elektronicznych wynosi średnio ponad 20 [28]. W opublikowanym ostatnio badaniu obejmującym 12 nałogowych palaczy bez chorób układu sercowo-naczyniowego Dimitriadis i wsp. oceniali wpływ palenia e-papierosów na BP, częstość akcji serca i aktywność współczulnego układu nerwowego. Badanych randomizowano do wypalenia e-papierosa, papierosa tradycyjnego lub pozornego palenia. Wykazano, że w stosunku do wartości wyjściowych paleniu e-papierosów po 5 i 30 minutach towarzyszyło zwiększenie średniego BP (84 ± 3 mm Hg



Rycina 2. Porównanie wpływu papierosów tradycyjnych, e-papierosów i systemów podgrzewających tytoń na czynność układu sercowo-naczyniowego (opracowano na podstawie [30]; NO — tlenek azotu; FMD (*flow-mediated dilation*) — rozkurcz naczyń zależny od przepływu; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; MBP (*mean blood pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze)

vs. 90 ± 3 mm Hg po 5 minutach vs. 94 ± 4 mm Hg po 30 minutach; $p < 0,001$) i częstości akcji serca ($p < 0,001$) oraz zwiększenie aktywności współczulnego układu nerwowego. Autorzy stwierdzili, że ostre sercowo-naczyniowe efekty wypalenia e-papierosa były takie same jak towarzyszące wypaleniu papierosa tradycyjnego [29].

Popularną używką staje się obecnie gadżet łączący tradycyjny papieros z e-papierosem, czyli papieros typu *heat-not-burn* (HnB), będący produktem tytoniowym opartym na podgrzewaniu tytoniu. W interesującym randomizowanym badaniu Biondi-Zoccai i wsp. dokonali próby porównania wpływu jednorazowego użycia papierosów tradycyjnych, e-papierosów i papierosów typu HnB na układ sercowo-naczyniowy u 20 zdrowych palaczy papierosów tradycyjnych. Stwierdzono, że zarówno e-papierosy, jak i papierosy typu HnB negatywnie wpływają na parametry sercowo-naczyniowe (ryc. 2) [30].

Autorzy badania podsumowują, że z punktu widzenia szkodliwego wpływu na układ sercowo-naczyniowy papierosy można pogrupować w następujący sposób (od najbardziej szkodliwych): papierosy tradycyjne > e-papierosy > papierosy typu *heat-not-burn* [30]. Należy podkreślić, że na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że papierosy typu HnB mogą być pomocne w rzucaniu palenia, lecz nie mogą stanowić stałego substytutu papierosów tradycyjnych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że choć e-papierosy wydają się niewiele bezpieczniejsze od papierosów tradycyjnych, ich stosowanie trzeba uznać za nieklasyczny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego. Jednoznacz-

na ocena produktów typu HnB nie jest natomiast jeszcze możliwa. Kilka publikowanych ostatnio badań wskazuje bowiem, że przejście z palenia papierosów tradycyjnych na używanie produktów typu HnB już po miesiącu wywołuje poprawę funkcji śródbłonna, zmniejszenie obciążenia stresem oksydacyjnym, a także ograniczenie aktywności płytek krwi i ekspozycji na tlenek węgla, powodując jednocześnie poprawę przepływu wieńcowego i wydajności pracy mięśnia sercowego w badaniu echokardiografii tkankowej w porównaniu z kontynuowaniem palenia tytoniu. Badania takie dostępne są w literaturze przedmiotu dopiero od kilku miesięcy. Jak podkreślają eksperci, debata nad produktami HnB w środowiskach medycznych napotyka często opór definiowany pryncypialnym stanowiskiem o niemożności zaakceptowania żadnej formy stosowania wyrobów tytoniowych przez lekarzy i ekspertów promocji zdrowia. Zainteresowanie używaniem produktów typu HnB jako metodą zmniejszania ekspozycji na dym tytoniowy, odzwyczajania od palenia czy nawet zastępowania produktów szkodliwych mniej szkodliwymi ma jednak coraz większe uzasadnienie naukowe, a również medycyna — z punktu widzenia zasad deontologii — dopuszcza stosowanie „mniej szkodliwych produktów zastępczych” w celu walki z groźniejszymi skutkami zdrowotnymi, czego typowymi przykładami są program metadonowy oraz stosowanie buprenorfiny w walce z uzależnieniami od narkotyków. Osoby używające produktów HnB są narażone na oddziaływanie 50–98% mniej potencjalnie szkodliwych związków i 99% mniej wolnych rodników

w porównaniu z osobami palącymi tradycyjne papierosy [31, 32]. Nadal ważne pozostaje oczywiście właściwe pozycjonowanie produktów typu HnB w strategii walki z paleniem tytoniu, zwłaszcza wśród pacjentów niepodatnych na inne, dotychczas stosowane metody leczenia. Nadal też — chociaż w mniejszym stopniu niż palenie tradycyjnych papierosów czy e-papierosów — używanie systemu HnB można uznać za nieklasyczny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego.

ZAPALENIE PRZYŻĘBIA

Szacuje się, że zapalenie przyzębia występuje u ponad 50% światowej populacji. Jego częstość jest zróżnicowana i — w zależności od wieku badanej populacji — wynosi od około 30% wśród osób w wieku 30–44 lat do około 60% wśród seniorów w wieku co najmniej 65 lat. Ciężkie postaci zapalenia przyzębia występują u około 11% światowej populacji [33].

Wpływ zapalenia przyzębia na ryzyko nadciśnienia tętniczego był przedmiotem wielu badań obserwacyjnych. Oceniano go na przykład w metaanalizie 16 badań, którą przeprowadzili Martin-Cabezas i wsp. [34]. Udowodniono, że umiarkowane zapalenie przyzębia wiąże się ze zwiększeniem ryzyka nadciśnienia tętniczego o 50%, a ciężkie zapalenie przyzębia — o 64%. Autorzy metaanalizy wskazują, że obecność wspólnych czynników ryzyka zapalenia przyzębia i nadciśnienia tętniczego utrudnia dokładniejszą analizę tego zagadnienia. Po uwzględnieniu najważniejszych wspólnych czynników ryzyka, takich jak wiek i płeć, ujawniono, że ryzyko nadciśnienia tętniczego u osób z zapaleniem przyzębia było wyższe o 16% [34]. Co więcej, w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Pietropaoli i wsp. oceniali wpływ zapalenia przyzębia na kontrolę BP u chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu wzięło udział 11 753 dorosłych w wieku co najmniej 30 lat z nadciśnieniem tętniczym i z zapaleniem przyzębia lub bez tego schorzenia. Stwierdzono istotną statystycznie zależność między występowaniem zapalenia przyzębia a zwiększonym SBP (133,18 mm Hg *vs.* 130,12 mm Hg; $p < 0,001$). Ponadto zapalenie przyzębia wiązało się z o około 20% wyższym ryzykiem niepowodzenia leczenia przeciwnadciśnieniowego [35].

W celu jednoznacznego potwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zapaleniem przyzębia a nadciśnieniem tętniczym w kwietniu 2021 roku Sharma i wsp. opublikowali wyniki metaanalizy 8 randomizowanych badań klinicznych, w której dokonano próby podsumowania wiedzy na temat wpływu leczenia

zapalenia przyzębia na BP u osób zdrowych oraz u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym. Porównywano intensywne leczenie periodontologiczne z leczeniem konwencjonalnym. Wykazano, że intensywne leczenie periodontologiczne znamienne zmniejszało SBP i DBP u chorych z stanem przednadciśnieniowym lub nadciśnieniem tętniczym (SBP: $-11,41$ mm Hg; DBP: $-8,43$ mm Hg). U osób zdrowych leczonych periodontologicznie nie odnotowano istotnego wpływu takiej interwencji na BP [36].

Warto też wspomnieć, że choroby przyzębia nasilają progresję miażdżycy i o 23% zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego na tle miażdżycy. Zaobserwowano, że choroby przyzębia zwiększają ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej o 18%, ostrego incydentu wieńcowego o 13% oraz udaru mózgu o 24%. Leczenie periodontologiczne korzystnie wpływa na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego [37].

Podsumowując, należy stwierdzić, że zapalenie przyzębia prowadzi do wzrostu BP i tym samym stanowi nieklasyczny czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego.

KAWA

Kawa jest najczęściej spożywanym na świecie napojem obok wody [38, 39]. W Polsce spożycie kawy w przeliczeniu na jednego mieszkańca wynosi około 3 kg na rok (średnio 1–2 filiżanek kawy na dobę). W okresie ostatnich 10 lat spożycie kawy w Polsce wzrosło znacznie, bo aż o ponad 80% [40]. W przeglądzie literatury autorstwa Surmy i Kokota wskazano na szereg korzyści zdrowotnych związanych z regularnym i umiarkowanym spożywaniem kawy [41]. W najnowszym badaniu, które przeprowadzili Simon i wsp., obejmującym 468 629 osób, wykazano, że picie 0,5–3 filiżanek kawy na dobę wiązało się z niższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,88, 95% CI: 0,83–0,92; $p < 0,001$) i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,83, 95% CI: 0,74–0,94; $p = 0,006$) oraz udaru mózgu (HR = 0,79, 95% CI: 0,63–0,99; $p = 0,037$) podczas 11-letniej obserwacji [42]. W przeglądzie literatury autorstwa Surmy i Banacha stwierdzono, że umiarkowane spożywanie 2–3 filiżanek czarnej kawy obniża ryzyko zgonu z każdej przyczyny [43].

Wpływ spożywania kawy na BP i ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego był przedmiotem licznych badań. W badaniu Mirandy i wsp. [44], obejmującym ponad 8000 osób, wykazano, że spożywanie 1–3 filiżanek kawy na dobę zmniejszało ryzyko rozwoju nadciśnienia tętnicze-

go o 18%. Spożywanie więcej niż 3 filiżanek kawy dziennie nie zwiększało ryzyka rozwoju tej choroby. Warto podkreślić, że w tym badaniu stwierdzono, że korzystny wpływ umiarkowanego i regularnego spożywania kawy dotyczył jedynie osób, które nigdy nie paliły papierosów [44]. W przeglądzie badań przeprowadzonym przez van Oort i wsp., wykorzystującym randomizację Mendla, nie wykazano wpływu spożywania kawy na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego [45]. Lopez-Garcia i wsp. [46] oceniali oddziaływanie regularnego spożywania kawy na ryzyko niekontrolowanego dobowego BP (BP \geq 130/80 mm Hg) u chorych w starszym wieku z nadciśnieniem tętniczym (n = 715). Osoby, które wypijały 1 filiżankę lub więcej niż 3 filiżanki kawy dziennie, były bardziej narażone na niekontrolowane BP (odpowiednio: OR = 1,95, 95% CI: 1,15–3,30; OR = 2,55, 95% CI: 1,28–5,09). Spożywanie 2 filiżanek kawy na dobę nie było istotnie związane z ryzykiem braku kontroli BP (OR = 1,41, 95% CI: 0,75–2,68). W analizie podgrup stwierdzono, że kobiety spożywające 1, 2 lub powyżej 3 filiżanek kawy dziennie nie były obciążone istotnym ryzykiem braku kontroli BP. Co ważne, po uwzględnieniu palenia papierosów, spożywanie 1, 2 i więcej niż 3 filiżanek kawy na dobę nie wiązało się istotnie z ryzykiem braku kontroli BP. Ponadto konsumpcja kawy nie była istotnie związana z ryzykiem zaburzenia dobowego rytmu BP typu *non-dipper* [46]. Warto wspomnieć, że spożywanie kawy w trakcie ciąży zmniejsza ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jej spożywanie może zwiększać jednak ryzyko różnych powikłań, dlatego też zaleca się ograniczenie jej spożycia przez kobiety ciężarne do minimum [47].

Podsumowując, należy stwierdzić, że regularne spożywanie 1–3 filiżanek czarnej, parzonej za pomocą papierowego filtra i niesłodzonej kawy na dobę może zmniejszać ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Istotnym elementem osłabiającym korzystny wpływ spożycia kawy na BP jest palenie papierosów.

WITAMINA D

Wyniki badań obserwacyjnych sugerują związek pomiędzy niedoborem witaminy D a zwiększeniem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego. Metaanaliza wyników 19 badań dotyczących ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego w zależności od stężenia witaminy D w osoczu, obejmujących ponad 90 000 osób (wysokie vs. niskie stężenie witaminy D w osoczu) wykazała, że nadciśnienie tętnicze było częstsze w grupie osób z niskim stężeniem 25(OH)D [48]. Ostatnio wykazano też,

że niższe stężenie witaminy D w osoczu u leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym wiązało się z większym o 25–29% ryzykiem nieosiągnięcia docelowego BP podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego [49].

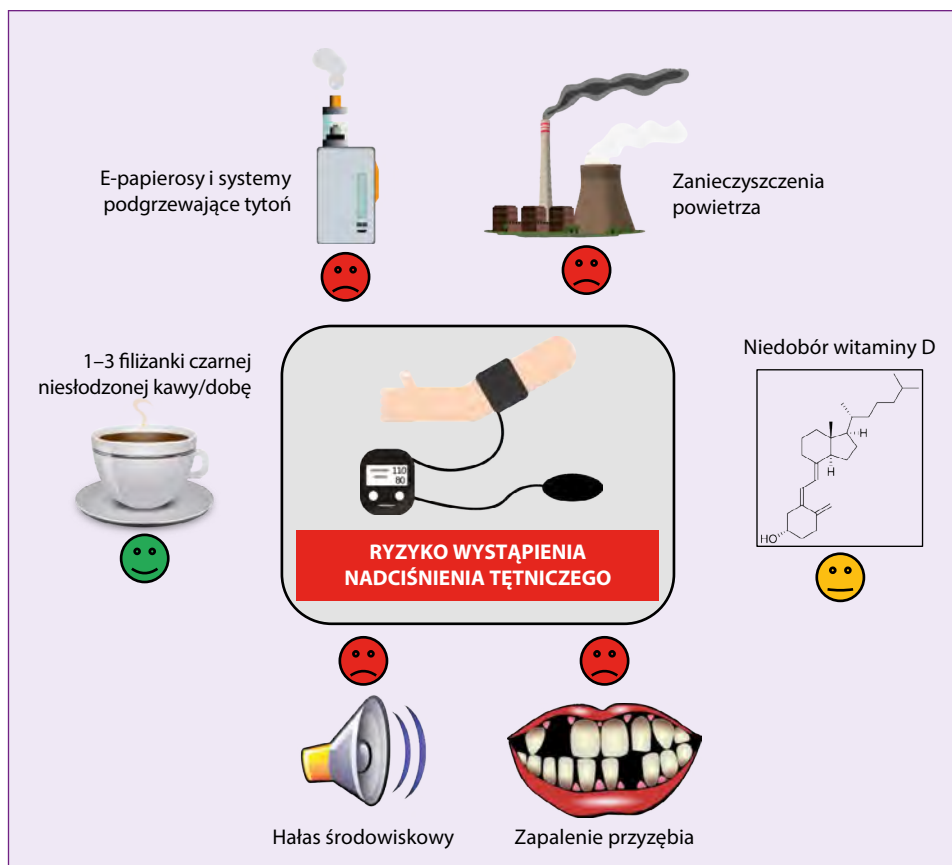
W celu potwierdzenia wpływu lub zaprzeczenia wpływowi niedoboru witaminy D na ryzyko nadciśnienia tętniczego przeprowadzono badania interwencyjne. Bischoff-Ferrari i wsp. [50] oceniali wpływ podawania witaminy D na ciśnienie tętnicze w randomizowanym z zastosowaniem placebo badaniu klinicznym DO-HEALTH. Objęło ono 2157 osób, spośród których 1076 podawano witaminę D w dawce 2000 j.m./dobę przez 3 lata (średnia wieku: 75 lat; średni indeks masy ciała: 26; 51% przyjmowało leki przeciwnadciśnieniowe; u 40% stężenie 25(OH)D w osoczu < 20 ng/ml). Nie wykazano, aby zastosowana interwencja zmniejszyła zarówno SBP, jak i DBP [50]. Metaanaliza wyników 46 prospektywnych badań interwencyjnych z wykorzystaniem placebo, o czasie obserwacji powyżej 4 tygodni, analizujących wpływ podawania witaminy D na BP, obejmujących 4541 osób, nie wykazała, by podawanie witaminy D wpływało na BP — zarówno SBP, jak i DBP. Ponadto we wspomnianej metaanalizie nie udało się wyodrębnić żadnej podgrupy chorych, w której podawanie witaminy D obniżałoby BP [51]. W metaanalizie 17 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, obejmujących 1687 osób, którą przeprowadzili He i Hao [52], oceniano wpływ podawania witaminy D na ciśnienie tętnicze u osób ze stężeniem witaminy D w osoczu poniżej 20 ng/ml. Nie stwierdzono różnic w zakresie zarówno SBP, jak i DBP pomiędzy osobami, którym podawano witaminę D, a osobami, u których stosowano placebo [52].

Podsumowując, nie wykazano, aby podawanie witaminy D osobom z jej niedoborem wpływało na zmniejszenie BP. Dlatego też nie należy uznawać niedoboru witaminy D za czynnik ryzyka nadciśnienia tętniczego [53, 54].

PODSUMOWANIE I PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI

W niniejszym przeglądzie wskazano jedynie niektóre ważne społecznie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, a także te, które — mniej czy bardziej słusznie — są postrzegane przez naszych pacjentów jako czynniki o dużym potencjale „ryzyka” czy też wręcz odwrotnie — „protekcji”. Wiedza w tym zakresie wymaga stałej aktualizacji, tak aby w szumie informacyjnym można było odnaleźć aktualne poglądy i przekazywać je pacjentom.

Warto zauważyć, że poza omówionymi i wskazanymi na stanowiącej podsumowanie treści artykułu rycinie 3



Rycina 3. Podsumowanie wpływu różnych czynników na ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego; zielona buźka — obniżenie ryzyka; buźka żółta — brak wpływu; czerwona buźka — zwiększenie ryzyka

czynnikami o potencjalnym wpływie na ciśnienie tętnicze, wymienia się wiele innych takich stanów, chorób współistniejących czy czynników. Ich grupa uległa znacznemu poszerzeniu w ostatnich wytycznych prewencyjnych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [55], które do potencjalnych nowych lub nowo uznanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zaliczyły również między innymi

- czynniki psychospołeczne;
- zespół kruchości;
- uwarunkowania genetyczne;
- uwarunkowania socjoekonomiczne;
- stłuszczenie wątroby;
- obturacyjna choroba płuc;
- migrenę z aurą;
- chorobę nowotworową;
- choroby psychiczne;
- zespół policystycznych jajników;
- wywiad zespołu przedrzucawkowego;
- zaburzenia erekcji;
- tachykardię.

Nie można nie wspomnieć o związku między COVID-19 a nadciśnieniem tętniczym. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym są bardziej predysponowani do ciężkiego przebiegu COVID-19. Ryzyko to można obniżyć dzięki skutecznemu leczeniu przeciwnadciśnieniowemu [56]. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest pojawianie się danych wskazujących, że przechorowanie COVID-19 zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego [57]. Co więcej, pandemia COVID-19 przyczyniła się do zwiększenia braku kontroli ciśnienia tętniczego u chorych z nadciśnieniem tętniczym [58].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. 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/).
2. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the

- adult Polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys - WOBASZ studies. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 951–961, doi: [10.5114/aoms.2017.72423](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72423), indexed in Pubmed: 30154875.
3. Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370: m3222, doi: [10.1136/bmj.m3222](https://doi.org/10.1136/bmj.m3222), indexed in Pubmed: 32907799.
 4. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość wybranych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji młodych osób. *Choroby Serca i Naczyń.* 2017; 14: 186–93.
 5. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń.* 2018; 15: 14–22.
 6. 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.
 7. Romańczyk M, Surma S, Sobierajski T, Łabuzek K. Wiedza pacjentów POZ w zakresie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka i powikłań nadciśnienia tętniczego. XVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Gdańsk 24–26 czerwca 2021. Książka streszczeń. Gdańsk 2021: 101–103.
 8. Gluszek J, Kosicka T. Wpływ zanieczyszczeń powietrza na wartości ciśnienia tętniczego. *Nadciś Tętn Prakt.* 2021; 7(1): 12–18.
 9. Tong S. Air pollution and disease burden. *The Lancet Planetary Health.* 2019; 3(2): e49–e50, doi: [10.1016/s2542-5196\(18\)30288-2](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(18)30288-2).
 10. Babatola SS. Global burden of diseases attributable to air pollution. *J Public Health Afr.* 2018; 9(3): 813, doi: [10.4081/jphia.2018.813](https://doi.org/10.4081/jphia.2018.813), indexed in Pubmed: 30687484.
 11. Choi YJ, Kim SH, Kang SH, et al. Short-term effects of air pollution on blood pressure. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 20298, doi: [10.1038/s41598-019-56413-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56413-y), indexed in Pubmed: 31889065.
 12. Li Na, Chen G, Liu F, et al. Associations between long-term exposure to air pollution and blood pressure and effect modifications by behavioral factors. *Environ Res.* 2020; 182: 109109, doi: [10.1016/j.envres.2019.109109](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109109), indexed in Pubmed: 32069739.
 13. Huang M, Chen J, Yang Y, et al. Effects of ambient air pollution on blood pressure among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(10): e017734, doi: [10.1161/JAHA.120.017734](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017734), indexed in Pubmed: 33942625.
 14. Yan M, Xu J, Li C, et al. Associations between ambient air pollutants and blood pressure among children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2021; 785: 147279, doi: [10.1016/j.scitotenv.2021.147279](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147279), indexed in Pubmed: 33940406.
 15. Qin P, Luo X, Zeng Y, et al. Long-term association of ambient air pollution and hypertension in adults and in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2021; 796: 148620, doi: [10.1016/j.scitotenv.2021.148620](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148620), indexed in Pubmed: 34274662.
 16. Yang BY, Qian Z, Howard SW, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2018; 235: 576–588, doi: [10.1016/j.envpol.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.01.001), indexed in Pubmed: 29331891.
 17. Hudda N, Eliasziw M, Hersey SO, et al. Effect of reducing ambient traffic-related air pollution on blood pressure: a randomized crossover trial. *Hypertension.* 2021; 77(3): 823–832, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15580](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15580), indexed in Pubmed: 33486990.
 18. Morishita M, Adar SD, D'Souza J, et al. Effect of portable air filtration systems on personal exposure to fine particulate matter and blood pressure among residents in a low-income senior facility: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(10): 1350–1357, doi: [10.1001/jamainternmed.2018.3308](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3308), indexed in Pubmed: 30208394.
 19. Health risks caused by environmental noise in Europe. <https://www.eea.europa.eu/publications/health-risks-caused-by-environmental> (March 28, 2022).
 20. Chen S, Ni Y, Zhang L, et al. Noise exposure in occupational setting associated with elevated blood pressure in China. *BMC Public Health.* 2017; 17(1): 107, doi: [10.1186/s12889-017-4050-0](https://doi.org/10.1186/s12889-017-4050-0), indexed in Pubmed: 28114916.
 21. Petri D, Licitra G, Vigotti MA, et al. Effects of exposure to road, railway, airport and recreational noise on blood pressure and hypertension. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(17), doi: [10.3390/ijerph18179145](https://doi.org/10.3390/ijerph18179145), indexed in Pubmed: 34501735.
 22. Rojek M, Wojciechowska W, Januszewicz A, et al. The relation of nocturnal exposure to aircraft noise and aircraft noise-induced insomnia with blood pressure. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(1): 33–41, doi: [10.20452/pamw.15716](https://doi.org/10.20452/pamw.15716), indexed in Pubmed: 33314876.
 23. Rojek M, Rajzer MW, Wojciechowska W, et al. Relationship among long-term aircraft noise exposure, blood pressure profile, and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2019; 37(7): 1350–1358, doi: [10.1097/HJH.0000000000002060](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002060), indexed in Pubmed: 30747795.
 24. Bolm-Audorff U, Hegewald J, Pretzsch A, et al. Occupational noise and hypertension risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(17): 6281, doi: [10.3390/ijerph17176281](https://doi.org/10.3390/ijerph17176281).
 25. Wojciechowska W, Januszewicz A, Drożdż T, et al. Blood pressure and arterial stiffness in association with aircraft noise exposure: long-term observation and potential effect of COVID-19 lockdown. *Hypertension.* 2022; 79(2): 325–334, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17704](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17704), indexed in Pubmed: 34657440.
 26. Pinkas J, Kaleta D, Zgliczyński WS, et al. The prevalence of tobacco and e-cigarette use in Poland: a 2019 nationwide cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(23), doi: [10.3390/ijerph16234820](https://doi.org/10.3390/ijerph16234820), indexed in Pubmed: 31801221.
 27. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(11): 1219–1228, doi: [10.1177/2047487319832975](https://doi.org/10.1177/2047487319832975), indexed in Pubmed: 30823865.
 28. Crippa G, Bergonzi M, Bravi E, et al. Effect of electronic cigarette smoking on blood pressure in hypertensive patients. Evaluation by non-invasive continuous ambulatory blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2018; 36(Suppl 1): e4, doi: [10.1097/01.hjh.0000538974.96760.a3](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000538974.96760.a3).
 29. Dimitriadis K, Narkiewicz K, Leontsinis I, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on sympathetic nerve activity and blood pressure in humans. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(6), doi: [10.3390/ijerph19063237](https://doi.org/10.3390/ijerph19063237), indexed in Pubmed: 35328926.
 30. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(6): e010455, doi: [10.1161/JAHA.118.010455](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010455), indexed in Pubmed: 30879375.
 31. Filipiak K. Produkty typu HNB (heat-not-burn) a tradycyjne papierosy — nasze teoretyczne rozważania okazały się prawdziwe. *Choroby Serca i Naczyń.* 2021; 18(3): 139–147, doi: [10.5603/chsin.2021.0013](https://doi.org/10.5603/chsin.2021.0013).
 32. Ikonomidis I, Vlastos D, Kostelli G, et al. Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 11808, doi: [10.1038/s41598-021-91245-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91245-9), indexed in Pubmed: 34083663.
 33. Surma S, Romańczyk M, Witalińska-Łabuzek J, et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23(5): 27, doi: [10.1007/s11906-021-01140-x](https://doi.org/10.1007/s11906-021-01140-x), indexed in Pubmed: 33961166.
 34. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2016; 180: 98–112, doi: [10.1016/j.ahj.2016.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.018), indexed in Pubmed: 27659888.
 35. Pietropaoli D, Del Pinto R, Ferri C, et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults. *Hypertension.* 2018;

- 72(6): 1365–1373, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528), indexed in Pubmed: [30540406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30540406/).
36. Sharma S, Sridhar S, McIntosh A, et al. Periodontal therapy and treatment of hypertension-alternative to the pharmacological approach. A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2021; 166: 105511, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105511](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105511), indexed in Pubmed: [33617973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617973/).
 37. Czerniuk MR, Surma S, Romańczyk M, et al. Unexpected relationships: periodontal diseases: atherosclerosis-plaque destabilization? From the teeth to a coronary event. *Biology (Basel).* 2022; 11(2), doi: [10.3390/biology11020272](https://doi.org/10.3390/biology11020272), indexed in Pubmed: [35205138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35205138/).
 38. Surma S, Narkiewicz K. Kawa a ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu krążenia. *Choroby Serca i Naczyni.* 2020; 17(1): 55–64, doi: [10.5603/chsin.2020.0001](https://doi.org/10.5603/chsin.2020.0001).
 39. Surma S, Oparil S, Narkiewicz K, et al. Coffee and arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021; 23(7): 38, doi: [10.1007/s11906-021-01156-3](https://doi.org/10.1007/s11906-021-01156-3), indexed in Pubmed: [34370111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370111/).
 40. Kawa w liczbach — czyli garść statystyk . <https://kawa.pl/artykuly/kawa-w-liczbach-czyli-garsc-statystyk/> (March 30, 2021).
 41. Surma S, Kokot F. Influence of chronic coffee consumption on the risk of kidney and other organ diseases. Review of the literature and clinical studies. *Renal Disease and Transplantation Forum.* 2022; 15(1): 1–18, doi: [10.5603/RDTF.2021.0015](https://doi.org/10.5603/RDTF.2021.0015).
 42. Simon J, Fung K, Raisi-Estabragh Z, et al. Light to moderate coffee consumption is associated with lower risk of death: a UK Biobank study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurjpc/zwac008](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac008), indexed in Pubmed: [35048949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35048949/).
 43. Surma S, Banach M. Coffee and caffeine consumption and overall mortality. Pleasure with restrictions - where do we really stand in 2022? *Nutrition.* 2022 [Epub ahead of print]: 111747, doi: [10.1016/j.nut.2022.111747](https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111747), indexed in Pubmed: [35843767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843767/).
 44. Miranda AM, Goulart AC, Benseñor IM, et al. Coffee consumption and risk of hypertension: a prospective analysis in the cohort study. *Clin Nutr.* 2021; 40(2): 542–549, doi: [10.1016/j.clnu.2020.05.052](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.052), indexed in Pubmed: [32576389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576389/).
 45. van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, et al. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a Mendelian randomization study. *Hypertension.* 2020; 76(6): 1971–1979, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15761), indexed in Pubmed: [33131310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131310/).
 46. Lopez-Garcia E, Orozco-Arbeláez E, Leon-Muñoz LM, et al. Habitual coffee consumption and 24-h blood pressure control in older adults with hypertension. *Clin Nutr.* 2016; 35(6): 1457–1463, doi: [10.1016/j.clnu.2016.03.021](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.021), indexed in Pubmed: [27075317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27075317/).
 47. Surma S, Witek A. Coffee consumption during pregnancy — what the gynecologist should know? Review of the literature and clinical studies. *Ginekol Pol.* 2022 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/GPa2022.0061](https://doi.org/10.5603/GPa2022.0061), indexed in Pubmed: [35894479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35894479/).
 48. Ke L, Mason RS, Kariuki M, et al. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control.* 2015; 8: 13–35, doi: [10.2147/IBPC.S49958](https://doi.org/10.2147/IBPC.S49958), indexed in Pubmed: [25897260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897260/).
 49. Del Pinto R, Wright JT, Monaco A, et al. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001-2014. *J Hypertens.* 2020; 38(1): 150–158, doi: [10.1097/HJH.0000000000002231](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002231), indexed in Pubmed: [31503133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503133/).
 50. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. DO-HEALTH Research Group. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324(18): 1855–1868, doi: [10.1001/jama.2020.16909](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909), indexed in Pubmed: [33170239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170239/).
 51. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(5): 745–754, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0237](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237), indexed in Pubmed: [25775274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775274/).
 52. He S, Hao X. The effect of vitamin D3 on blood pressure in people with vitamin D deficiency: a system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(19): e15284, doi: [10.1097/MD.00000000000015284](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015284), indexed in Pubmed: [31083159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083159/).
 53. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(8): 57, doi: [10.1007/s11906-020-01059-9](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01059-9), indexed in Pubmed: [32671631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671631/).
 54. Surma S, Więcek A, Adamczak M. Witamina D a nadciśnienie tętnicze. In: Więcek A. ed. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym.* Tom XX. Wyd. 1. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 35–42.
 55. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
 56. 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/).
 57. Akpek M. Does COVID-19 cause hypertension? *Angiology.* 2022; 73(7): 682–687, doi: [10.1177/00033197211053903](https://doi.org/10.1177/00033197211053903), indexed in Pubmed: [34889662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889662/).
 58. Leontsinis I, Papademetriou V, Chrysohoou C, et al. Hypertensive urgencies during the first wave of the COVID-19 pandemic in a tertiary hospital setting: a U-shaped alarming curve. *Arch Med Sci.* 2022; 18(4): 982–990, doi: [10.5114/aoms/141243](https://doi.org/10.5114/aoms/141243), indexed in Pubmed: [35832718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35832718/).

Znaczenie badania echokardiograficznego u chorych ze skrajną niewydolnością serca leczonych metodą transplantacji serca

The importance of echocardiography in patients with end-stage heart failure treated with heart transplantation

Bożena Szygula-Jurkiewicz¹ , Emilia Kupczyk², Mariusz Gąsior¹ 

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

²Studenckie Koło Naukowe, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Echokardiografia stanowi ważne nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne pozwalające na monitorowanie funkcji przeszczepionego serca zarówno w okresie śródoperacyjnym, okołooperacyjnym, jak i w okresie obserwacji pozaszpitalnej. Do oceny funkcji przeszczepionego serca stosuje się obrazowanie metodą echokardiografii jednowymiarowej, dwuwymiarowej, doplera kolorowego i tkankowego. Należy pamiętać, że obraz przeszczepionego serca oraz jego czynność różnią się istotnie od struktury i funkcji serca natywnego. Jest to związane z brakiem worka osierdziowego, obecnością płynu w łożu serca w okresie okołooperacyjnym oraz ze sposobem chirurgicznego zespolenia. Śródoperacyjnie należy monitorować funkcję prawej komory oraz stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej (zależny od stanu czynnościowego prawej komory) za pomocą echokardiografii przezprzetykowej. W okresie pooperacyjnym badanie przezklatkowe z zastosowaniem echokardiografii jednowymiarowej (M-mode), dwuwymiarowej i doplerowskiej pozwala na ocenę wielkości jam serca, ich kurczliwości oraz funkcji zastawek. Echokardiografia dwuwymiarowa

i doplerowska, a szczególnie badanie metodą doplera tkankowego, pozwala na wstępne rozpoznanie ostrego odrzucania serca w okresie obserwacji odległej (które następnie powinno być potwierdzone za pomocą biopsji endomiokardialnej).

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 71–74

Słowa kluczowe: echokardiografia, niewydolność serca, transplantacja serca

ABSTRACT

Echocardiography is an important non-invasive diagnostic tool for monitoring cardiac transplant function during intraoperative, perioperative and outpatient follow-up. One-dimensional echocardiography, two-dimensional echocardiography, colour Doppler and tissue Doppler imaging are used to assess the function of the transplanted heart. It should be noted that the structure and function of the transplanted heart differ significantly from the structure and function of the native heart. This is related to the absence of the pericardium, the perioperative presence of fluid near the heart and the type of surgical method of transplantation. Intraoperative transoesophageal echocardiography is necessary to examine the right ventricular function and the degree of tricuspid regurgitation. In the postoperative phase, one-dimensional (M-mode), two-dimensional and Doppler echocardiography can be used to assess the size of the cardiac cavities,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szygula- Jurkiewicz, prof. SUM
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze
e-mail: centrala4@wp.pl

their contractility and the function of the valves. In addition to the classic echocardiographic examination, a useful method for diagnosing acute cardiac rejection is tissue doppler imaging. This diagnosis should then be confirmed by an endomyocardial biopsy.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 71–74

Key words: echocardiography, heart failure, heart transplantation

WPROWADZENIE

Zespolenie serca dawcy, narządu o prawidłowej morfologii i funkcji, z łożyskiem systemowym, a przede wszystkim z łożyskiem płucnym biorcy, przebudowanym przez długotrwałe nadciśnienie płucne, powoduje określone konsekwencje hemodynamiczne [1]. W okresie śródoperacyjnym, a także bezpośrednio po przeszczepieniu serca konieczna jest zatem ocena funkcji prawej komory (RV, *right ventricle*), która musi się zaadaptować do zmian czynnościowych oraz anatomicznych w płucnym łożysku naczyniowym, zwłaszcza u biorców z odwracalnym podwyższonym oporem płucnym (nadciśnienie płucne prekapilarne-postkapilarne). Ponadto w okresie okołozabiegowym wskazane są monitorowanie ilości płynu w łoży serca oraz ocena miejsca zespolenia serca (w przypadku metody biatrialnej). W pierwszym roku po zabiegu, kiedy są ustalane optymalne dla danego chorego dawki leków immunosupresyjnych, obserwuje się epizody odrzucania komórkowego i/lub humoralnego [1]. Wiąże się to między innymi z faktem, że dobór dawcy i biorcy serca nie jest przeprowadzany na podstawie zgodności w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*), ale jedynie na podstawie zgodności grup krwi w układzie ABO. Ze względu na dużą częstość epizodów odrzucania serca w tym okresie konieczna jest systematyczna kontrola chorych, ponieważ objawy niewydolności przeszczepionego serca są poprzedzone upośledzeniem kurczliwości ścian serca i typowymi zmianami histopatologicznymi wycinków mięśnia sercowego uzyskanych podczas biopsji endomiokardialnych. Echokardiografia stanowi ważne nieinwazyjne narzędzie diagnostyczne pozwalające na monitorowanie funkcji przeszczepionego serca — zarówno w okresie śródoperacyjnym, okołoperacyjnym, jak i w okresie obserwacji

pozaszpitalnej. Do oceny funkcji przeszczepionego serca stosuje się obrazowanie metodą echokardiografii jednowymiarowej (*M-mode*), dwuwymiarowej (2D, *two-dimensional*), kolorowego doplera i doplera tkankowego.

Podczas oceny echokardiograficznej należy pamiętać, że obraz przeszczepionego serca oraz jego czynność różnią się istotnie od struktury i funkcji serca natywnego. Jest to związane z brakiem worka osierdziowego, obecnością płynu w łoży serca w okresie okołoperacyjnym oraz ze sposobem chirurgicznego zespolenia (metoda bikawalna lub biatrialna). Widoczne w okresie okołoperacyjnym pogrubienie ścian lewej komory (LV, *left ventricle*) może wynikać nie tylko z ostrego odrzucania, ale również z obrzęku poreperfuzyjnego lub niedokrwienia okołoperacyjnego. Z kolei stwierdzane po przeszczepieniu serca zaburzenia napełniania LV mogą się wiązać z relatywnie dużą objętością jam przedsionków (u chorych leczonych metodą biatrialną), a także upośledzoną relaksacją lub narastającą sztywnością ścian LV wskutek powtarzających się epizodów odrzucania.

OCENA TECHNIK ZESPOLENIA SERCA DAWCY I BIORCY

W najczęściej stosowanej metodzie biatrialnej (Shumwaya) przedsionki dawcy są łączone z przedsionkami biorcy, co w obrazie echokardiografii 2D daje charakterystyczny obraz powiększonych w osi długiej przedsionków ze zgrubieniem i wzmocnieniem echa w ich części centralnej odpowiadającym linii szwu chirurgicznego (obraz klepsydry lub karafki) [2]. Objętości powstałych w ten sposób przedsionków biorcy znacznie przewyższają normy przewidziane dla przedsionków serca natywnego. Pień płucny oraz aorta wstępująca w przypadku każdej ze stosowanych metod transplantacji serca są łączone koniec do końca. U chorych, u których zastosowano technikę bikawalną, stwierdza się lepszą funkcję LV (w stosunku do chorych, u których zastosowano metodę biatrialną), rzadziej powstaje u nich niedomykalność trójdzielna oraz cechuje ich dłuższy czas przeżycia [2].

OCENA FUNKCJI PRAWEJ KOMORY

Jednym z kluczowych etapów zabiegu transplantacji serca jest właściwa protekcja RV dawcy, która w warunkach wysokiego ciśnienia płucnego biorcy

Tabela 1. Parametry funkcji mięśnia sercowego

Wydłużenie	Skrócenie	Zmniejszenie	Zwiększenie
Czas trwania przepływu zwrotnego do żył płucnych po skurczu lewego przedsionka	Czas deceleracji przepływu mitralnego	Fala A przepływu mitralnego	Fala E przepływu mitralnego
	Czas rozkurczu izowolumetrycznego (przepływ mitralny)	Prędkość wczesnorozkurczowa i późnorozkurczowa pierścienia mitralnego	Stosunek fali E do prędkości wczesnorozkurczowej pierścienia mitralnego
Prędkość skurczowa pierścienia mitralnego		Prędkość późnorozkurczowa pierścienia mitralnego	

może ulec ostremu przeciążeniu. Śródoperacyjna echokardiografia przezprzełykowa pozwala monitorować pracę prawego serca poprzez ocenę wielkości i stopnia rozstrzeni RV, kurczliwości wolnej ściany RV (ocena skurczowego przyrostu grubości ściany, ruchomości regionalnej części napływowej i odpływowej RV) oraz stopnia niedomykalności trójdzielnej (zależnej od stanu czynnościowego RV). W okresie pooperacyjnym monitorowanie funkcji RV za pomocą badania przezklatkowego służy ocenie czynności wolnej ściany RV w aspekcie ostrego odrzucania przeszczepionego serca. Należy zwrócić uwagę na kształt RV, zwłaszcza poszerzenie drogi odpływu, regionalną kurczliwość części napływowej i odpływowej, upośledzenie skurczowego przyrostu grubości wolnej ściany RV, a także obecność skurczowego grubienia będącego wyrazem jej ciśnieniowego przeciążenia. Podanie tlenu azotu zwykle powoduje obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (pomiaru cewnikiem Swana-Ganza), zmniejszenie wymiaru RV i poprawę kurczliwości wolnej ściany RV.

OSTRE ODRZUCANIE PRZESZCZEPIONEGO SERCA

Proces ostrego odrzucania przeszczepionego serca wiąże się z wieloma zmianami patomorfologicznymi w obrębie kardiomiocytów, które prowadzą do pogrubienia ścian LV, osłabienia ruchomości i upośledzenia skurczowego przyrostu grubości ścian, wysięku do łoża serca oraz zmniejszenia podatności LV. Istotne parametry funkcji serca oceniane metodą klasycznego doplera przedstawiono w tabeli 1.

Metodą przydatną we wstępnym rozpoznawaniu ostrego odrzucania serca jest echokardiograficzna metoda doplera tkankowego. Według Puleo i wsp. [3] o ostrym odrzucaniu serca świadczy, oceniane metodą doplera tkankowego, zmniejszenie prędkości

wczesno-rozkurczowej (E') mierzonej u podstawy ściany dolnej poniżej 16 cm/s lub zmiana tego parametru o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei Stengel i wsp. [4] proponują użycie prędkości późnorozkurczowej (A') rejestrowanej w obrębie bocznej części pierścienia (8,7 cm/s) jako parametru umożliwiającego różnicowanie chorych z ciężkim odrzucaniem (> IIIA) i łagodnym odrzucaniem (< IIIA) z czułością wynoszącą 82% i specyficznością równą 56%. Stosując metodę doplera tkankowego, u chorych z ostrym odrzucaniem można stwierdzić istotne obniżenie prędkości skurczowej i rozkurczowej ścian serca. I chociaż metoda ta nie pozwala na jednoznaczne zróżnicowanie ostrego odrzucania od innych patologii przebiegających z obniżeniem prędkości skurczowej, to wykazanie prawidłowej prędkości skurczowej z dużym prawdopodobieństwem wyklucza ostrą reakcję odrzucania i pozwala ograniczyć liczbę wykonywanych biopsji (negatywna wartość predykcyjna [NPV, *negative predictive value*] 98%) [5]. Z kolei za pomocą techniki obrazowania odkształcenia ścian serca (*strain, strain rate imaging*) [5, 6] rejestruje się zmniejszenie skurczowego odkształcenia mięśnia sercowego, przy jednoczesnej synchronicznej pracy segmentów LV. Wśród parametrów demograficznych i echokardiograficznych mających największą wartość predykcyjną w rozpoznaniu ostrego odrzucania przeszczepu należy wymienić w kolejności: wiek biorcy, obecność płynu w łożu serca, wartość E/A, czas trwania okresu izowolumetrycznego ([IVRT, *isovolumic relaxation time*], szerokość żyły głównej dolnej oraz, trwania przepływu zwrotnego do żył płucnych po skurczu przedsionka. Prawdopodobieństwo rozpoznania ostrego odrzucania zwiększa się wraz z liczbą wskaźników predykcyjnych występujących u danego chorego [7].

WASKULOPATIA W PRZESZCZEPIONYM SERCU

Waskulopatia w przeszczepionym sercu (CAV, *cardiac allograft vasculopathy*) jest główną przyczyną zgonów u biorców powyżej 2. roku po przeszczepieniu serca. Chociaż metodą z wyboru w ocenie zmian proliferacyjnych błony wewnętrznej tętnic nasierdziowych jest ultrasonografia wewnątrznaczyniowa, to kluczową rolę w ocenie rezerwy wieńcowej, mikrokążeń, a także stratyfikacji ryzyka przypisuje się wciąż echokardiografii obciążeniowej. Protokół badania z użyciem dobutaminy różni się nieco od klasycznego [8]. Wlew dobutaminy należy rozpocząć od dawki 5 µg/kg mc./min zwiększanej stopniowo co 3–5 minut do dawki maksymalnej wynoszącej 40 µg/kg mc./min. Test interpretuje się jako dodatni, jeśli w badaniu 2D (model 16-segmentowy) pojawiają się nowe zaburzenia kurczliwości lub pogorszy się kurczliwość segmentów z wyjściową dysfunkcją. Ból zamostkowy występuje tylko u pewnego odsetka chorych z CAV, a częstość jego występowania zwiększa się wraz z długością przeżycia po przeszczepieniu serca. Prawidłowy (ujemny) wynik testu dobutaminowego umożliwia odstąpienie od inwazyjnych badań diagnostycznych. Dużą wartość diagnostyczną ma także pomiar skurczowej prędkości tylnej ściany LV za pomocą doplera tkankowego. Seryjnie uzyskiwane wartości poniżej 10 cm/s wskazują z 97-procentowym prawdopodobieństwem na obecność waskulopatii przeszczepionego serca w badaniu angiograficznym. Z kolei wartości powyżej 11 cm/s uzyskiwane w kolejnych pomiarach pozwalają na wykluczenie CAV z 90-procentowym prawdopodobieństwem [9].

W przeciwieństwie do ostrego odrzucania, u chorych z waskulopatią obserwuje się śródkomorową dysynchronię, związaną z opóźnionym odształcaniem mięśnia sercowego po zamknięciu zastawki aortalnej wskutek regionalnego niedokrwienia.

PIŚMIENNICTWO

1. Cierpka L, Durlik M. Transplantologia kliniczna. Wydawnictwa Medyczne Termedia, Poznań 2015.
2. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, et al. Bivalvular and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118(1): 115–122, doi: [10.1016/s0022-5223\(99\)70150-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(99)70150-9), indexed in Pubmed: [10384194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10384194/).
3. Puleo JA, Aranda JM, Weston MW, et al. Noninvasive detection of allograft rejection in heart transplant recipients by use of Doppler tissue imaging. *J Heart Lung Transplant.* 1998; 17(2): 176–184, indexed in Pubmed: [9513856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513856/).
4. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001; 86(4): 432–437, doi: [10.1136/heart.86.4.432](https://doi.org/10.1136/heart.86.4.432), indexed in Pubmed: [11559685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11559685/).
5. Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, et al. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22(12): 1353–1364, doi: [10.1016/s1053-2498\(03\)00055-x](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(03)00055-x), indexed in Pubmed: [14672750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672750/).
6. Eroglu E, Herbots L, Van Cleemput J, et al. Ultrasonic strain/strain rate imaging--a new clinical tool to evaluate the transplanted heart. *Eur J Echocardiogr.* 2005; 6(3): 186–195, doi: [10.1016/j.euje.2004.09.002](https://doi.org/10.1016/j.euje.2004.09.002), indexed in Pubmed: [15894237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15894237/).
7. Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, et al. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22(12): 1353–1364, doi: [10.1016/s1053-2498\(03\)00055-x](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(03)00055-x), indexed in Pubmed: [14672750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672750/).
8. Sun JP, Abdalla IA, Asher CR, et al. Non-invasive evaluation of orthotopic heart transplant rejection by echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2005; 24(2): 160–165, doi: [10.1016/j.healun.2003.11.400](https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.11.400), indexed in Pubmed: [15701431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15701431/).
9. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2001; 27(8): 1087–1097, doi: [10.1016/s0301-5629\(01\)00388-x](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00388-x), indexed in Pubmed: [11527595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11527595/).

Optymalna kontrola glikemii w cukrzycy typu 2 — wytyczne i praktyka kliniczna

Optimal glycaemic control in type 2 diabetes: clinical guidelines and practice

Jerzy Hohendorff , Maciej T. Matecki 

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne w „Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę 2022” wskazuje jako cele leczenia optymalną kontrolę glikemii, lipidogramu, ciśnienia tętniczego oraz masy ciała. W wyborze preparatów przeciwcukrzycowych powinno się uwzględniać wpływ leku na ryzyko sercowo-naczyniowe, przewlekłą chorobę nerek, epizody hipoglikemii, masę ciała oraz możliwości finansowe pacjenta. Leczenie hipoglikemizujące rozpoczyna się od metforminy. W przypadku współistnienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z innymi licznymi czynnikami ryzyka zaleca się stosowanie inhibitora kotransportera glukozowo-sodowego 2 lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1, które są objęte tylko częściową refundacją. Biorąc pod uwagę cenę leku, preparatami o największej dostępności są pochodne sulfonilomocznika (SU) oraz agoniści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów gamma. Wśród pochodnych SU o zmodyfikowanym uwalnianiu dużym bezpieczeństwem sercowo-naczyniowym oraz

relatywnie niskim ryzykiem epizodów hipoglikemii charakteryzuje się gliklazyd.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2) 75–79

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, pochodne sulfonilomocznika, gliklazyd

ABSTRACT

Diabetes Poland in 2022 “Guidelines on the management of patients with diabetes” sets as therapeutic targets optimal control of glycaemia, lipids level, blood pressure and body weight. Selection of anti-diabetic drugs should be based on their cardiovascular and renal effects, hypoglycaemia risk, the effect on body weight, and cost. Hypoglycaemic therapy usually starts with metformin. In case of atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure, chronic kidney disease or multiple cardiovascular disease risk factors sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors or *glucagon-like peptide-1* receptor agonists are recommended. In Poland, however, these drugs are reimbursed to specific groups of patients only. Considering the cost of drugs, sulphonylureas and Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists are more available. Among sulphonylureas, a gliclazide-modified release is associated with

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jerzy Hohendorff
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
ul. Jakubowskiego 2, 30–688 Kraków
e-mail: jerzy.hohendorff@uj.edu.pl

high cardiovascular safety and a relatively low risk of hypoglycaemia.

Key words: type 2 diabetes, sulphonylureas, gliclazide

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2) 75–79

Rozpowszechnienie cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) sprawia, że jest ona postrzegana jako epidemia XXI wieku. Obecnie szacuje się, że na świecie na T2DM choruje ponad 530 mln osób. Prognozuje się, że w perspektywie najbliższych 25 lat liczba ta zbliży się do 800 mln. W Polsce T2DM dotyczy około 2,7 mln osób w wieku 20–79 lat [1]. Hiperglikemia wiąże się z rozwojem przewlekłych powikłań zarówno mikro-, jak i makronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu czy niedokrwienie kończyn dolnych, co z kolei skutkuje obniżoną jakością życia i zwiększoną śmiertelnością [2–4]. Dane z rejestru szwedzkiego (*Swedish National Diabetes Register*) wskazują, że u osób z T2DM ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny, jak również z przyczyn sercowo-naczyniowych, jest wyższe o około 30% [5]. To względne ryzyko zwiększa się z młodszym wiekiem, gorszą kontrolą glikemii oraz stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek [5]. Wśród czynników istotnie modyfikujących ryzyko wystąpienia u pacjentów z T2DM sercowo-naczyniowego punktu końcowego należy wymienić stężenie hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}), czas trwania cukrzycy, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*), wartość skurczowego ciśnienia tętniczego, poziom aktywności fizycznej, migotanie przedsionków oraz wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [6]. Analiza danych rejestrowych jednoznacznie wykazała, że im więcej czynników ryzyka jest poza optymalną kontrolą, tym to ryzyko jest wyższe, dlatego tak istotne jest wielokierunkowe podejście do leczenia pacjentów z T2DM [6].

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w „Zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę 2022” jako wielokierunkowe cele leczenia wskazuje kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała [7]. Jako ogólny cel wyrównania metabolicznego zalecany odsetek HbA_{1c} wynosi 7,0 lub mniej. Z jednej strony, w przypadku osób z krótkotrwałą T2DM (< 5 lat), wskazane jest osiągnięcie HbA_{1c} mniejszego lub równego 6,5%. Z drugiej strony, u pacjentów

z długotrwałą T2DM, szczególnie ze współistniejącymi chorobami, z powikłaniami makronaczyniowymi, po zawale serca czy po udarze mózgu, jak również u osób, u których przewidywany okres przeżycia wynosi mniej niż 10 lat, docelowy odsetek HbA_{1c} wynosi nie więcej niż 8,0. Należy zaznaczyć, że postępowanie hipoglikemizujące w wielokierunkowym postępowaniu u chorego na T2DM ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu rozwojowi powikłań mikro- i makronaczyniowych [7].

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą, w większości przypadków wymagającą z biegiem czasu intensyfikacji leczenia. Rozpoczynając farmakoterapię w T2DM, wdraża się metforminę, która powinna być stosowana zawsze, jeśli nie ma przeciwwskazań, a lek jest dobrze tolerowany przez pacjenta. Równie ważne, co obniżanie glikemii, jest redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez zastosowanie leków hipoglikemizujących działających w zróżnicowanych mechanizmach terapeutycznych. U pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym związanym z licznymi czynnikami ryzyka już od początku terapii należy zastosować flozynę lub agonistę receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*). W przypadku nieosiągnięcia zalecanego indywidualnie wskazanego celu wyrównania glikemii do terapii należy dołączyć kolejny lek. Z intensyfikacją leczenia nie powinno się zwlekać dłużej niż 3–6 miesięcy. Zgodnie z Zaleceniami PTD 2022 w wyborze kolejnego leku należy uwzględnić obecność schorzeń towarzyszących, przede wszystkim zdiagnozowaną chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłą chorobę nerek, ryzyko hipoglikemii czy współistnienie otyłości (ryc. 1). Istotnym czynnikiem wpływającym na wybór terapii są możliwości finansowe pacjenta, szczególnie w kontekście tylko częściowej refundacji preparatów o udokumentowanym korzystnym wpływie na ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i całkowitej czy progresji przewlekłej

o zmodyfikowanym uwalnianiu z glimepirydem (pochodne SU stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, lub inhibitorem alfa-glukozydazy), wynosiła około 1 punkt procentowy [15]. We wspomnianym badaniu siła działania hipoglikemizującego gliklazydu była nie mniejsza niż glimepirydu przy znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa. Epizody hipoglikemii poniżej 3,0 mmol/l wystąpiły u 3,7% w porównaniu z 8,9% pacjentów w grupie otrzymującej odpowiednio gliklazyd i glimepiryd [15]. Analiza danych pochodzących z duńskich rejestrów wykazała, że — w przeciwieństwie do glimepirydu, glipizidu czy glibenklamidu — gliklazyd po dodaniu do metforminy nie zwiększa ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny ani u osób bez przebytego zawału serca w wywiadzie, ani u osób po przebyłym zawałe serca [16]. U osób z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m² należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko hipoglikemii w przypadku stosowania pochodnych SU. Zgodnie z Zaleceniami PTD w tej grupie chorych preferowaną pochodną SU jest gliklazyd ze względu na metabolizowanie w wątrobie [7].

W badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*), służącym ocenie wpływu intensywnej kontroli glikemii w porównaniu z terapią standardową, w skład której wchodziło stosowanie gliklazydu o zmodyfikowanym uwalnianiu, a celem było osiągnięcie HbA_{1c} poniżej 6,5%, wykazano 10-procentową redukcję wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego powikłania makro- i mikronaczyniowe — zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie/pogorszenie retinopatii i nefropatii [17]. Za pozytywny efekt odpowiadało głównie zmniejszenie liczby nowych przypadków oraz progresji nefropatii [16]. Podobnie w badaniu Steno-2, w którym udział wzięło 160 osób z T2DM i albuminurią, intensywna kontrola glikemii (zastosowanie leków doustnych — metforminy, gliklazydu, a w razie konieczności insulinoterapii) w połączeniu z kontrolą lipemii, ciśnienia tętniczego, stosowaniem kwasu acetylosalicylowego i inhibitorów konwertazy angiotensyny wiązała się ze znacznym obniżeniem ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego (ryzyko względne 0,47), nefropatii (0,39), retinopatii (0,42) oraz neuropatii autonomicznej (0,37) [18]. W 2016 roku opublikowano wyniki trwającej około 21,2 roku obserwacji uczestników wspomnianego badania Steno-2. Intensywna kontrola glike-

mii spowodowała wydłużenie mediany czasu do wystąpienia pierwszego epizodu sercowo-naczyniowego aż o 8,1 roku. W trakcie tej ponad 20-letniej obserwacji zmarło 38 i 55 pacjentów, odpowiednio, w grupie pierwotnie leczonej intensywnie i konwencjonalnie, co oznacza redukcję ryzyka zgonu o 45% [19].

Intensyfikowanie terapii u pacjentów z T2DM poprzez dodanie inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 ze względu na korzystny efekt sercowo-naczyniowy nie jest równoznaczne z koniecznością odstawiania innych wcześniej stosowanych leków. W badaniach służących ocenie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego (CVOT, *cardiovascular outcome trial*) dotyczących empagliflozyny czy liraglutytu pochodne SU stosowano u znacznego odsetka uczestników. W przypadku EMPA-REG OUTCOME było to około 43%, a w LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) około 58% pacjentów w grupie interwencyjnej [8, 10].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowany przy eGFR ponad 30 ml/min/1,73 m² [20]. Zalecana dawka dobową to 30–120 mg. Wśród przeciwwskazań do stosowania, poza ciężką niewydolnością nerek, należy wymienić nadwrażliwość na składniki preparatu lub inne pochodne SU, ciężką niewydolność wątroby, ostre powikłania cukrzycy, równoległe stosowanie mikonazolu. Gliklazyd jest przeciwwskazany w okrasach ciąży i karmienia piersią.

Pandemia COVID-19 jednoznacznie pokazała, jak ważna jest dobra kontrola glikemii. Wiadomo, że cukrzyca nasila ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia, jak również 2-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z powodu infekcji koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [21]. Należy jednak podkreślić, że w retrospektywnej analizie u hospitalizowanych osób z T2DM i dobrym wynikiem glikemii przy przyjęciu (< 10 mmol/l) ryzyko zgonu z powodu choroby koronawirusowej (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) było kilkakrotnie niższe (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,14; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,03–0,60) niż u osób ze znaczną hiperglikemią [22].

Podsumowując, przy ustalaniu celu terapii u pacjentów z T2DM należy wziąć pod uwagę wiek chorego, przewidywany okres przeżycia, współwystępujące schorzenia, w szczególności sercowo-naczyniowe, zawał serca, udar mózgu, przewlekłą chorobę nerek. W wyborze

terapii, poza skutecznością hipoglikemizującą, powinno się uwzględniać wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, powikłania nerkowe, ryzyko związane z hipoglikemią oraz możliwości finansowe pacjenta. Wśród pochodnych SU duże bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i relatywnie małe ryzyko epizodów hipoglikemii wykazuje gliklazyd o zmodyfikowanym uwalnianiu.

PIŚMIENICTWO

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. International Diabetes Federation, Brussels 2021.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(2): 88–98, doi: [10.1038/nrendo.2017.151](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151), indexed in Pubmed: [29219149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219149/).
- Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, et al. Health-related quality of life in subjects with and without type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. *Diabet Med*. 2012; 29(5): 646–653, doi: [10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03465.x), indexed in Pubmed: [21978176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978176/).
- Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Life expectancy and cause-specific mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study quantifying relationships in ethnic subgroups. *Diabetes Care*. 2017; 40(3): 338–345, doi: [10.2337/dc16-1616](https://doi.org/10.2337/dc16-1616), indexed in Pubmed: [27998911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998911/).
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(18): 1720–1732, doi: [10.1056/NEJMoa1504347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347), indexed in Pubmed: [26510021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510021/).
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Association between socioeconomic status and mortality, cardiovascular disease, and cancer in patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(8): 1146–1154, doi: [10.1001/jamainternmed.2016.2940](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2940), indexed in Pubmed: [27367969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27367969/).
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*. 2022; 2(1): 1–134.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
- Li C, Yu J, Hockham C, et al. CREDENCE Trial Investigators, ADVANCE Collaborative Group, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925), indexed in Pubmed: [28605608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/).
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–322, doi: [10.1056/NEJMoa1603827](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827), indexed in Pubmed: [27295427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295427/).
- Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–1844, doi: [10.1056/NEJMoa1607141](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141), indexed in Pubmed: [27633186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27633186/).
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380(24): 2295–2306, doi: [10.1056/NEJMoa1811744](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744), indexed in Pubmed: [30990260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/).
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436–1446, doi: [10.1056/NEJMoa2024816](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816), indexed in Pubmed: [32970396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.18). <http://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2022/18/> (February 2, 2022).
- Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34(8): 535–542, doi: [10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2004.01381.x), indexed in Pubmed: [15305887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305887/).
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011; 32(15): 1900–1908, doi: [10.1093/eurheartj/ehr077](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077), indexed in Pubmed: [21471135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471135/).
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560–2572, doi: [10.1056/NEJMoa0802987](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987), indexed in Pubmed: [18539916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18539916/).
- Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353(9153): 617–622, doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)07368-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07368-1), indexed in Pubmed: [10030326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10030326/).
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016; 59(11): 2298–2307, doi: [10.1007/s00125-016-4065-6](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6), indexed in Pubmed: [27531506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531506/).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Diaprel MR, 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu. https://servier.pl/wp-content/uploads/sites/21/2022/07/Ulotka-Diaprel-MR-60-mg_02-2020.pdf (April 1, 2022).
- Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 535–545, doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.044](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044), indexed in Pubmed: [32408118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32408118/).
- Zhu L, She ZG, Cheng Xu, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31(6): 1068–1077.e3, doi: [10.1016/j.cmet.2020.04.021](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021), indexed in Pubmed: [32369736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369736/).

Inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron — jak właściwie wybierać w 2022 roku?

Inhibitors of the renin–angiotensin–aldosterone system: how to choose properly in 2022?

Patryk Siedlecki , Jarosław D. Kasprzak 

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) są grupami leków bardzo szeroko stosowanymi we współczesnej kardiologii i hipertensjologii. Mimo pozornych podobieństw leki te różnią się zasadniczo mechanizmem działania, co ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej. W wielu wskazaniach preferowana opcja terapeutyczna to ACEI, w części sytuacji klinicznych obie grupy leków są w tej samej klasie zaleceń, natomiast nie ma obecnie wytycznych, w których postulowano by wyższość sartanów nad ACEI w leczeniu pierwszego rzutu. W nowej klasie leków, antagonistach receptora angiotensyny i inhibitorach neprilizyny, wykorzystuje się połączenie blokady receptora angiotensyny z blokadą neprilizyny. Wypadkowy efekt ich stosowania cechują duże podobieństwa do działania ACEI, dodatkowo wzbogacony o ochronę puli endogennych peptydów natriuretycznych.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 80–91

Słowa kluczowe: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensynowego (ARB), sartany, układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS), antagoniści receptora angiotensyny i inhibitory neprilizyny (ARNI)

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) are groups of drugs widely used in modern cardiology and hypertensiology. Despite the apparent similarities, these drugs differ fundamentally in their mechanism of action, which is important in clinical practice. In many indications, the preferred therapeutic option is ACEI, in some clinical situations both groups of drugs are in the same class of recommendations, but there are currently no guidelines which would postulate the superiority of sartans over ACEI in the first-line treatment. A new class of drugs, angiotensin receptor neprilysin inhibitor, uses a combination of angiotensin receptor blockade and neprilysin blockade. The

Adres do korespondencji:

lek. Patryk Siedlecki
I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: patricks7@wp.pl

resultant effect of their use is very similar to the action of ACEI, additionally enriched with the protection of the pool of endogenous natriuretic peptides.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (2), 80–91

Key words: *angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARB), sartans, renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS), angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)*

WPROWADZENIE

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) oraz antagoniści receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*), zwani inaczej sartanami, są grupami leków bardzo szeroko stosowanymi we współczesnej kardiologii i hipertensjologii. Szerokie spektrum wskazań do ich stosowania sprawia, że przyjmuje je znaczna część pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Mimo pozornych podobieństw, leki te różnią się zasadniczo mechanizmem działania, co ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Potwierdzają to zarówno dane z badań podstawowych, jak i wyniki kolejnych badań klinicznych oraz wytyczne towarzystw naukowych.

PODOBIĘSTWA I RÓŻNICE W MECHANIZMACH DZIAŁANIA

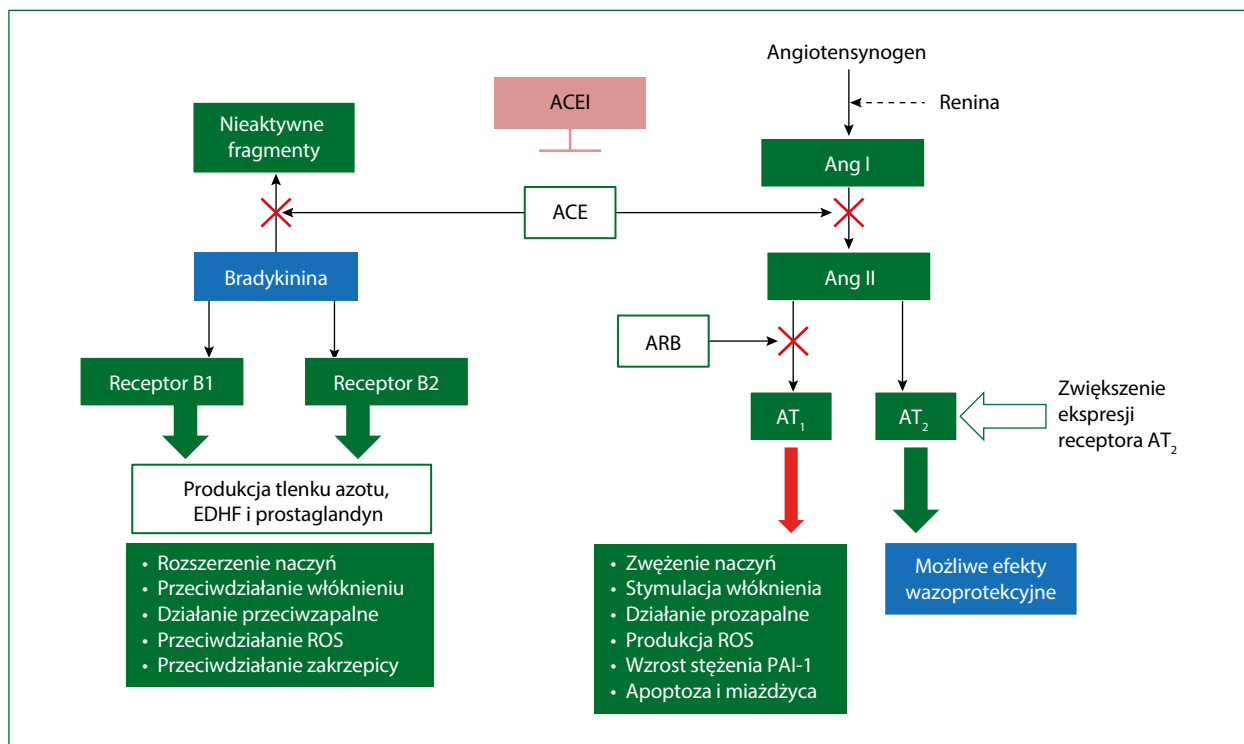
Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) pełni bardzo ważną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego i objętości krwi, a także wpływa na czynność serca i naczyń, czego wyrazem jest również udział w procesach patologicznej przebudowy, włóknienia i apoptozy komórek mięśnia sercowego i naczyń. Jego aktywację rozpoczyna wydzielanie reniny w nerce przez komórki przykłębuszkowe tętniczki doprowadzającej nefronu — w odpowiedzi na zmniejszenie zależnej od ciśnienia tętniczego perfuzji kłębuszkowej i ilości jonów sodu, które docierają do plamki gęstej. Renina bierze udział w przemianie angiotensynogenu w angiotensynę I (Ang I), ta zaś ulega przekształceniu w angiotensynę II (Ang II) w reakcji katalizowanej przez enzym konwertujący angiotensynę I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (ryc. 1) [1]. Angiotensyna II zwiększa układowy opór naczyniowy poprzez bezpośrednie działanie na naczynia oporowe, co skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego. Ponadto pobudza korę nadnerczy do wytwarzania aldosteronu, który powoduje zwiększenie reabsorpcji sodu i wody oraz nasila wydalanie potasu, jak również promuje wydzielanie wazopresyny, czego skutkiem jest zatrzymanie płynów, zwiększenie pragnienia oraz nasilenie prze-

rostu serca i naczyń [1, 2]. Warto wspomnieć, że tworzenie Ang II może się również odbywać alternatywnymi szlakami enzymatycznymi, na przykład z udziałem tkankowej kalikreiny lub katepsyn. W ostatnim czasie poszerzyła się również wiedza na temat alternatywnego szlaku aktywacji Ang I z udziałem konwertazy angiotensyny typu 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme II*).

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy układ RAA uznaje się nie tylko za kluczowy dla regulacji ciśnienia tętniczego, ale także za ważny element patogenezy przewlekłych schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Większość ACE jest związana z tkankami, gdzie moduluje takie procesy, jak zapalenie w ścianie tętnic, stres oksydacyjny, wazokonstrykcja i proliferacja mięśni gładkich ścian naczyń, gotowość zakrzepowa, dysfunkcja śródbłonna i progresja zmian miażdżycowych. Funkcje tak zwanego tkankowego układu RAA przedstawiono w tabeli 1 [3].

Możliwość terapeutycznego wykorzystania blokady układu RAA odkryto w połowie lat 60. XX wieku, badając jad węża *Bothrops jararaca* zawierający naturalny inhibitor II konwertazy angiotensyny (ACEI) — teprotyd o silnym działaniu hipotensyjnym. Doprowadziło to do wprowadzenia do leczenia w latach 80. ubiegłego wieku kaptoprilu, pierwszego komercyjnie dostępnego ACEI. Koncepcję blokowania kluczowego dla kontroli ciśnienia receptora angiotensyny AT₁ (głównie obecnego w tkance serca, nerek, nadnerczy, mózgu i wątroby) zrealizowano kilka lat później, wprowadzając na rynek losartan.

Leki z grupy ACEI oraz ARB, działając na ten sam szlak sygnałowy, mają różne punkty uchwytu, co warunkuje pozornie podobne, w istocie jednak odmienne mechanizmy ich działania. Leki z grupy ACEI blokują powstawanie angiotensyny II, zaś ARB blokują łączenie angiotensyny II z jej receptorem (głównie AT₁). Enzym konwertujący angiotensynę odgrywa jednak ważną rolę także w układzie kininowym, powodując rozkład bradykininy (oraz innych aktywnych peptydów, np. substancji P) do nieaktywnych metabolitów. Zahamowanie ACE prowadzi do wzrostu stężenia bradykininy,



Rycina 1. Główne efekty biologiczne sartanów i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*); Ang — angiotensyna; AT (*angiotensin receptor*) — typ receptora angiotensyny II; EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) — czynnik hiperpolaryzujący pochodzenia śródbłonkowego; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu 1; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu (opracowano na podstawie [2])

Tabela 1. Fizjologiczne i patologiczne implikacje aktywności tkankowego układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) (zmodyfikowano na podstawie [3])

Tkanka	Rola fizjologiczna RAA	Możliwe powiązane schorzenia
Naczynia krwionośne	Procesy oksydacyjne, tonus ściany naczyń	Miażdżycza, nadciśnienie tętnicze
Serce	Procesy oksydacyjne, tonus ściany naczyń, regulacja procesów włóknienia	Przerost i włóknienie miokardium, niewydolność serca
Nerka	Regulacja ciśnienia tętniczego/przepływu nerkowego	Przewlekła choroba nerek
Tkanka tłuszczowa	Adipogeneza	Oporność na insulinę/otyłość
Wątroba	Metabolizm glukozy	Nietolerancja glukozy i procesy włóknienia
Oko	Dynamika cieczy wodnistej	Retinopatia cukrzycowa, jaskra
Ośrodkowy układ nerwowy	Regulacja współczulna ciśnienia tętniczego	Nadciśnienie tętnicze

ta zaś — działając na receptory B₁R i B₂R — powoduje między innymi wzrost stężenia tlenu azotu, czynnika hiperpolaryzującego pochodzenia śródbłonkowego (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factor*) i prostaglandyn. Efektem jest działanie rozszerzające naczynia, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe oraz przeciwdziałające włóknieniu i powstawaniu wolnych rodników tlenowych. Bradykinina jednocześnie działa antyapoptycznie na śródbłonek, co umożliwia zachowanie jego integralności i funkcji. Zatem ACEI warunkują efekt wazoprotekcyjny zależny od bradykininy. Tego działa-

nia są pozbawione sartany, co zmniejsza działania niepożądane, ale może ograniczać skuteczność prewencji powikłań sercowo-naczyniowych. Leki z grupy ARB działają selektywnie na receptory AT₁, przez co nie blokują wiązania angiotensyny II z innymi receptorami. Skutkuje to osłabieniem aktywacji receptorów AT₁ oraz nasileniem aktywacji receptorów AT₂ odpowiedzialnych za działanie proapoptyczne i hamujące wzrost śródbłonka. Jednocześnie aktywacja receptorów AT₂ może aktywować metaloproteinazę macierzy 1 (MMP-1, *matrix metalloproteinase-1*) związaną z ryzykiem pęknięcia

blaszek miażdżycowych [4, 5]. Efektu tego nie obserwowano w przypadku peryndoprylu, długodziałającego ACEI wpływającego na tkankowy RAA. W badaniu EUROPA-PERSPECTIVE uzyskano dla tego leku wyniki wskazujące na możliwość zmniejszenia objętości niezwapniałych blaszek miażdżycowych — efekt ten przekłada się na obniżone ryzyko ich destabilizacji jako przyczyny ostrych zespołów wieńcowych [6].

Odmienne mechanizmy działania ACEI oraz ARB mają swoje odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, czego szczególnie ważnym dla kardiologa wyrazem jest tak zwany paradoks sartanów. W metaanalizie Straussa i wsp. [7], opublikowanej w 2006 roku, zwrócono po raz pierwszy uwagę, że efekty ochronne ARB mogą znacznie odbiegać od oczekiwań dla skutecznego prewencyjnie leku hipotensyjnego. W metaanalizie podsumowano badania kliniczne dotyczące ACEI (39 badań; $n = 150\,943$) oraz ARB (11 badań; $n = 55\,050$) u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W analizie ACEI w stosunku do wszystkich leków porównawczych obniżały ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 9% ($p < 0,00001$) oraz zawału serca o 14% ($p < 0,00001$). Natomiast zastosowanie sartanów nie zmniejszało ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (iloraz szans [OR, *odds ratio*]: 1,01; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,96–1,06; $p = 0,8$), co więcej, powodowało wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca o 8% (OR: 1,08; 95% CI: 1,01–1,16; $p = 0,03$). Ta obserwacja prowokuje do poszerzonej analizy podobieństw i różnic między wymienianymi klasami leków [7]. W metaanalizie prof. Grajka [8], oprócz danych z badania Straussa i wsp. [7], do analizy włączono również wyniki badania ONTARGET. Okazało się, że w tym rozszerzonym i zaktualizowanym porównaniu z ACEI sartany nadal istotnie zwiększały ryzyko zawału serca [8].

BLOKADA UKŁADU RAA A COVID-19

Podczas pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) spore kontrowersje wzbudziła dyskusja dotycząca leczenia ACEI lub sartanami w kontekście zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*). Receptorem wykorzystywanym przez wirus w celu wnikięcia do komórki jest bowiem ACE2. Enzym ten bierze udział w przekształceniu Ang I w angiotensynę 1-9 oraz konwertuje Ang II do angiotensyny 1-7 (substancji o działaniu naczyniorozszerzającym oraz przeciwzapalnym poprzez odrębny od klasycznego układu RAA szlak sy-

gnalowy) [9, 10]. Szlak ACE2 nie był wykorzystywany w terapii człowieka, jednak pojawiły się obawy dotyczące ryzyka zakażenia i rokowania w COVID-19 chorych leczonych ACEI lub ARB, które na podstawie ograniczonych danych z badań podstawowych wymieniano jako leki modyfikujące ekspresję ACE2.

W badaniu Ma i wsp. [11] do analizy włączono 286 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z rozpoznaniem COVID-19. Punkt końcowy w postaci niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej, niewydolności innych narządów wymagającej leczenia na oddziale intensywnej terapii oraz zgonu występował rzadziej w grupie leczonej ACEI lub sartanami (12,62%) niż w grupie leczonej innymi lekami hipotensyjnymi (17,92%) [11]. Morales i wsp. [12] w swoim badaniu porównywali wystąpienie punktów końcowych związanych z COVID-19 u pacjentów leczonych ACEI lub ARB z chorymi poddanymi terapii antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. W analizie nie wykazano istotnie zwiększonego ryzyka zakażenia COVID-19 ani zdarzeń związanych z hospitalizacją w przebiegu COVID-19 u pacjentów leczonych ACEI lub sartanami w porównaniu z grupami leczonymi za pomocą innych leków [12].

W kontekście stanu zapalnego związanego z COVID-19 na uwagę zasługuje niedawno opublikowana metaanaliza, w której oceniano wpływ ACEI oraz sartanów na wybrane parametry zapalne. Do analizy włączono 32 badania kliniczne ($n = 3403$). Stosowanie ACEI istotnie obniżało stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*) oraz czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) w surowicy, przy czym w przypadku peryndoprylu efekt ten pozostawał istotny statystycznie w odniesieniu do wszystkich trzech markerów, dla chinaprilu i ramiprilu dotyczył IL-6, a w przypadku enalaprilu dotyczył TNF- α . Natomiast ARB jako klasa leków wykazywali korzystny wpływ tylko w przypadku stężenia CRP w surowicy [13].

Obecnie jest zaakceptowany konsensus dotyczący bezpieczeństwa leczenia ACEI lub ARB w kontekście pandemii COVID-19. Potwierdzono to w stanowiskach towarzystw naukowych, w których zaleca się kontynuowanie terapii tymi lekami, podkreślając zarazem korzystny wpływ sprawdzonych terapii prewencyjnych na rokowanie w erze pandemii. Duże metaanalizy sugerują wręcz możliwość istnienia efektu ochronnego u pacjentów leczonych blokadą RAA [14, 15], a zaniechanie

blokady RAA w czasie zakażenia SARS-CoV-2 nie jest uzasadnione.

LEKI Z GRUPY ACEI W PORÓWNIANIU Z LEKAMI Z GRUPY ARB W BADANIACH KLINICZNYCH

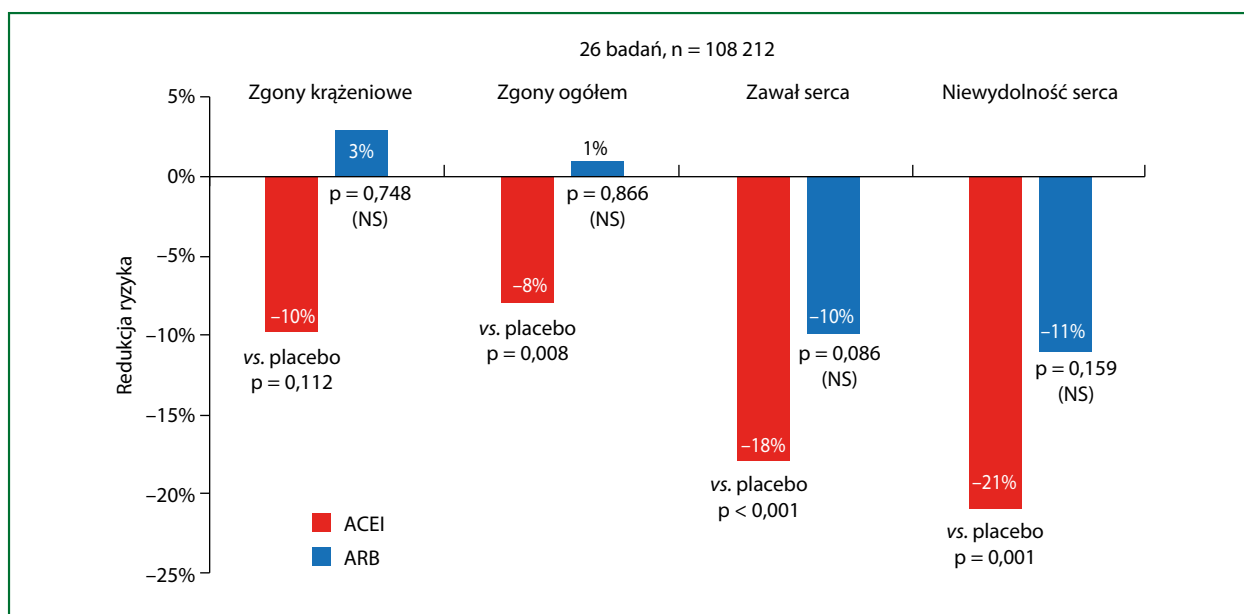
Podstawą aktualnej wiedzy o farmakoterapii są wyniki dużych badań klinicznych. W części z nich porównywano efekty kliniczne stosowania ACEI i sartanów. Dzięki takim porównaniom możliwe jest sformułowanie zaleceń dotyczących preferencji konkretnej grupy leków w określonych sytuacjach klinicznych. Dla właściwej interpretacji najważniejszych badań istotne jest uwzględnienie konstrukcji protokołu pod kątem próby wykazania wyższości (*superiority*) lub jedynie wykluczenia niższości (*non-inferiority*). W badaniach typu *superiority* cel stanowi udowodnienie, że oceniana interwencja jest skuteczniejsza od leczenia zastosowanego w grupie kontrolnej. Przykładem takich badań są wczesne fazy badań klinicznych — wówczas w grupie porównawczej stosuje się placebo. Cel badań typu *non-inferiority* to weryfikacja, czy dana interwencja nie jest gorsza od metody referencyjnej, na przykład standardowego leczenia o największej skuteczności w danej chorobie [16].

Niestety, do dyspozycji pozostaje bardzo uboga pula bezpośrednich porównań efektu stosowania ARB i ACEI, w zasadzie ograniczona do badania ONTARGET. W tym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu do grupy leczonej ramipilem w dawce 10 mg/dobę przypisano 8576 pacjentów, do grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg/dobę włączono 8542 chorych, natomiast do grupy przyjmującej jednocześnie oba leki przydzielono 8502 pacjentów. Pierwotnym złożonym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Średnie ciśnienie tętnicze było o 0,9/0,6 mm Hg niższe w grupie leczonej telmisartanem oraz o 2,4/1,4 mm Hg niższe w grupie poddanej terapii złożonej w porównaniu z grupą leczoną ramipilem. Mimo to telmisartan nie wywarł silniejszego efektu ochronnego, w szczególności dotyczącego prewencji zawału serca lub niewydolności serca i wykazanie wyższości nad ramipilem okazało się niemożliwe. W trakcie obserwacji (mediana czasu 56 mies.) pierwotny punkt końcowy wystąpił u 1412 (16,5%) pacjentów leczonych ramipilem w porównaniu z 1423 pacjentami leczonymi telmisartanem (16,7%; RR: 1,01; 95% CI: 0,94–1,09). W porównaniu z grupą leczoną ramipilem w grupie leczonej telmisartanem

w przebiegu terapii rzadziej występowały kaszel (1,1% vs. 4,2%; $p < 0,001$) i obrzęk naczynioruchowy (0,1% vs. 0,3%; $p = 0,01$), natomiast częściej obserwowano objawy hipotonii (2,6% vs. 1,7%; $p < 0,001$). W grupie leczonej jednocześnie ramipilem i telmisartanem pierwotny punkt końcowy wystąpił u 1386 pacjentów (16,3%; RR: 0,99; 95% CI: 0,92–1,07). W porównaniu z grupą leczoną ramipilem terapia łączona powodowała wyższe ryzyko objawowej hipotonii (4,8% vs. 1,7%; $p < 0,001$), omdleń (0,3% vs. 0,2%; $p = 0,03$) oraz pogorszenia funkcji nerek (13,5% vs. 10,2%; $p < 0,001$) [17]. Należy jednocześnie zauważyć, że powyższe wyniki uzyskano przy niższych średnich wartościach ciśnienia tętniczego podczas terapii telmisartanem, co wskazuje na słabszy efekt ochronny niezależny od hemodynamiki oraz nieobecność ochrony przed zawałem. Dlatego też w Stanach Zjednoczonych Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała telmisartan do stosowania u chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jako leczenie drugiego rzutu w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji leczenia ACEI. Analogiczne obserwacje podtrzymujące priorytet ACEI jako leków chroniących pacjentów z grup wysokiego ryzyka [18] potwierdzają liczne metaanalizy (ryc. 2).

NEFROPROTEKCJA

W metaanalizie Xie i wsp. [19] wzięto pod uwagę 119 randomizowanych badań ($n = 64\,768$) dotyczących populacji z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) leczonej ACEI lub ARB. W porównaniu z placebo obie grupy leków obniżyły ryzyko niewydolności nerek: o 39% dla ACEI (OR: 0,61; 95% CI: 0,47–0,79) oraz o 30% w przypadku sartanów (OR: 0,70; 95% CI: 0,52–0,89), natomiast w porównaniu z aktywnym leczeniem ACEI obniżyły ryzyko niewydolności nerek o 35% (OR: 0,65; 95% CI: 0,51–0,80), a sartany o 25% (OR: 0,75; 95% CI: 0,54–0,97). W porównaniu z placebo zarówno ACEI (OR: 0,82; 95% CI: 0,71–0,92), jak i sartany (OR: 0,76; 95% CI: 0,62–0,89) zmniejszyły częstość występowania istotnych incydentów sercowo-naczyniowych. W odróżnieniu od ARB leki z grupy ACEI istotnie zmniejszyły ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z grupą kontrolną (OR: 0,72; 95% CI: 0,53–0,92). W porównaniu z ARB stosowanie ACEI wiązało się z większą poprawą w zakresie niewydolności nerek, niższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [19]. Wyniki tego badania sugerują zatem wyższość ACEI nad sartanami w tej populacji,



Rycina 2. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) w porównaniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*) u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem krążeniowym bez niewydolności serca (opracowano na podstawie [16]); n — liczba pacjentów; NS — nieistotnie statystycznie

czego odzwierciedleniem jest preferowana pozycja ACEI w stosunku do sartanów w leczeniu nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów z CKD w wytycznych amerykańskich dotyczących diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego z 2017 roku [20]. Natomiast w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego z 2021 roku zaleca się stosowanie ACEI lub ARB u pacjentów z CKD oraz cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią za pomocą maksymalnych zatwierdzonych dawek tolerowanych przez pacjenta. W tym wskazaniu obie grupy leków pozostały więc w tej samej klasie zaleceń, ARB nie są zatem preferowanymi lekami w aspekcie nefroprotekcji. Ponadto zwraca uwagę to, że w populacji chorych na CKD główną przyczyną zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe, w prewencji których ACEI pozostają skuteczniejsze od ARB.

KASZEL PODCZAS LECZENIA ACEI

Jedną z najczęstszych przyczyn przerywania terapii z wykorzystaniem ACEI jest suchy kaszel w trakcie stosowania leków z tej grupy. Objaw ten zwykle pojawia się w ciągu miesiąca terapii i na ogół ustępuje w ciągu tygodnia od przerwania leczenia. To efekt niezależny od dawki leku i najprawdopodobniej jest spowodowany zwiększoną produkcją bradykininy i substancji P [21, 22].

W obrębie klasy ACEI istnieją jednak duże różnice pod kątem potencjału wywoływania tego działania niepożądanego. W badaniu Brugtsa i wsp. [23] do analizy włączono 27 492 pacjentów nieprzyjmujących wcześniej ACEI, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo lub peryndopryl. Częstość występowania kaszlu w trakcie leczenia peryndoprylem okazała się niższa niż we wcześniejszych doniesieniach (od 10% do nawet 35%) i wynosiła 3,9% (1076 pacjentów), z których 703 chorych wymagało przerwania terapii w ciągu 4 tygodni, zaś pozostałe 373 osoby — w ciągu 4 lat obserwacji. Czynniki ryzyka wystąpienia powyższego działania niepożądanego obejmowały płeć żeńską (OR: 1,92; 95% CI: 1,68–2,18), wiek powyżej 65 lat (OR: 1,53; 95% CI: 1,35–1,73) oraz równoczesne leczenie hipolipemizujące (OR: 1,37; 95% CI: 1,18–1,59) [23].

Warto podkreślić, że kaszel jest częstym objawem, którego związek z określonymi lekami u każdego pacjenta należy wykazać i zróżnicować z pierwotnymi (niekoniecznie uprzednio znanymi) schorzeniami układu oddechowego i nie musi się wiązać bezpośrednio z patologią płuc. Ponadto u wielu chorych odstawienie ACEI może niekorzystnie wpłynąć na dalszy przebieg kliniczny choroby podstawowej i pozbawić ich terapii wydłużającej życie. Dlatego zawsze przed decyzją o definitywnym odstawieniu ACEI u chorego skarżącego się na ten objaw powinno się podjąć próbę czasowego

odstawienia i ponownego włączenia leku, aby się upewnić, czy rzeczywiście pojawienie się tego symptomu ma ewidentny związek czasowy z terapią ACEI [24]. Kluczowe jest również ustalenie nasilenia objawu i jego realnego wpływu na jakość życia.

Warto zwrócić uwagę na to, że połączenie ACEI z antagonistami wapnia lub diuretykami zmniejsza częstość kaszlu w porównaniu z monoterapią za pomocą ACEI [25–27]. Jest to szczególnie cenne, tym bardziej że takie połączenia są obecnie zalecane w terapii nadciśnienia tętniczego.

AKTUALNE WYTYCZNE ESC — POZYCJA ACEI I SARTANÓW

Klasyczne wskazania do blokady układu RAA obejmują nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i prewencję powikłań krążeniowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (w tym chorych na cukrzycę, po udarze mózgu, z CKD itp.). Należy zdawać sobie sprawę z tego, że poziomy zaleceń dla pozornie siostrzanych klas ACEI i ARB różnią się istotnie.

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najważniejszych modyfikowalnych przyczyn przedwczesnej choroby i śmiertelności. Mimo licznych dowodów na skuteczność leczenia hipotensyjnego w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego i zgonu, wykrywalność, leczenie i kontrola ciśnienia tętniczego w Europie i na świecie pozostają suboptymalne.

Jednym z podstawowych elementów oceny klinicznej pacjenta z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym jest poszukiwanie czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub obecności choroby serca, naczyń lub nerek. Taka kompleksowa ocena wymaga określenia ryzyka sercowo-naczyniowego. U chorych z rozpoznaną ASCVD, cukrzycą lub CKD podstawą stratyfikacji ryzyka jest określenie stopnia nasilenia choroby oraz dodatkowych parametrów i czynników ryzyka. Natomiast u pozostałych osób w celu określenia ryzyka sercowo-naczyniowego według aktualnych wytycznych należy się posługiwać algorytmem SCORE2 [28], będącym zaktualizowaną wersją SCORE używanego w poprzednich wytycznych z 2016 roku. Algorytm ten pozwala na określenie 10-letniego ryzyka śmiertelnych i nieprowadzących do zgonu incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu) u osób zdrowych w wieku 40–69 lat cechujących się nieleczonymi lub stabilnymi od kilku lat czynnikami ryzyka. Natomiast u starszych pacjentów standardowy model oceny ma

tendencję do przeszacowania 10-letniego ryzyka. Wynika to z faktu, że stopień wpływu klasycznych czynników ryzyka, takich jak ciśnienie tętnicze oraz lipidogram, na ryzyko sercowo-naczyniowe słabnie z wiekiem [7]. Ponadto wraz z wiekiem przeżycie wolne od choroby układu sercowo-naczyniowego coraz bardziej się różni od całkowitego przeżycia ze względu na postępujący wzrost ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Dlatego też w populacji osób w wieku 70 lat i starszych do oszacowania 5-letniego i 10-letniego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych opracowano algorytm SCORE2-OP, w którym uwzględniono wyżej wymienione ograniczenia. Dodatkowo należy pamiętać, że powyższe algorytmy zostały opracowane dla 4 grup krajów pod względem poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (niskie, umiarkowane, wysokie, bardzo wysokie). W tym podziale Polska należy do krajów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a polscy pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w większości spełniają kryteria wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. Aby oszacować 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe, należy w pierwszej kolejności sprawdzić kategorię poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego w danym kraju. Następnie na odpowiedniej karcie można znaleźć odpowiednią tabelę odpowiadającą płci, wiekowi pacjenta oraz statusowi palenia tytoniu. W obrębie tabeli należy znaleźć komórkę z wartością najbliższą wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) oraz stężeniu cholesterolu frakcji innej niż lipoprotein o wysokiej gęstości (nie-HDL-C [*non-high-density lipoprotein cholesterol*]). Gdy pacjent zbliża się do następnej kategorii wiekowej, oszacowanie ryzyka należy odpowiednio przesunąć w górę. Znając procentowy wynik oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, należy zakwalifikować pacjenta do określonej grupy ryzyka (niskie do umiarkowanego, wysokie, bardzo wysokie). W zależności od grupy wiekowej (< 50 lat, 50–69 lat, ≥ 70 lat) do konkretnej kategorii ryzyka kwalifikuje się na podstawie innych zakresów ryzyka procentowego, co przekłada się następnie na zalecenia dotyczące momentu wdrożenia leczenia poszczególnych czynników ryzyka.

Decyzje dotyczące farmakoterapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym są uzależnione między innymi od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, chorób towarzyszących, oczekiwanych korzyści z leczenia oraz preferencji pacjenta. W nadciśnieniu tętniczym I stopnia (SBP 140–159 mm Hg) zastosowanie farmakoterapii jest postępowaniem zmniejszającym ryzyko sercowo-

-naczyniowe (poziom dowodów A). Również obecność powikłań narządowych związanych z nadciśnieniem narzuca konieczność zainicjowania farmakoterapii w nadciśnieniu tętniczym I stopnia. W nadciśnieniu tętniczym II i wyższego stopnia farmakoterapia jest zalecana, gdyż nie tylko wiąże się z wydłużeniem życia, ale także obniża ryzyko wystąpienia powikłań narządowych związanych z nadciśnieniem. Należy podkreślić, że równorzędne pozycjonowanie ARB oraz ACEI jako leków pierwszego wyboru dotyczy niezbyt licznej w Polsce grupy pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Współistnienie powikłań krążeniowych i metabolicznych, choroby wieńcowej lub niewydolności serca daje wyraźny priorytet ACEI w aktualnych polskich wytycznych [29] (wskazywane są w tym przypadku peryndopryl, ramipril i zofenopril). Jest to zgodne z wynikami dużej metaanalizy wskazującymi na korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka leczonych ACEI, lecz nie sartanami, mimo efektu hipotensyjnego. Na wykazanie wydłużenia przeżycia najbardziej wpłynęły wyniki dużych badań prospektywnych dotyczących peryndoprylu [30]. Ponadto lek ten jest dostępny w licznych połączeniach jednotabletkowych, między innymi z indapamidem, amlodypiną, bisoprololem.

Jeden z fundamentów leczenia nadciśnienia tętniczego w kontekście prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego to skuteczne obniżenie ciśnienia do wartości bezpiecznych (zwykle do zakresu 120–129/70–79 mm Hg, z nieco mniej intensywnym leczeniem osób w podeszłym wieku). Terapia pojedynczym lekiem rzadko pozwala na osiągnięcie optymalnych wartości ciśnienia tętniczego. Dlatego też większość pacjentów wymaga już wstępnego leczenia skojarzonego dwoma lekami hipotensyjnymi. Wstępna terapia skojarzona jest bezpieczna i dobrze tolerowana, poza tym nawet za pomocą małych dawek leków pozwala lepiej i szybciej uzyskać docelowe wartości ciśnienia niż jest to możliwe w przypadku monoterapii. Jednocześnie takie postępowanie nie naraża chorego na zwiększone ryzyko działań niepożądanych leków [31–34]. Rozpoczęcie farmakoterapii od leczenia skojarzonego pozwala również na uniknięcie inercji terapeutycznej w sytuacjach, gdy chory w trakcie monoterapii nie osiąga docelowych wartości ciśnienia tętniczego [35]. Słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich stanowi jedną z głównych przyczyn nieoptymalnej kontroli ciśnienia tętniczego i wiąże się bezpośrednio z liczbą przyjmowanych przez chorego tabletek [36]. Stosowanie leków złożonych (SPC, *single-pill combination*) jest zatem

preferowaną strategią postępowania, która umożliwia osiągnięcie kontroli ciśnienia tętniczego u większości chorych. Leczenie nadciśnienia za pomocą monoterapii powinno być ograniczone jedynie do pacjentów cechujących się niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, u których SBP wynosi poniżej 150 mm Hg, pacjentów z obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym oraz starszych chorych z zespołem kruchości [37]. Właściwą strategią jest zatem wybór leków umożliwiających eskalację siły leczenia z użyciem połączeń trójlekowych już w drugim etapie.

Leki złożone są z pewnością coraz częściej stosowaną strategią, która ulega ciąglemu rozwojowi. Dobrym tego przykładem jest wieloośrodkowe randomizowane badanie QUARTET, w którym porównywano wstępne leczenie nadciśnienia tętniczego przy użyciu czterolekowej tabletki złożonej z małych dawek irbesartanu (37,5 mg), amlodypiny (1,25 mg), indapamidu (0,625 mg) oraz bisoprololu (2,5 mg) z leczeniem irbesartanem w monoterapii (150 mg). Po 12 tygodniach z powodu suboptimalnych wartości ciśnienia tętniczego 15% pacjentów przyjmujących lek złożony oraz 40% pacjentów z grupy kontrolnej wymagało intensyfikacji terapii. Ciśnienie skurczowe było o 6,9 mm Hg niższe w grupie przyjmującej SPC niż w grupie kontrolnej (95% CI: 4,9–8,9; $p < 0,0001$), natomiast odsetek pacjentów z prawidłowo kontrolowanymi wartościami ciśnienia tętniczego wynosił 76% w grupie przyjmującej SPC oraz 58% w grupie kontrolnej (ryzyko względne [RR, *relative risk*]: 1,30; 95% CI: 1,15–1,47; $p < 0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych różnic pod względem częstości przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (4,0% w grupie przyjmującej SPC oraz 2,4% w grupie kontrolnej; $p = 0,27$) [38]. Analogiczne wyniki, wskazujące na lepszą proporcję czasu z właściwą kontrolą ciśnienia przy użyciu tabletki zawierającej połączenie trzech leków hipotensyjnych, przyniosło niedawne badanie TRIUMPH (*TRIPLE pill vs Usual care Management for Patients with mild-to-moderate Hypertension*) [39].

W najnowszych wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego z 2021 roku potwierdzono zalecenia w zakresie leczenia nadciśnienia tętniczego ujęte w dokumencie ESC z 2018 roku. W farmakoterapii jako wstępnym leczeniu u większości pacjentów zaleca się połączenie ACEI lub ARB z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/

/tiazydopodobnym. Kombinacja peryndoprylu z amlodypiną jest szczególnie korzystna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obciążonych czynnikami ryzyka. W badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) *Legacy* obserwowaną populację stanowili pacjenci w wieku 40–79 lat z nadciśnieniem tętniczym i obciążeni co najmniej trzema dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, bez wywiadu przebytego incydentu wieńcowego, naczyniowo-mózgowego ani aktualnie leczonej dławicy w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją. W obserwacji długoterminowej śmiertelność z powodu udaru mózgu oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie niższa w grupie przyjmującej amlodypinę z peryndoprylem [40]. Z kolei połączenie peryndoprylu z indapamidem może być optymalnym wyborem u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym lub cukrzycą. Takie połączenie istotnie obniżało częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified Release Controlled Evaluation*) [41]. W przypadku konieczności eskalacji leczenia do trójlekowego zalecaną strategią jest połączenie ACEI lub ARB z antagonistą wapnia oraz diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Zwykle takie skojarzenie jest potrzebne w grupie chorych z wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego w pomiarach ambulatoryjnych, u których trudniej osiągnąć właściwą kontrolę ciśnienia. Są to często pacjenci z dodatkowymi obciążeniami, co nierzadko przekłada się na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu PIANIST (*Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high rISk hyperTensive patients*), do którego włączono 4731 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zastosowanie połączenia peryndoprylu, indapamidu oraz amlodypiny w sposób istotny poprawiało kontrolę ciśnienia tętniczego w porównaniu z wcześniejszym leczeniem [42]. W przypadku pacjentów mających wskazania do zastosowania beta-adrenolityków (podwyższona częstość rytmu serca, choroba wieńcowa, migotanie przedsionków, niewydolność serca) zastosowanie może znaleźć skojarzenie leku beta-adrenolitycznego z ACEI (np. połączenie bisoprololu z peryndoprylem). Jednocześnie połączenia ACEI oraz ARB nie zaleca się ze względu na brak dodatkowych korzyści oraz wzrost ryzyka działań niepożądanych [23]. Jednocześnie należy przypomnieć, że w aktualnych zaleceniach Polskiego

Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku pozycja ACEI i sartanów została uznana za równoważną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań kardiologicznych. Podkreślono natomiast, że w przypadku nadciśnienia tętniczego współistniejącego z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwłaszcza z powodu współistniejących powikłań sercowych, ACEI powinny być preferowane względem sartanów [25]. W powyższym dokumencie zwrócono również uwagę na szczególną preferencję dla leków o wysokim wskaźniku T/P (*trough/peak*), które zapewniają lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez całą dobę. Do takich leków należą na przykład peryndopryl, amlodypina czy też indapamid, których wskaźnik T/P osiąga wartości zbliżone do 100% [43].

Odrębną kategorię wskazań do zastosowania blokady układu RAA stanowi niewydolność serca. U pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*) w II–IV klasie czynnościowej według *New York Heart Association* (NYHA) leki z grupy ACEI zaleca się w maksymalnych tolerowanych dawkach (klasa zaleceń I, poziom A) w celu obniżenia ryzyka zgonu oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. To jednocześnie pierwsza klasa leków, w odniesieniu do której wykazano jednoznacznie korzystny wpływ na zmniejszenie śmiertelności i chorobowości oraz ograniczenie nasilenia objawów spowodowanych niewydolnością serca [44].

Mówiąc o lekach z grupy ARB, należy również wspomnieć o nowej klasie leków w postaci antagonistów receptora angiotensyny i inhibitorów neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*), które wskazano jako preferowaną formę blokady układu RAA u chorych wykazujących objawy. W badaniu PARADIGM-HF sakubitryl/walsartan był skuteczniejszy od enalaprilu w zakresie redukcji liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF [45].

Dodatkowe korzyści z terapii sakubitrylem/walsartanem obejmowały ograniczenie objawów oraz poprawę jakości życia, zmniejszenie częstości występowania cukrzycy wymagającej terapii insuliną i stopnia pogorszenia oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) oraz częstości występowania hiperkaliemii. Dodatkowo udowodniono, że leczenie sakubitrylem/walsartanem może zmniejszyć konieczność stosowania diuretyków

pętlowych. Objawowa hipotonia występowała częściej niż w grupie leczonej enalaprilem, jednak mimo jej rozwoju pacjenci nadal odnosili korzyści z leczenia sakubtrylem/walsartanem. Leczenie ARNI jest zatem zalecane (klasa zaleceń I, poziom B) jako alternatywa dla terapii ACEI u ambulatoryjnych pacjentów z objawową HFrEF mimo optymalnego leczenia, nie należy go jednak mylić z leczeniem samym walsartanem; ARB zaleca się jednoznacznie wyłącznie w przypadku nietolerancji ACEI lub ARNI z powodu istotnych działań niepożądanych (klasa zaleceń I, poziom B). Miejsce ARB w terapii HFrEF zmieniło się w kilku ostatnich latach i obecnie jest zalecane w grupie pacjentów, którzy nie tolerują leczenia ACEI ani ARNI. W badaniu CHARM (*Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*)-*Alternative* leczenie kandesartanem zmniejszało śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności u chorych, którzy nie mogli otrzymywać ACEI z powodu nietolerancji [46]. Należy podkreślić, że wyników tych nie można rozszerzać na pacjentów tolerujących ACEI. Natomiast w badaniu Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*) leczenie walsartanem w połączeniu ze standardową terapią, w tym ACEI, ograniczało częstość hospitalizacji z powodu HF [47]. Jednak w żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań nie

udało się osiągnąć redukcji śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny za pomocą leczenia ARB.

W dwóch badaniach (PIONEER-HF [48], TRANSITION [49]) oceniano efekty leczenia ARNI u hospitalizowanych pacjentów z HFrEF, z których część nie była uprzednio leczona ACEI. Wdrożenie takiej terapii okazało się bezpieczne oraz zmniejszyło śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i częstość kolejnych hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 42% w porównaniu z leczeniem enalaprilem. Można zatem rozważyć (klasa zaleceń IIb) zainicjowanie terapii ARNI u chorych z HFrEF nieprzyjmujących dotychczas ACEI [1–4]. W populacji pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory terapię zarówno ACEI, ARB, jak i ARNI można rozważyć w celu zmniejszenia śmiertelności oraz redukcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa zaleceń IIb, poziom C); takie samo zalecenie ukazało się w niedawno wydanych wytycznych amerykańskich [50].

PODSUMOWANIE

Chociaż ACEI oraz ARB są szeroko stosowanymi lekami o ugruntowanej pozycji w terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego, to dzięki kolejnym badaniom z każdym rokiem wiadomo o nich coraz więcej. Mimo

Tabela 2. Zestawienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wskazujących na preferencję inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) nad antagonistami receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*) lub równoważność ACEI i ARB. Brak wytycznych wskazujących na preferencję ARB nad ACEI

ACEI preferowane wobec ARB	ACEI równorzędnie z ARB	ARB preferowane
Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych w 2019 roku	Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej	Brak
Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku	Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2018)	
Wytyczne ESC 2020 dotyczące postępowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST	Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS	
Wytyczne ESC/EACTS dotyczące rewaskularyzacji mięśnia sercowego (2018)	Wytyczne ESC 2020 dotyczące diagnostyki i leczenia migotania przedsionków opracowane we współpracy z EACTS	
Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w kardiomiopatii przerostowej w 2014 roku	Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania nagłym zgonom sercowym w 2015 roku	
Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2021 roku	Stanowisko ESC dotyczące toksycznego wpływu leczenia onkologicznego na układ sercowo-naczyniowy w 2016 roku, opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytycznych Postępowania	
Wytyczne PTNT 2019. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego		

EACTS — *European Association of Cardio-Thoracic Surgery*; ESVS — *European Society for Vascular Surgery*; PTNT — *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego*

że pozornie obie grupy leków są do siebie podobne, to należy pamiętać o zasadniczych różnicach w mechanizmach ich działania oraz związanych z tym implikacjach klinicznych, co potwierdza się w kolejnych wytycznych towarzystw naukowych. W wielu wskazaniach preferowana opcja terapeutyczna to ACEI, w części sytuacji klinicznych obie grupy leków są w tej samej klasie zaleceń, natomiast nie ma obecnie wytycznych, w których postulowano by wyższość sartanów nad ACEI w leczeniu pierwszego rzutu (tab. 2). Nie zaleca się także łączenia opisanych wyżej grup leków, chociaż istnieje możliwość dołączania do ACEI (lub ARB) antagonisty aldosteronu w terapii niewydolności serca. W nowej klasie leków, ARNI, wykorzystuje się połączenie blokady receptora angiotensyny z blokadą neprilizyny. Wypadkowy efekt ich stosowania cechują duże podobieństwa do działania ACEI (bardziej niż monoterapia sartanem), rzecz jasna wzbogacony o ochronę puli endogennych peptydów natriuretycznych. Obecnie przewagę leczenia ARNI wykazano w niewydolności serca, nie dotyczy ona zatem wskazań prewencyjnych, leczenia nadciśnienia tętniczego czy prewencji powikłań u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krążeniowego bez niewydolności serca. W większości tych wskazań lekami pierwszego wyboru pozostają ACEI. Jest zatem bardzo ważne, aby na wczesnym etapie leczenia wybierać odpowiednią terapię oraz właściwe połączenia leków o udowodnionej skuteczności długoterminowej i potwierdzonych efektach ochrony sercowo-naczyniowej, gdyż ma to ogromne znaczenie dla rokowania.

PIŚMIENNICTWO

- Taddei S, Bortolotto L. Unraveling the pivotal role of bradykinin in ACE inhibitor activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016; 16(5): 309–321, doi: [10.1007/s40256-016-0173-4](https://doi.org/10.1007/s40256-016-0173-4), indexed in Pubmed: 27260014.
- Hoffman P, Witkowski A, Ponikowski P, Lipiec P. red. *Kardiologia: podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*. Via Medica, Gdańsk 2019.
- Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, et al. An update on the tissue renin-angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019; 6(2), doi: [10.3390/jcdd6020014](https://doi.org/10.3390/jcdd6020014), indexed in Pubmed: 30934934.
- Epstein BJ, Gums JG. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(3): 470–480, doi: [10.1345/aph.1E478](https://doi.org/10.1345/aph.1E478), indexed in Pubmed: 15701766.
- Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med*. 1996; 156(17): 1957–1965, indexed in Pubmed: 8823149.
- Bruining N, Winter Sde, Roelandt J, et al. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis*. 2009; 20(6): 409–414, doi: [10.1097/mca.0b013e32832fa9b8](https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32832fa9b8).
- Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation*. 2006; 114(8): 838–854, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986), indexed in Pubmed: 16923768.
- Grajek S. Czy inhibitory receptora angiotensyny zwiększają ryzyko zawału serca? Krajobraz po badaniu ONTARGET. *Kardiol Pol*. 2008; 66: 1313–1324.
- Gong J, Sun Y, Xie L. ACEI/ARB drug therapy in COVID-19 patients: yes or no? *J Transl Int Med*. 2021; 9(1): 8–11, doi: [10.2478/jtim-2021-0011](https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0011), indexed in Pubmed: 33850795.
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, et al. Trilog of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010; 128(1): 119–128, doi: [10.1016/j.pharmthera.2010.06.003](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003), indexed in Pubmed: 20599443.
- Ma J, Shi X, Yu J, et al. Association of ACEI/ARB use and clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 577398, doi: [10.3389/fcvm.2021.577398](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.577398), indexed in Pubmed: 34136537.
- Morales DR, Conover MM, You SC, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health*. 2021; 3(2): e98–e114, doi: [10.1016/s2589-7500\(20\)30289-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30289-2).
- Awad K, Zaki MM, Mohammed M, et al. Effect of the renin-angiotensin system inhibitors on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2021; 42(Suppl_1), doi: [10.1093/eurheartj/ehab724.2383](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2383).
- Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart*. 2020; 106(19): 1503–1511, doi: [10.1136/heartjnl-2020-317393](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317393), indexed in Pubmed: 32737124.
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk: a cohort study of 2 million hypertensive patients. *Hypertension*. 2021; 77(3): 833–842, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.16314](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.16314), indexed in Pubmed: 33423528.
- Marko M, Pawliczak R. Noninferiority trials in clinical practice. *Alergologia Polska — Polish Journal of Allergology*. 2019; 6(4): 152–159, doi: [10.5114/pja.2019.91219](https://doi.org/10.5114/pja.2019.91219).
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. 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.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011), indexed in Pubmed: 23219304.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(5): 728–741, doi: [10.1053/j.ajkd.2015.10.011](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.10.011).
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(19): e127–e248, doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006), indexed in Pubmed: 29146535.
- Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med*. 2010; 123(11): 1016–1030, doi: [10.1016/j.amjmed.2010.06.014](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.014), indexed in Pubmed: 21035591.
- Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 169S–173S, doi: [10.1378/chest.129.1_suppl.169S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.169S), indexed in Pubmed: 16428706.
- Brugts JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492

- patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2014; 176(3): 718–723, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.07.108](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.108), indexed in Pubmed: [25189490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25189490/).
24. Borghi C, Veronesi M. Cough and ACE inhibitors: the truth beyond placebo. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(3): 550–552, doi: [10.1002/cpt.1040](https://doi.org/10.1002/cpt.1040), indexed in Pubmed: [29468656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468656/).
 25. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, et al. ACEI-induced cough: a review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020; 72(5): 345–350, doi: [10.1016/j.ihj.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007), indexed in Pubmed: [33189192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189192/).
 26. Franová S, Nosál'ová G, Antosová M, et al. Enalapril and diltiazem co-administration and respiratory side effects of enalapril. *Physiol Res.* 2005; 54(5): 515–520, indexed in Pubmed: [15641937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15641937/).
 27. Franova S. The influence of inhaled furosemide on adverse effects of ACE-inhibitors in airways. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(7): 309–313, indexed in Pubmed: [11725383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11725383/).
 28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
 29. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśn. Tętn. Prakt.* 2019; 5(1): 1–86.
 30. 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/).
 31. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
 32. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012; 59(6): 1124–1131, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.112.194167](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.112.194167), indexed in Pubmed: [22566499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566499/).
 33. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(11), doi: [10.1161/JAHA.117.006986](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986), indexed in Pubmed: [29151036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151036/).
 34. Salam A, Kanukula R, Atkins E, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019; 37(9): 1768–1774, doi: [10.1097/HJH.0000000000002096](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002096), indexed in Pubmed: [30986788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986788/).
 35. 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/).
 36. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2018; 15(6): e1002584, doi: [10.1371/journal.pmed.1002584](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002584), indexed in Pubmed: [29889841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889841/).
 37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol.* 2019; 77(2): 71–159, doi: [10.5603/kp.2019.0018](https://doi.org/10.5603/kp.2019.0018).
 38. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. QUARTET Investigators. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021; 398(10305): 1043–1052, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X), indexed in Pubmed: [34469767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469767/).
 39. Gnanenthiran SR, Wang N, Di Tanna GL, et al. Association of low-dose triple combination therapy vs usual care with time at target blood pressure. *JAMA Cardiology.* 2022, doi: [10.1001/jamacardio.2022.0471](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0471).
 40. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018; 392(10153): 1127–1137, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8).
 41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
 42. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014; 14(2): 137–145, doi: [10.1007/s40256-014-0067-2](https://doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2), indexed in Pubmed: [24590580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590580/).
 43. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 777–787, doi: [10.2147/VHRM.S17207](https://doi.org/10.2147/VHRM.S17207), indexed in Pubmed: [22241952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241952/).
 44. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368).
 45. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: [25176015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176015/).
 46. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet.* 2003; 362(9386): 772–776, doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5).
 47. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23): 1667–1675, doi: [10.1056/NEJMoa010713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713), indexed in Pubmed: [11759645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11759645/).
 48. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019; 380(6): 539–548, doi: [10.1056/NEJMoa1812851](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851), indexed in Pubmed: [30415601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415601/).
 49. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(8): 998–1007, doi: [10.1002/ejhf.1498](https://doi.org/10.1002/ejhf.1498), indexed in Pubmed: [31134724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134724/).
 50. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(17): e263–e421, doi: [10.1016/j.jacc.2021.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012), indexed in Pubmed: [35379503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379503/).

TRZYmamy TERAPIE



Według wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego aż u 80% pacjentów wystarczą 2 proste kroki w uTRZYmaniu prawidłowej kontroli ciśnienia¹.

Pierwszy krok: połączenie dwóch leków (docelowo* np. Co-Prestarium lub Noliprel)

Drugi krok: połączenie trójlekowe (docelowo** np. Triplixam)

PZ211059

CO-PRESTARIUM[®]
perindoprilum + amlodipinum

Noliprel[®] **forte** i **Bi-forte**
perindoprilum + indapamidum

TRIPLIXAM[®]
perindoprilum + indapamidum + amlodipinum

* preparat złożony: Co-Prestarium stosowanie produktu jest wskazane jako leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują perindopryl i amlodypinę w takich samych dawkach.

** preparat złożony: Triplixam jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryn doprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

1. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019; 5(1): 1-84.

ZESKANUJ APARATEM
TELEFONU KOD QR
LUB WEJDŹ NA
WWW.IS.GD/GCOTRNO



SERVIER: SKUTECZNOŚĆ, DOŚWIADCZENIE, ZAUFANIE.

BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT



X Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2022



PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

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

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

VIRTUAL MEETING



10 lat z Forum!

Terminy spotkań:

- GDAŃSK 11.03.2022
- KIELCE 12.03.2022
- KRAKÓW 18.03.2022
- BYDGOSZCZ 19.03.2022
- POZNAŃ 25.03.2022
- OLSZTYN 26.03.2022
- KATOWICE 20.05.2022
- WARSZAWA 21.05.2022
- LUBLIN 30.09.2022
- BIAŁYSTOK 01.10.2022
- WROCŁAW 07.10.2022
- ŁÓDŹ 08.10.2022

www.forum.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



21-0658.001.002

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

PATRONAT MEDIALNY

**ACTA
ANGIOLOGICA**

tvmed

ORGANIZATOR



PARTNER



XI Konferencja

Postępy Terapii Przeciwnkrzepliwej i Przeciwpłytkowej

Konferencja hybrydowa

Warszawa

18–19 listopada 2022 roku

Kontakt:

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

ul. Świętokrzyska 73

80–180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94

faks: 58 320 94 60

www.ptpip.viamedica.pl



22-5420.001.011

Konferencja hybrydowa jest skierowana tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

XIV Konferencja

Choroby Serca i Naczyń



Gdańsk, 1-3 grudnia 2022 roku

Radisson Hotel & Suites

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

**XIII Zimowe Spotkanie Sekcji
Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa
Kardiologicznego**



ORGANIZATOR



PATRONAT
MEDIALNY

tvmed



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:
www.chorobyserca.viamedica.pl



22-5413.001.013

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