

TERAPIA

ROK XXX | e-NUMER SPECJALNY 01 | 2022

Vademecum menedżera ryzyka, czyli nowe wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej w codziennej praktyce

Prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszkó



www.terapia.com.pl

Materiał promocyjny kierowany do osób
uprawnionych do wystawiania recept lub osób
prowadzących obrót produktami leczniczymi.

Rada Naukowa

Przewodnicząca:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Warszawa

Annette Bruchfeld, Sztokholm, Szwecja

Prof. dr hab. Lidia Brydak

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan

Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyшко

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Prof. Vladimir Tesar, Praga, Czechy

Redakcja

Redaktor naczelna:

prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Redaktor tematyczny:

prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszk

Redaktor wydania:

Barbara Milczarek, tel. 601 560 045

Dyrektor ds. publikacji:

Elżbieta Bernatowicz, tel. 608 448 869

Z-ca dyrektora ds. publikacji:

Agnieszka Rońda-Bień, tel. 608 448 860

Sekretarze redakcji:

Anna Bogdańska, tel. 608 448 858

Konrad Korzyb, tel. 608 448 875

Skład: Teresa Olszewska, tel. 608 448 856

TERAPIA

Wydawca

Terapia Media Sp. z o.o.

Prezes: Juliusz Kłosowski

Adres redakcji:

ul. Banderii 4 lok. 227, 01-164 Warszawa

tel. 22 299 55 60

faks 22 299 55 61

e-mail: terapia@terapia.com.pl

<http://www.terapia.com.pl>

Kolportaż i prenumerata:

Anna Krawczyk, tel. 22 299 55 60, 608 448 876

e-mail: prenumerata.terapia@terapia.com.pl

Ogłoszenia: tel. 608 448 869, 608 448 860

ISSN 1230-3917

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Vademecum menedżera ryzyka, czyli nowe wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej w codziennej praktyce

Prof. dr hab. n. med. Adrian Doroszkowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej

UM we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Mazur

SUMMARY

Vademecum of the risk manager – the new guidelines on cardiovascular disease prevention in everyday practice

In August 2021, the new guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice were presented at the International European Society of Cardiology Congress. A large body of new evidence and clinical trials conducted in the last few years led to the development of this new document. The cardiometabolic continuum initiated by the insulin resistance, common in the developed countries, aggravated by the decline in physical activity during the pandemic, have resulted in a deterioration in the control of commonly known risk factors. As result, the risk for coronary artery disease, congestive heart failure as well as for stroke has significantly increased.

The new guidelines contain the principles regarding management the lipid and glucose metabolism disorders and arterial hypertension in one document, as they often coexist and reveal synergism in the initiation and acceleration of atherogenesis. Therefore, a therapeutic approach aimed at only one selected risk factor has no chance to stop the pathophysiological cascade. This paper synthetically presents practical tips on how we should optimize the therapy of and identify new candidates for beginning such treatment. The most important changes in the therapy are discussed in a pragmatic way.

Keywords: cardiovascular prevention, guidelines, hypertension, dyslipidemia, diabetes, erectile dysfunction.

Słowa kluczowe: prewencja sercowo-naczyniowa, wytyczne, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, zaburzenia erekcji.

Mija właśnie pół roku, odkąd Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology, ESC*) opublikowało nowy dokument wytycznych prewencji sercowo-naczyniowej. Pojawienie się w ciągu ostatnich kilku lat znacznej liczby nowych danych naukowych sprawiło, iż stało się konieczne opracowanie nowego dokumentu (1).

Trudny czas walki z pandemią, który sparaliżował system opieki zdrowotnej, sprawił, że choroby układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza działania związane z ich profilaktyką i optymalizacją leczenia przewlekłego chwilowo zeszły na drugi plan. Niestety, nawet w krótkoterminowej obserwacji spowodowało to znaczną nadumieralność naszych pacjentów na schorzenia przewlekłe, którym można było zapobiec. Pogorszenie dostępu do świadczeń zdrowotnych w połączeniu z negatywną zmianą trybu życia i nasilonym stresem psychospołecznym będą skutkować już niebawem wzrostem zapadalności na choroby układu sercowo-naczyniowego, a u pacjentów z już rozpoznanymi schorzeniami stwierdzamy często pogorszenie kontroli czynników ryzyka oraz dekompensację uprzednio dobrze leczonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej, nadciśnienia tętniczego czy niewydolności serca. Destrukcyjna siła chorób układu sercowo-naczyniowego na zdrowie społeczeństwa ulega wzmocnieniu z miesiąca na miesiąc trwania pandemii, odpowiadając za jej drugie śmiertelne żniwo, zarówno obecnie, jak i w przyszłości.

Przytoczone powyżej wytyczne prewencji stanowią w swojej istocie *know how* w zakresie zarządzania ryzykiem sercowo-naczyniowym pacjentów, aktualizując obowiązujące dotychczas wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym, zaburzeniach lipidowych oraz cukrzycy i stanie przedcukrzycowym. Umiejętność ich skutecznej implementacji w codziennej praktyce staje się kluczowa, patrząc z perspektywy znacze-

nia działań prewencyjnych, zwłaszcza w obliczu „gruzowiska”, jakie pozostawia po sobie pandemia SARS-CoV-2.

Oczywiste są wdrażanie oraz optymalizacja terapii u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD), cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym czy dyslipidemią, szczególnie istotne w Polsce, która nadal pozostaje krajem wysokiego ryzyka. Obecnie rutynowe leczenie zalecane jest także u wszystkich chorych ze zidentyfikowanym bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy je też rozważyć u większości chorych z ryzykiem wysokim. Natomiast rutynowe leczenie pojedynczych czynników ryzyka, jeśli globalne ryzyko jest niskie do umiarkowanego, nie jest zalecane.

Niniejsze opracowanie w sposób syntetyczny przedstawia praktyczne wskazówki, w jaki sposób powinniśmy optymalizować terapię czynników ryzyka naszych pacjentów oraz identyfikować nowych kandydatów do rozpoczęcia takiej terapii. Omówione są też najistotniejsze zmiany w zasadach postępowania.

I. Nadciśnienie tętnicze

Wprowadzone w 2018 r. przez *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* (ESC/ESH) standardy oraz obowiązujące w Polsce od 2019 r. wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) przyczyniły się do znacznej poprawy kontroli ciśnienia tętniczego krwi w populacji ogólnej oraz redukcji częstości występowania nadciśnienia tętniczego opornego. Po trzech latach od ich wprowadzenia dokonano ponownie rewizji schematów terapii nadciśnienia tętniczego, podtrzymując w nowym dokumencie prewencji sercowo-naczyniowej główne przesłanie zalecające rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tętniczego od razu od połączeń dwóch grup leków – blokera układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [inhibitor konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACE-I), ewentualnie sartan] z antagonistą wapnia lub diuretykiem, preferencyjnie tiazydopodobnym, docelowo w jednej tabletkie. Jeśli mimo stosowania połączenia dwóch leków w maksymalnych dawkach, pacjent nadal nie uzyskuje optymalizacji kontroli ciśnienia tętniczego krwi, drugim logicznym krokiem jest dodanie trzeciej, dotychczas niestosowanej grupy spośród wyżej wymienionych leków, docelowo również w jednej tabletkie. W efekcie pacjent, który nie zareagował optymalnie na leczenie dwuskładnikowe, otrzyma ACE-I (ewentualnie sartan) w połączeniu z antagonistą wapnia i diuretykiem (preferencyjnie tiazydopodobnym), docelowo w jednej tabletkie. Warto zauważyć, że taki schemat terapeutyczny pozwala na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego aż w ok. 80% przypadków.

Opisany algorytm prowadzi nas zatem do połączenia trzech leków w maksymalnych dawkach, w tym diuretyku, docelowo nadal w jednej tabletkie. Jeśli mimo stosowania takiego leczenia nie uzyskujemy optymalizacji kontroli ciśnienia, mamy przesłanki do rozpoznania opornego nadciśnienia tętniczego, co jest podstawą do skierowania pacjenta do kardiologa/hipertensjologa celem diagnostyki przyczyn oporności, w tym także pod kątem wtórnych przyczyn nadciśnienia tętniczego. Fakt rozpoznania opornego nadciśnienia tętniczego nie zwalnia nas z konieczności podjęcia dalszego kroku, jakim jest próba przełamania oporności poprzez dodanie czwartego

leku hipotensyjnego, a zatem drugiej tabletki, co omówiono szczegółowo w dalszej części artykułu. Kilka praktycznych pytań wymaga jednak doprecyzowania.

1. Najtrudniejszy pierwszy krok: czy u wszystkich pacjentów terapię nadciśnienia powinniśmy rozpocząć od razu od skojarzenia dwóch leków preferencyjnie w jednej tabletkie? Czy są jakieś wyjątki?

W zdecydowanej większości przypadków terapię powinniśmy rozpoczynać – jak wspomniano powyżej – od dwóch leków hipotensyjnych, docelowo w jednej tabletkie. W zasadzie istnieją dwa wyjątki od reguły:

- osoby w bardzo zaawansowanym wieku, z zespołem kruchości, w przypadku których terapia dwulekowa jako opcja początkowa może okazać się zbyt agresywna;
- osoby młode, z nadciśnieniem I stopnia i niewysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których prawidłową odpowiedź hipotensyjną możemy uzyskać po zastosowaniu jednego leku.

W pozostałych przypadkach rozpoczynanie terapii od jednego leku jest błędem, nie daje szans optymalizacji kontroli ciśnienia tętniczego krwi, natomiast rozpoczynanie terapii od maksymalnej dawki leku może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

2. Czy decydując się na skojarzenie dwóch leków, mamy pełną dowolność wyboru między antagonistą wapnia a diuretykiem?

Nie mamy wątpliwości, że podstawą leczenia nadciśnienia tętniczego we współczesnych schematach terapii jest blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron i leki go hamujące stanowią integralny element każdego schematu terapeutycznego. Decydując się na skojarzenie dwulekowe, mamy jednak wybór pomiędzy antagonistą wapnia a diuretykiem (preferencyjnie tiazydopodobnym) jako drugim składnikiem zawartym docelowo w jednej tabletkie. Z praktycznego punktu widzenia, np. u osoby otyłej, mało aktywnej fizycznie, u której występuje tendencja do retencji płynów i obrzęków kończyn dolnych, racjonalnym wyborem będzie połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ewentualnie sartanu) z diuretykiem tiazydopodobnym. Takie złożenie jest skuteczne u pacjentów niezależnie od wysokiego wskaźnika masy ciała (*body mass index*, BMI) (badanie FORSAGE) (2) i – co ważniejsze – w obserwacji długoterminowej redukuje śmiertelność sercowo-naczyniową aż o 18%. Z kolei u osób aktywnych, bez tendencji do retencji płynów, w tym u uprawiających sport (gdzie pojawia się ryzyko odwodnienia), preferowanym partnerem dla blokera układu RAA będzie antagonistą wapnia. Warto zauważyć, że takie połączenie leków wywiera plejotropowo korzystny wpływ na śródbłonek naczyniowy, mogąc niwelować zaburzenia erekcji pojawiające się w konsekwencji rozwijających się zaburzeń metabolicznych. Schemat leczniczy oparty na połączeniu inhibitora konwertazy z antagonistą wapnia docelowo w jednej tabletkie może być zatem rekomendowany mężczyznom, u których istnieje prawdopodobieństwo takich zaburzeń lub ich występowanie zgłaszają w wywiadzie. W badaniu ACOT-BPLA wykazano bowiem m.in. plejotropowo korzystny wpływ połączenia antagonisty wapnia

z ACE-I na profil kardiometaboliczny pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

3. Co zrobić, gdy pierwszy krok nie doprowadził do pełnego sukcesu? Kiedy możemy rozpoznać nadciśnienie odporne i co należy wówczas zrobić w zakresie farmakoterapii?

Obowiązujący algorytm terapii nadciśnienia tętniczego w bardzo logiczny sposób prowadzi nas do drugiego kroku. Jeśli wartościami uzyskanych ciśnień u naszego pacjenta zbliżyliśmy się do sukcesu terapeutycznego, ale nadal go nie osiągnęliśmy, to naturalnym działaniem jest połączenie trzech grup leków:

- ACE-I, ewentualnie sartanu;
- antagonisty wapnia;
- diuretyku, preferencyjnie tiazydopodobnego,

docelowo w jednej tabletkie. Zgodnie z wynikami kilku badań, pozwala to na osiągnięcie optymalnej kontroli nadciśnienia aż u ok. 80% pacjentów. W badaniu PIANIST (3), obejmującym ponad 4 tys. chorych z nadciśnieniem II i III stopnia, wykazano, że połączenie zgodnie z wytycznymi ESC trzech leków (ACE-I, diuretyku tiazydopodobnego i antagonisty wapnia) w jednej tabletkie było skuteczne i bezpieczne w dużej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącym wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, którzy uprzednio nie osiągnęli docelowych wartości ciśnienia. Spośród włączonych do badania docelowe ciśnienie tętnicze krwi osiągnęło 72,0% pacjentów, w tym odpowiednio 81% chorych wcześniej leczonych połączeniem ACE-I z hydrochlorotiazydem i aż 91% otrzymujących uprzednio sartan w połączeniu z hydrochlorotiazydem. Biorąc pod uwagę fakt, że tiazydy (hydrochlorotiazyd) wywierają negatywny wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową (sprzyjając pojawieniu się cukrzycy lub pogarszając kontrolę uprzednio rozpoznanej cukrzycy), zastępowanie ich neutralnymi metabolicznie diuretykami tiazydopodobnymi w lekach złożonych stanowić może korzystną zmianę paradygmatu w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Co ważne, dzięki wyborowi leczenia złożonego w jednej tabletkie, unikamy jatrogennych błędnych połączeń leków i stosujemy złożenia, co do których wiemy, że są synergistycznie korzystne i jednocześnie bezpieczne dla pacjentów. Ponadto poprzez uproszczenie schematu dawkowania – jedna tabletką dziennie o stałej porze – maksymalizujemy szansę na dobrą współpracę ze strony pacjenta w zakresie regularnego przyjmowania wszystkich zaleconych leków.

Jak już wspomniano, nadciśnienie odporne rozpoznajemy, gdy nie udaje się nam uzyskać normalizacji wartości ciśnienia, mimo stosowania trzech grup leków, w tym diuretyku, w maksymalnych dawkach, a zatem gdy jedna trójskładnikowa tabletką okazuje się niewystarczająca. Problem ten może dotyczyć do 20% pacjentów.

Ze względu na wysoki odsetek hiperaldosteronizmu w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym oraz nadmierną aktywnością układu RAA w przypadku bezdechu sennego, najczęściej do przełamania oporności nadciśnienia tętniczego stosujemy spironolakton. Powszechną praktyką, szczególnie w sytuacji nietolerancji spironolaktonu (ginekomastia, zaburzenia erekcji, mastodynia) jest stosowanie eplerenonu, pamiętając

jednak, że jest to wskazanie pozarejestrowane, a także że lek ten ma ok. 2-krotnie mniejszą siłę działania hipotensyjnego niż spironolakton i powinien być stosowany preferencyjnie dwa razy dziennie. Alternatywą, zwłaszcza wobec zaistnienia przeciwwskazań (znaczna hiperkaliemia lub znamieniny, sięgający ponad 30% trwały wzrost stężenia kreatyniny), są leki α -adrenolityczne; w praktyce jest to głównie doksazosyna o przedłużonym działaniu – co istotne, lek ten jest bezpieczny u pacjentów nawet z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, a w przypadku przerostu prostaty może poprawiać komfort mikcji. Trzeba przy tym pamiętać, że leki α -adrenolityczne są bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością serca, szczególnie z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*heart failure reduced ejection fraction*, HFrEF), gdzie ich stosowanie może sprzyjać dekompensacji i zwiększać śmiertelność.

Wytyczne ESC/ESH (4) i PTNT (5) wskazują z kolei na bisoprolol jako jeden z leków rekomendowanych u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, opierając się na wynikach badania klinicznego (6) dedykowanego tej kategorii chorych. Jest on też preferowanym β -adrenolitykiem u pacjentów ze współistniejącą tachykardią spoczynkową, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka. Kolejną opcją w przełamaniu oporności nadciśnienia tętniczego może być eskalacja terapii moczopędnej poprzez zmianę diuretyku na pętlowy, zalecana, jeśli wartość filtracji kłębuszkowej wynosi poniżej 30 ml/min.

4. Kiedy pacjenta z nadciśnieniem tętniczym należy skierować na konsultację do kardiologa lub hipertensjologa?

Zasadniczo aktualne wytyczne są tak skonstruowane, aby idąc algorytmem terapii, dojść do połączenia trzech leków, w tym jednego diuretyku, w maksymalnych dawkach, preferencyjnie i docelowo w jednej tabletkie. Pozwala nam to na rozpoznanie omówionego powyżej opornego nadciśnienia i zmniejsza znacząco odsetek rzekomej oporności, wynikającej z niestosowania przez pacjenta złożonych wielotabletkowych schematów terapeutycznych, a także minimalizuje ryzyko pomyłek lekarza w doborze schematu terapeutycznego. Rozpoznanie opornego nadciśnienia stanowi wskazanie do pogłębienia diagnostyki pod kątem wtórnych, niekiedy uleczalnych przyczyn, dając docelowo szansę na poprawę kontroli ciśnienia i zmniejszenie liczby stosowanych leków.

Kolejną kategorią pacjentów wymagającą oceny kardiologicznej są osoby młode, u których bez współistnienia innych czynników ryzyka nagle pojawi się nadciśnienie tętnicze, zwłaszcza jeśli wyjściowo mieści się w zakresie wartości II lub III stopnia według ESC. Konsultacji i objęcia opieką kardiologa lub hipertensjologa wymagają również kobiety ciężarne z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie gdy nadciśnienie pojawiło się podczas ciąży z uwagi na znamienne wyższe ryzyko wystąpienia stanu przedzrzucawkowego.

5. Skoro mowa o ciąży – jak obecnie należy leczyć nadciśnienie u ciężarnych?

Kwestie te zostały wyczerpująco omówione w wytycznych Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania podczas ciąży z 2018 r. (7,8)

i dodatkowo doprecyzowane w konsensusie ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (9). Płód ciężarnej z nadciśnieniem tętniczym jest narażony na wysokie ryzyko wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (*intrauterine growth restriction*, IUGR) (w 25%), wcześniactwa (w 27%) oraz śmierci w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego. Poza leczeniem hipotensyjnym, kobietom z grupy wysokiego lub umiarkowanego ryzyka stanu przedzrzucawkowego należy zalecać przyjmowanie 150 mg/dobę kwasu acetylosalicylowego, począwszy od 12. tygodnia ciąży. Inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany są tu bezwzględnie przeciwwskazane!

Zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii u wszystkich pacjentek z utrzymującym się wzrostem ciśnienia tętniczego krwi do $\geq 150/95$ mm Hg oraz w przypadku wartości ciśnienia $> 140/90$ mm Hg u kobiet z:

- nadciśnieniem wywołanym ciążą (z białkomoczem lub bez niego);
- uprzednio występującym nadciśnieniem z nałożonym nadciśnieniem wywołanym ciążą;
- nadciśnieniem z powikłaniami narządowymi lub objawami w dowolnym momencie podczas ciąży.

Lekami z wyboru są metyldopa, β -adrenolityki (najwięcej dostępnych danych dotyczy labetalolu) oraz antagoniści wapnia (tu z kolei najwięcej danych mamy dla nifedipiny o przedłużonym działaniu). Należy unikać atenololu z uwagi na ryzyko spodziewania u płodu. U kobiet z uprzednio występującym nadciśnieniem można kontynuować leczenie, z wyjątkiem ACE-I i sartanów. W stanie przedzrzucawkowym objętość wewnątrzmaciczna jest zmniejszona, a więc najlepiej unikać leczenia diuretycznego. Trzeba pamiętać, że ciśnienie przekraczające 170 mm Hg (skurczowe) i/lub ≥ 110 mm Hg (rozkurczowe) u kobiety w ciąży jest stanem nagłym i bezwzględnie konieczna jest wówczas hospitalizacja.

6. Czy wystarczy zablokować układ RAA na dowolnym poziomie, by uzyskać pożądaną efekt?

Teoretycznie mogłoby się wydawać, że blokada układu RAA na jakimkolwiek piętrze mogłaby hamować kaskadę negatywnych zdarzeń atrybuowanych do jego nadmiernej aktywacji, a obejmujących poza samym nadciśnieniem także przerost i włóknienie mięśnia lewej komory, proliferację mięśniówki gładkiej ściany naczyń i akcelerację procesów aterosklerozy. W rzeczywistości jednak tak nie jest, o czym zdążyliśmy się już przekonać, dysponując kilkoma grupami blokerów RAS: inhibitorami reniny, ACE-I, sartanami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (zwanych też diuretykami oszczędzającymi potas). Liczne badania kliniczne przeprowadzone z ich udziałem jasno wykazały, że nie można postawić między nimi znaku równości. Inhibitory reniny (reprezentowane przez aliskiren) okazały się nieskuteczne w zmniejszaniu śmiertelności, poprawie rokowania w niewydolności serca czy redukcji częstości incydentów sercowo-naczyniowych, przez co w praktyce zeszły na dalszy plan jako objawowe leki hipotensyjne, po które można ewentualnie sięgnąć wobec nietolerancji ACE-I oraz sartanów. Z kolei sartany, zgodnie z wynikami kilku metaanaliz, nie mają przekonujących dowodów na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej, co

nabiera istotnego znaczenia u pacjentów z grup co najmniej umiarkowanego ryzyka oraz ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego, gdzie ACE-I stają się lekami preferowanymi względem sartanów. Widać to szczególnie dobitnie w najnowszych wytycznych postępowania w przewlekłej niewydolności serca z 2021 r., gdzie leki z grupy sartanów wyraźnie zostały przesunięte na drugi plan, a sięgnąć po nie należy w przypadku nietolerancji ACE-I lub ARNI (*angiotensin receptor-nephilysin inhibitors*, blokery receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny), będących lekami pierwszego rzutu w terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową, obok β -adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego i inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2; flozyny), bez względu na występowanie cukrzycy. Trzeba podkreślić, że istnienie efektu klasy w obrębie blokerów układu RAA jest przedmiotem licznych sporów i dyskusji, dlatego podejmując decyzję o wyborze danego przedstawiciela, należy kierować się przesłankami z wytycznych i badań z zakresu medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM). Warto zauważyć, że większość badań cytowanych przez wytyczne prewencji sercowo-naczyniowej, m.in. badanie ASCOT-LLA (10), ADVANCE (11) i HYVET (12) u osób z nadciśnieniem i odpowiednio – wysokim ryzykiem udaru, współistniejącą cukrzycą czy u osób starszych, dotyczy perindoprilu, postulując, że u chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym inhibitory konwertazy angiotensyny powinny być preferowane w stosunku do blokerów receptora dla angiotensyny (sartanów).

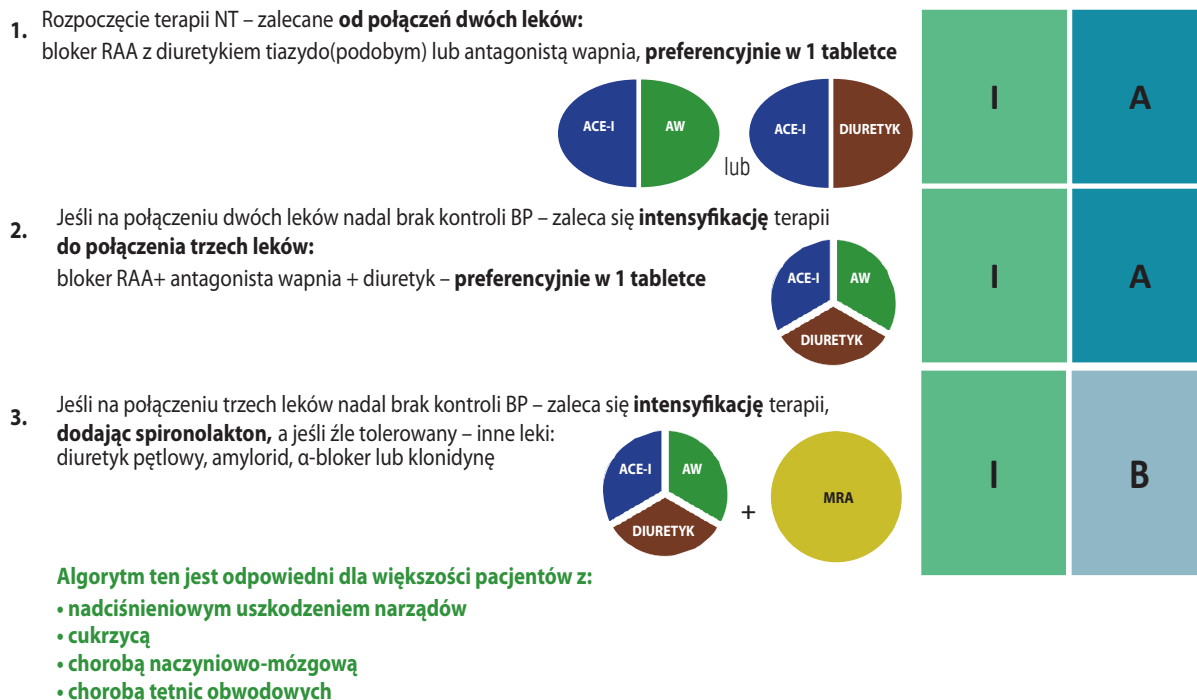
7. Czy jeden algorytm terapii jest wspólny dla wszystkich chorych, niezależnie od schorzeń współistniejących? Czy cel jest jeden dla wszystkich?

Jak już wspomniano, zalecany schemat terapii polegający na rozpoczęciu leczenia od dwóch leków jednocześnie, preferencyjnie w jednej tabletkie, następnie dołączeniu trzeciego w jednej tabletkie, jest odpowiedni dla zdecydowanej większości chorych (ryc. 1).

Decydując się jednak na rozpoczęcie terapii, warto zwrócić uwagę na profil pacjenta – co omówiono już powyżej, dokonując wyboru między antagonistą wapnia a diuretykiem tiazydopodobnym jako drugim składnikiem terapii skojarzonej, docelowo w jednej tabletkie. Wspólnym mianownikiem dla obu tych grup pacjentów będzie dopiero drugi krok, w którym otrzymają oni połączenie wszystkich tych trzech leków, docelowo w jednej tabletkie.

Oczywiście nie ma reguły bez wyjątków. Pamiętając, że spoczynkowa tachykardia > 80 /min jest niezależnym czynnikiem ryzyka, na każdym etapie terapii należy rozważyć włączenie β -adrenolityku, preferencyjnie bisoprololu. Analogicznie, u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, zwłaszcza po zawale mięśnia sercowego, z niewydolnością serca, a także u osób z migotaniem przedsionków i szybką czynnością komór terapia β -adrenolitykiem staje się bezwzględnie wskazana. W przypadku tachyarytmii towarzyszących nadciśnieniu korzystną opcją może być połączenie β -adrenolityku z ACE-I, stabilizując elektrycznie mięsień sercowy i zapobiegając indukowanemu aldosteronem remodelingowi lewej komory i przedsionka, a także niwelując sprzyjającą arytmii hipokaliemię.

Podsumowanie zaleceń prewencji sercowo-naczyniowej 2021 dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym



Rycina 1. Jak opanować nadciśnienie tętnicze w większości przypadków (1)

ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) – inhibitor konwertyazy angiotensyny; AW – antagonistę wapnia; BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze krwi; MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagonistę receptora mineralokortykoidowego; NT – nadciśnienie tętnicze; RAA – renina–angiotensyna–aldosteron

Standardowy algorytm terapii (patrz ryc. 1) jest odpowiedni dla większości pacjentów z nadciśnieniowym uszkodzeniem narządów, cukrzycą, chorobą naczyniowo-mózgową i chorobą tętnic obwodowych oraz zapewnia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego nawet u 80% leczonych pacjentów. W godnej uwagi metaanalizie opublikowanej w tym roku na łamach „Lancet” wykazano, że obniżenie skurczowego ciśnienia krwi o 5 mm Hg zmniejszyło ryzyko wszystkich poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o ok. 10%, a udaru mózgu i nowych przypadków niewydolności serca o 13%, niezależnie od wcześniejszego rozpoznania choroby sercowo-naczyniowej, nawet przy wyjściowo prawidłowych lub wysokich prawidłowych wartościach ciśnienia tętniczego krwi. Pośrednio znalazło to także swoje odzwierciedlenie w bardziej restrykcyjnych docelowych wartościach ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób starszych z wyższym ryzykiem – obecnie zalecane jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie 120–130/70–80 mm Hg niemal u wszystkich chorych w wieku poniżej 70 lat, a 130–139/70–80 mm Hg u większości osób w wieku 70+, przesuwając tym samym granicę liberalizacji terapii o 5 lat w kierunku osób starszych w porównaniu z wytycznymi ESH/ESC z 2018 r.

8. Co realnie daje leczenie złożone? Czy umieszczanie kilku grup leków w jednej tabletkce jest to jedynie chwyt marketingowy?

Koncepcja leczenia złożonego, w tym *polypill*, sięga końca XX wieku, a oficjalnie przedstawili ją ok. 20 lat temu Wald i Law na łamach „British Medical Journal” (13) po dokonaniu analizy 750 badań obejmujących niemal pół miliona pacjentów. Wywołała ona największą w historii tego czasopisma dyskusję zwolenników i przeciwników, a czas zweryfikował zasadność tej koncepcji. Wysłunięto również przypuszczenie, że przepisywanie całej populacji osób w wieku powyżej 55 lat pojedynczej tabletki zawierającej kombinację leków wpływających na ryzyko sercowo-naczyniowe mogłoby zapobiegać nawet 80% incydentów sercowo-naczyniowych (14) i byłoby efektywne ekonomicznie (15). Część tej efektywności kosztowej wynika z poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (16) i wtórnie dalszej synergistycznej redukcji ryzyka zdarzeń. Zgodnie z wynikami nowego badania TIPS-3 złożone leczenie hipotensyjno-hipolipemizujące w jednej tabletkce wraz z kwasem acetylosalicylowym prowadziło do spadku częstości incydentów sercowo-naczyniowych u osób wyjściowo bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego, będących w grupie umiarkowanego ryzyka (17). Zasadność stosowania takiego leczenia staje się zatem faktem, podpartym

dowodami z EBM, i jednoznacznie znalazło ono swoje miejsce w treści omawianych europejskich wytycznych prewencji sercowo-naczyniowej z 2021 r. (patrz ryc. 1).

9. Czy warto modyfikować terapię nadciśnienia, jeśli jego kontrola jest zadowalająca, ale schemat nie odpowiada współczesnym wytycznym? Czy pleiotropowe działanie dotyczy tylko statyn?

Dość często w praktyce ambulatoryjnej spotykamy się z pacjentami, u których wyniki samokontroli ciśnienia tętniczego wydają się zadowalające, ale z różnych przyczyn schemat stosowanej terapii hipotensyjnej nie przypomina obowiązującego obecnie. Warto zauważyć, że aktualne wytyczne, formułując zalecenia terapeutyczne, na plan pierwszy wysuwają redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności, a nie tylko optymalizację wskazań ciśnieniomierza czy wyniku lipidogramu na wydruku z laboratorium. Stosując niewłaściwe schematy terapeutyczne, oparte na lekach bez udowodnionego działania rokowniczego, w istocie nie niwelujemy ryzyka sercowo-naczyniowego w sposób optymalny, a często lecząc jedną ze składowych, pogarszamy kontrolę pozostałych. Dlatego kluczowym zagadnieniem, które powinno stać się integralnym elementem każdej wizyty, jest, poza oceną kontroli ciśnienia, także rewizja dotychczasowego schematu terapeutycznego i jego optymalizacja, jeśli nie odpowiada on obecnie obowiązującemu. Tylko w ten sposób możemy mieć pewność, że nasze postępowanie skutkować będzie maksymalizacją korzyści i minimalizacją rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

10. Czy w przypadku poszczególnych grup leków hipotensyjnych istnieje efekty klasy, czy jednak są indywidualne różnice?

Indywidualne różnice między lekami hipotensyjnymi widać wyraźnie w grupie β -adrenolityków, co nabiera szczególnego znaczenia w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), gdzie tylko cztery spośród nich (bisoprolol, karwedilol, bursztynian metoprololu lub ewentualnie nebiwolol) możemy stosować w celu poprawy rokowania. Podobna sytuacja występuje w przypadku dihydropirydynowych antagonistów wapnia, gdzie przy współistniejącej niewydolności serca mamy przekonujące dane o relatywnym bezpieczeństwie amlodypiny w uzupełniającej podstawowy schemat leczenia niewydolności serca terapii hipotensyjnej, przy udokumentowanym negatywnym wpływie przedstawicieli starszej generacji, jak nifedypina, która w postaci o szybkim uwalnianiu została wycofana z rynku.

Pośród blokerów układu renina–angiotensyna–aldosteron najwięcej przekonujących danych na ich skuteczność z zakresu szeroko rozumianej prewencji zdarzeń w różnych populacjach chorych dotyczy perindoprilu.

II. Zaburzenia gospodarki lipidowej (ryc. 2 i 3)

Statyny pozostają niezmiennie podstawą leczenia hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii jako leki o bezsprzecznie udokumentowanym korzystnym wpływie na śmiertelność

i częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Opublikowane ostatnio wyniki kilku badań klinicznych kontrolowanych placebo wykazały, że dodanie do leczenia statyną ezetimibu lub przeciwciał monoklonalnych przeciwko konwertazie proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 [tzw. inhibitory PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)] zapewnia dalszą redukcję ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, która jest bezpośrednio i pozytywnie skorelowana ze stopniowo osiąganym bezwzględny zmniejszeniem stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C). Co więcej, te badania kliniczne wyraźnie wykazały, że wraz ze zmniejszeniem stężenia LDL-C, zmniejsza się ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy czym nie zaobserwowano dolnej granicy dla wartości LDL-C ani efektu krzywej „J” (18).

1. Czy liczy się tylko wynik lipidogramu?

Należy pamiętać, że oznaczanie lipidogramu jest tylko jednym spośród wielu parametrów służących prawidłowej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i jego wynik trzeba odnieść do kontekstu sytuacyjnego u danego chorego, a więc do całokształtu obrazu klinicznego. Zależnie bowiem od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego, dane stężenie frakcji LDL-C może być zadowalające u zdrowego pacjenta, ale ta sama wartość może zaniepokoić nas i skłonić do rozpoczęcia bądź eskalacji stosowanej już terapii hipolipemizującej u osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

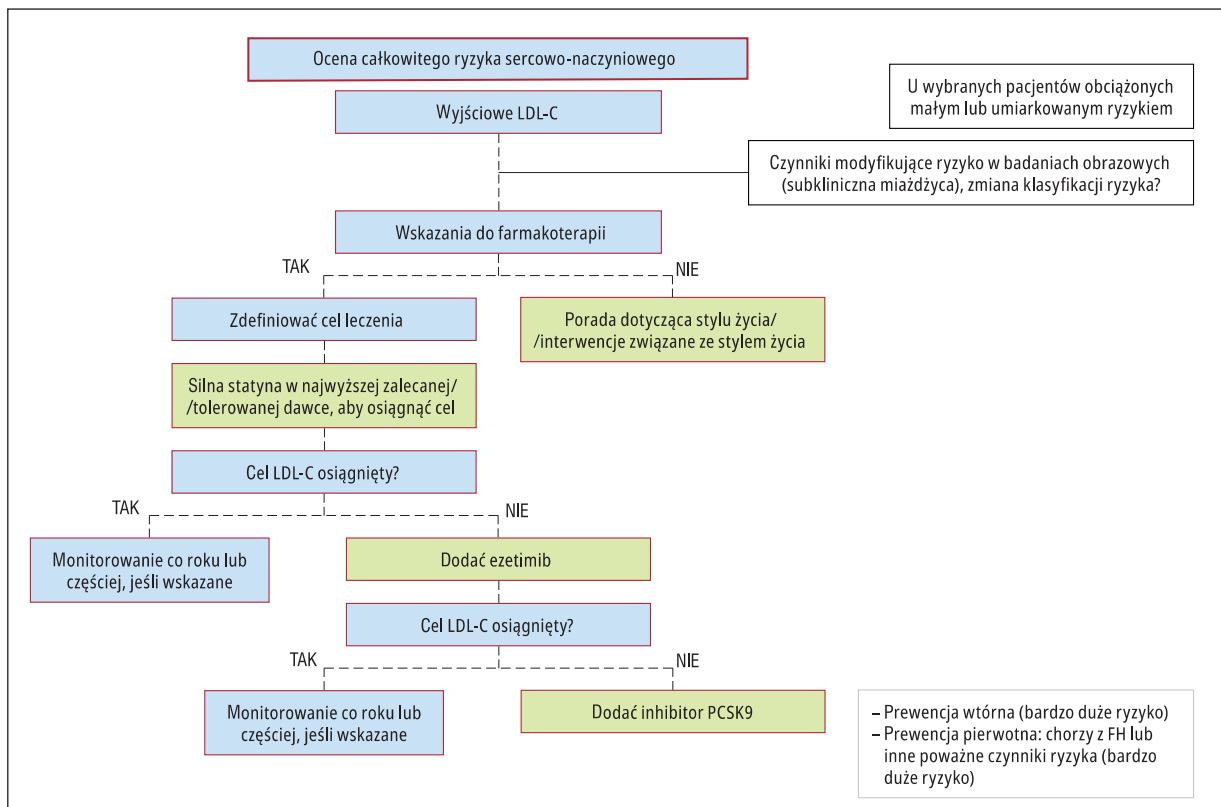
Warto zauważyć, że poza oznaczaniem LDL-cholesterolu, ostatnie wytyczne promują też badanie tzw. frakcji nie-HDL-cholesterolu, której przewagą jest brak konieczności wykonywania badania na czczo. Łatwo również zapamiętać mnemotechnicznie normy dla docelowych wartości nie-HDL-cholesterolu, które są o 30 mg/dl wyższe niż dla znanych nam wartości docelowych frakcji LDL.

Wyniki badań jednoznacznie podkreślają skuteczność strategii intensyfikacji leczenia zmniejszającego stężenie LDL-C u obciążonych bardzo dużym ryzykiem pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Jeśli nie osiąga się docelowej wartości LDL-C po 4–6 tygodniach stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetimibem, właściwe jest dołączenie do terapii inhibitora PCSK9.

2. Nowe badania, nowe cele...

Aktualnie dysponujemy kilkoma grupami leków hipolipemizujących i ciągle toczą się badania z udziałem nowych preparatów.

Monakolina K nie jest już zalecana jako metoda wspomagająca obniżanie cholesterolu przed rozpoczęciem właściwej terapii z uwagi na brak dowodów na skuteczność w prewencji zdarzeń. Jest ona natomiast bezwzględnie przeciwwskazana w przypadku stosowania już statyn (jest bowiem w istocie lowastatyną, a jej zastosowanie zwiększa ryzyko interakcji, hepatotoksyczności i miopatii). Mimo że monoterapia umożliwia osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C u wielu chorych, istotny odsetek osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego lub z bardzo dużym stężeniem LDL-C wymaga dodatkowego leczenia. Ważnym krokiem naprzód w terapii hipolipemizującej jest możliwość stosowania docelowo leczenia złożonego hipotensyjno-hipolipemizującego w jednej



Rycina 2. Algorytm terapii dyslipidemii (19)

FH (*familial hypercholesterolemia*) – rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C – LDL-cholesterol; inhibitor PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) – przeciwciało monoklonalne przeciwko konwertazie proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9

tabletkę. Podobnie bowiem jak w przypadku nadciśnienia tętniczego, poprzez redukcję liczby zlecanych tabletek, poprawie ulega *compliance* ze strony pacjenta, skutkując lepszym przestrzeganiem zaleceń. Obecnie dostępne są na rynku liczne połączenia atorwastatyny lub rosuvastatyny z ezetimibem, ale jeszcze ciekawszą i nowocześniejszą opcją jest skojarzone leczenie hybrydowe hipotensyjno-hipolipemizujące, gdzie w jednej tabletkę zawarta jest statyna z ACE-I z opcją dołączenia antagonisty wapnia. Stanowić to może optymalną opcję terapii wstępnej nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii u wielu pacjentów ze współistniejącymi wyżej wymienionymi schorzeniami. Korzyści z takiego postępowania potwierdzono w badaniu CORAL, którego celem była ocena skuteczności obniżania ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu, jego frakcji i triglicerydów za pomocą preparatu złożonego. W trzymiesięcznej obserwacji wykazano istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, a normalizacji uległy stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i triglicerydów.

3. Czy leki hipotensyjne mogą mieć wpływ na lipidogram?

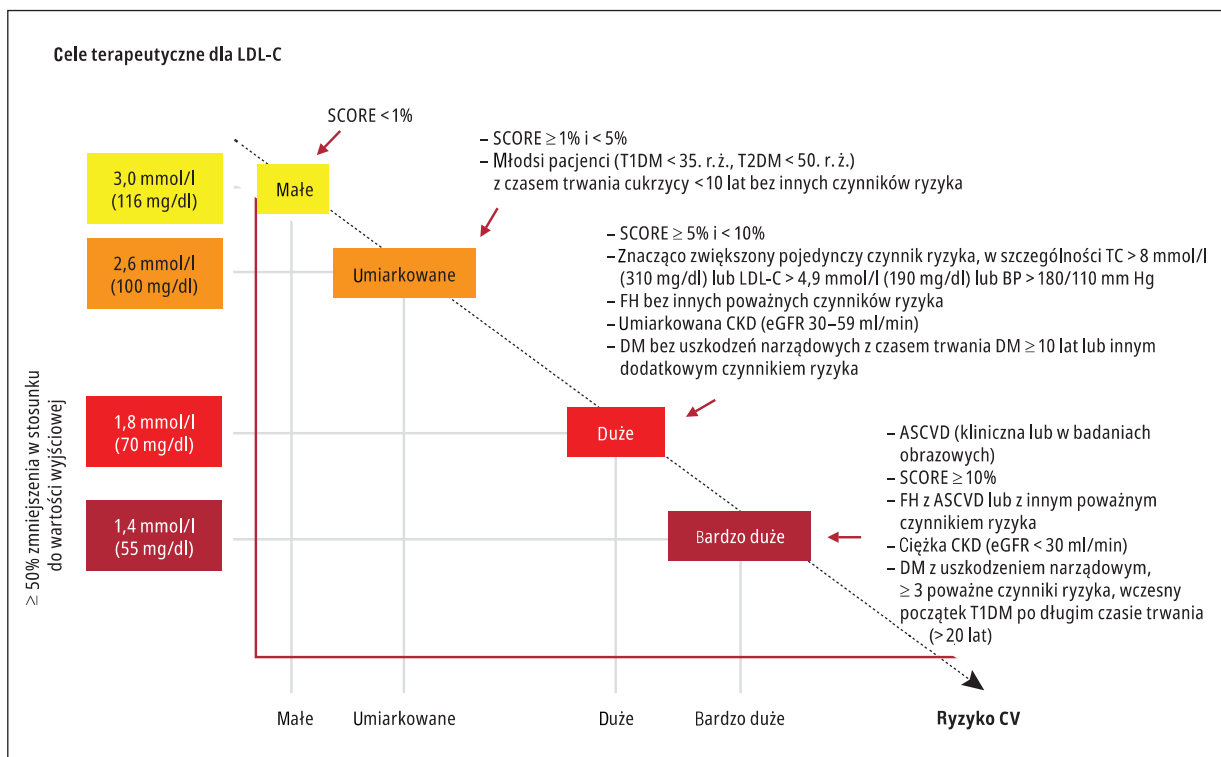
Niestety, często zapominamy, że lecząc nadciśnienie tętnicze, możemy wywierać negatywny wpływ na przebieg innych chorób, oddziałując na metabolizm lipidów i węglowodanów. Skut-

kuje to wprowadzić poprawę wskazania ciśnieniomierza, ale nie wywiera korzystnego wpływu na całościowe ryzyko, promując wystąpienie zaburzeń gospodarki lipidowej, insulinooporności lub pogarszając kontrolę rozpoznanej już cukrzycy.

Leki β -adrenolityczne o niskiej kardioselektywności, jak atenolol czy metoprolol, mogą przyczyniać się do pogorszenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, czego nie obserwujemy w przypadku bisoprololu, nebiwololu lub karwedilolu. Analogicznie, hydrochlorotiazyd przyczynia się do pogorszenia parametrów gospodarki lipidowej i węglowodanowej, dlatego nie powinien być preferowanym diuretykiem, a należy go unikać u pacjentów z rozpoznanymi już insulinoopornością, cukrzycą bądź zaburzeniami lipidowymi. Co ważne, ten negatywny wpływ hydrochlorotiazidu nie jest niwelowany nawet przez dodanie korzystnego metabolicznie ACE-I lub sartanu. Zaburzeń takich nie powoduje natomiast indapamid.

4. Jak więc zoptymalizować terapię nadciśnienia i zaburzeń gospodarki lipidowej, by zminimalizować ryzyko kardiometaboliczne?

Analiza przytoczonego wcześniej badania ASCOT-LLA wykazała, że dołączenie do terapii atorwastatyną u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym perindoprilu z amlodyną wywiera synergistycznie korzystny efekt w zakresie



Rycina 3. Jak ustalić docelowe wartości LDL u danego pacjenta (19)

ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba sercowo-naczyniowa na podłożu miażdżycy; BP (blood pressure) – ciśnienie tętnicze krwi; CKD (chronic kidney disease) – przewlekła niewydolność nerek; CV (cardiovascular) – sercowo-naczyniowy; DM (diabetes mellitus) – cukrzyca; FH (familial hypercholesterolemia) – rodzinna hipercholesterolemia; LDL-C – LDL-cholesterol; T1DM/T2DM – cukrzyca typu 1/cukrzyca typu 2; TC – triglicerydy

redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, poprawy funkcji śródbłoka, dalszej redukcji frakcji LDL-C i poprawy gospodarki węglowodanowej w porównaniu z terapią opartą na β -adrenolityku połączonym z hydrochlorotiazylem. Jak wcześniej wspomniano, dysponujemy obecnie złożonymi lekami hybrydowymi o działaniu hipotensyjno-hipolipemizującym, zawierającymi połączenie tych cząsteczek, co stanowić może optymalną terapię docelową współistniejących często nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii.

5. Leki hipolipemizujące a rokowanie – czy można je stosować zamiennie, licząc na ten sam efekt?

Mimo iż statyny rzadko powodują poważne uszkodzenie mięśni (miopatię lub – w skrajnych przypadkach – rhabdomyolizę), to istnieje powszechna obawa, że często wywołują łagodniejsze objawy mięśniowe. Taką „nietolerancję” statyn nierazko spotyka się w praktyce klinicznej, co może utrudniać optymalizację farmakoterapii. Badania kliniczne kontrolowane placebo bardzo wyraźnie wykazały jednak, że prawdziwa nietolerancja statyn występuje sporadycznie i na ogół możliwe jest wdrożenie jakiejś formy terapii statynami (np. przez zmianę statyny lub zmniejszenie dawki) u przeważającej większości pacjentów obciążonych ryzykiem progresji miażdżycy.

6. Na rynku pojawiły się nowe leki hipolipemizujące – jakie jest ich miejsce w terapii?

■ **Mipomersen** jest stosowanym podskórnie antysensownym oligonukleotydem (smRNA) zdolnym do wiązania mRNA dla apoB100, wywołując selektywną degradację mRNA (20). Dołączenie do terapii statyną i diety jest wskazane w celu zmniejszenia stężenia LDL-C u pacjentów z homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią i został on zaaprobowany przez *Food and Drug Administration* (FDA). Istnieją jednak obawy o hepatotoksyczne działanie leku i ryzyko progresji choroby tłuszczzeniowej wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD).

■ **Lopitamid** to inhibitor mikrosomalnego białka przenoszącego triglicerydy (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP) i fosfolipidy z retikulum endoplazmatycznego do apoB, co jest niezbędnym etapem tworzenia VLDL (lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości). Ma on zastosowanie w rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii – dodany do terapii statyną oraz z dietą niskotłuszczową (21) zmniejsza stężenie LDL-C o dalsze 50% w stosunku do wartości wyjściowej. Co ważne, nie określono jeszcze wpływu leku na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i częstości incydentów niedokrwienych. Podobnie jak w przypadku mipomersenu, istnieją obawy o jego hepatotoksyczność.

■ **Kwas bempedoiczny** jest inhibitorem syntezy cholesterolu, ostatnio zaaprobowanym do stosowania klinicznego w kilku krajach, głównie w połączeniu z ezetimibem u chorych z udokumentowaną nietolerancją statyn w leczeniu pierwszego rzutu.

■ **Inklisiran** jest antysensownym mRNA, ingerującym w ekspresję genu *PCSK9* i może potencjalnie obniżać LDL o 50–55% podczas stosowania podskórnego, niezależnie, czy stosowany był wraz ze statynami, czy jako leczenie wstępne. Wyniki badań z inklisiranem są jednak spodziewane dopiero w roku 2023.

Podsumowując, jesteśmy świadkami narodzin wielu nowych klas leków hipolipemizujących, ale obecny stan wiedzy na temat ich bezpieczeństwa w długotrwałej terapii i realna skuteczność w zakresie redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej lub przynajmniej incydentów sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem pozostają niejasne. To w połączeniu z wysokim kosztem terapii skutecznie hamuje ich szerokie wprowadzenie do praktyki klinicznej, pozostawiając statyny lekami pierwszego rzutu o udokumentowanej skuteczności i bezpieczeństwie w tym zakresie.

7. Statyny u osób starszych – czy warto je stosować?

Metaanaliza badań klinicznych wykazała, że efekty terapii statynami są powiązane z bezwzględny zmniejszeniem stężenia LDL-C oraz wyjściowym ryzykiem choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD), nie zależą natomiast od żadnych znanych czynników ryzyka, w tym od wieku. Dlatego u osób starszych należy rozważyć leczenie statynami zgodnie z szacowanym poziomem ryzyka i wyjściowym stężeniem LDL-C, uwzględniając stan zdrowia pacjenta i ryzyko interakcji pomiędzy przyjmowanymi przez niego lekami. Mniej wiadomo o efektach działania statyn u osób > 75. r.ż., szczególnie jeśli zaleca się je w profilaktyce pierwotnej. W przypadku istotnego upośledzenia funkcji nerek i/lub potencjalnych interakcji między lekami terapię statynami warto rozpoczynać od małej dawki, a następnie stopniowo ją zwiększać, aż do osiągnięcia docelowych wartości LDL-C.

8. Jakie jest teraz miejsce dla fibratów w terapii hipolipemizującej? Dlaczego powoli przechodzą do lamusa?

Fibraty są używane głównie w celu obniżenia stężenia triglicerydów w surowicy i sporadycznie do zwiększania HDL-cholesterolu. Dowody potwierdzające stosowanie tych leków w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych są ograniczone i biorąc pod uwagę mocne dowody przemawiające za statynami, rutynowe stosowanie tych leków w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych nie jest zalecane.

Leczenie statynami jest zalecane jako terapia z wyboru w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u osób wysokiego ryzyka z hipertriglicydemią [triglicerydy > 2,3 mmol/l (200 mg/dl)]. Z kolei u pacjentów przyjmujących statyny, którzy osiągnęli już cel LDL-C, ale z triglicydami utrzymującymi się nadal powyżej 2,3 mmol/l (20 mg/dl), można rozważyć fenofibrat lub bezafibrat.

9. Czy statyny powodują cukrzycę?

W metaanalizie obejmującej 91 140 osób względny wzrost ryzyka w porównaniu z placebo wyniósł 9%, natomiast ryzyko bezwzględne było zwiększone zaledwie o 0,2%. Zaobserwowano również niewielki, nieistotny klinicznie wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Liczbę pacjentów, których trzeba leczyć, aby wystąpił jeden przypadek cukrzycy więcej, oszacowano na 255 osób leczonych przez 4 lata. W sumie jednak bezwzględne zmniejszenie ryzyka u pacjentów z grupy dużego ryzyka przeważa nad możliwymi niekorzystnymi następstwami małego wzrostu zapadalności na cukrzycę. Stosowanie się do zmian stylu życia, gdy przepisano statynę, powinno zmniejszyć ryzyko cukrzycy. Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych może wystąpić podczas leczenia statynami i zwykle jest odwracalna. Nie jest obecnie wskazane rutynowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych, poza jednokrotnym oznaczeniem po początkowych 2–3 miesiącach terapii.

10. Statyny a uszkodzenie mięśni i bóle mięśniowe – jak należy postępować?

Mimo że 5–10% pacjentów otrzymujących statyny skarży się na bóle mięśni, to w większości przypadków nie można go przypisać statynom. Ryzyko miopatii można zminimalizować, identyfikując podatnych pacjentów i/lub unikając interakcji statyn z określonymi lekami. Rhabdomioliza występuje niezwykle rzadko – jako kazuistyka. W praktyce postępowanie z pacjentem z bólem mięśni, ale bez znacznego wzrostu aktywności kinazy kreatynowej, jest oparte na zmianie i przyjmowaniu innych statyn lub stosowaniu bardzo małych dawek przez kilka dni ze stopniowym wzrostem częstotliwości i dawki (19). Błędem jest natomiast zbyt pochopnie i arbitralnie rozpoznawanie miopatii i wynikająca z takich przesłanek dyskontynuacja terapii wydłużającej życie pacjenta.

III. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Pojawienie się cukrzycy jest poprzedzone istniejącymi już wieloletnimi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, będących konsekwencją postępującej insulinooporności, potęgowanej przez brak wystarczającej aktywności fizycznej, przyrost masy ciała lub nieregularne obfite posiłki, zwłaszcza w godzinach późnowieczornych. W istocie punkt odcięcia dla rozpoznania cukrzycy stanowi arbitralnie przyjętą wartość z trwającego już wiele lat patologicznego kontinuum kardio-metabolicznego, będącego pochodną po czasie niewłaściwego trybu życia, a niekiedy też potęgowanego jatrogennie błędnymi decyzjami terapeutycznymi.

1. Od czego zacząć batalię, by nie dopuścić do wystąpienia cukrzycy? Czy leki stosowane w kardiologii mogą wywierać działanie diabetogenne?

Wytyczne światowych towarzystw naukowych zgodnie podkreślają, że podstawą terapii cukrzycy jest realna zmiana trybu życia polegająca na zwiększeniu aktywności fizycznej, optymalizacji diety i masy ciała – właśnie te interwencje powinny stanowić integralny element terapii. Po pełnej stratyfikacji ryzyka

sercowo-naczyniowego podejmujemy decyzję o korekcie farmakologicznej poszczególnych czynników ryzyka, a także o optymalizacji terapii schorzeń współistniejących, w tym nadciśnienia tętniczego, unikając stosowania leków o potencjalnym działaniu diabetogennym. U pacjentów w wyższych kategoriach ryzyka, zwłaszcza otyłych z rozpoznaną insulinoopornością, nieprawidłową glikemią na czczo i/lub upośledzoną tolerancją glukozy, obok rekomendacji zmian trybu życia, warto rozważyć wdrożenie farmakoterapii swoistej celowanej na poprawę insulinooporności i sprzyjającej redukcji masy ciała.

W istocie, mając przed sobą pacjenta prezentującego kliniczny fenotyp zespołu metabolicznego (mało aktywny fizycznie, z nadmierną masą ciała, nieregularnie spożywający posiłki) – dokonując oceny jego czynników ryzyka i podejmując terapię nadciśnienia tętniczego lub modyfikując już trwającą – należy zwrócić uwagę na zasadność doboru leków neutralnych metabolicznie, a preferencyjnie wywierających plejotropowo korzystny efekt kardiometaboliczny. Warto zauważyć, że stosowanie mało kardioselektywnych β -adrenolityków czy hydrochlorotiazidu – mimo poprawy kontroli ciśnienia tętniczego – może pogłębić insulinooporność, prowadząc do szybszego spełnienia kryteriów cukrzycy, a także spotęgować zaburzenia gospodarki lipidowej.

2. Jak zatem zmodyfikować dotychczasową terapię, by zapobiec wystąpieniu cukrzycy i zmniejszyć insulinooporność?

Obok zaleceń radykalnej zmiany trybu życia (aerobowy wysiłek fizyczny 5 razy w tygodniu przez przynajmniej 30 min, preferencyjnie przez godzinę, redukcja masy ciała, regularne spożywanie mniej obfitych posiłków z eliminacją późnej kolacji, dieta śródziemnomorska lub DASH przy współistniejącym nadciśnieniu tętniczym), trzeba też wdrożyć leczenie. Wskazane jest połączenie blokera układu RAA (ACE-I, ewentualnie sartanu u chorych niższego ryzyka) z neutralnym metabolicznie antagonistą wapnia i/lub diuretykiem tiazydopodobnym, wolnym od niekorzystnych dla gospodarki lipidowej i węglowodanowej działań niepożądanych typowych dla hydrochlorotiazidu.

3. Pacjent z cukrzycą *de novo* – jak zminimalizować ryzyko?

Nowo rozpoznana cukrzyca oznacza już w istocie wysokie zaawansowanie patofizjologicznych procesów kontinuum kardiometabolicznego, w związku z tym postępowanie wstępne powinno być dwutorowe. Z jednej strony należy rozpocząć terapię z uwzględnieniem zmian behawioralnych opisanych powyżej, aby dążyć do wczesnego wyrównania glikemii zgodnie z indywidualnie wyznaczonym celem (u większości chorych $HbA_{1c} < 7\%$), z drugiej zaś dokonać możliwie najpełniejszej stratyfikacji ryzyka oraz zidentyfikować możliwie najwcześniej subkliniczną miażdżycę oraz powikłania narządowe. Ważna jest również rewizja dotychczas stosowanego leczenia i eliminacja w miarę możliwości leków o działaniu negatywnym na gospodarkę węglowodanową, w tym także optymalizacja terapii hipotensyjnej i hipolipemizującej przy współistnieniu nadciśnienia tętniczego lub dyslipidemii.

4. Zaburzenia erekcji a ryzyko sercowo-naczyniowe (ryc. 4)

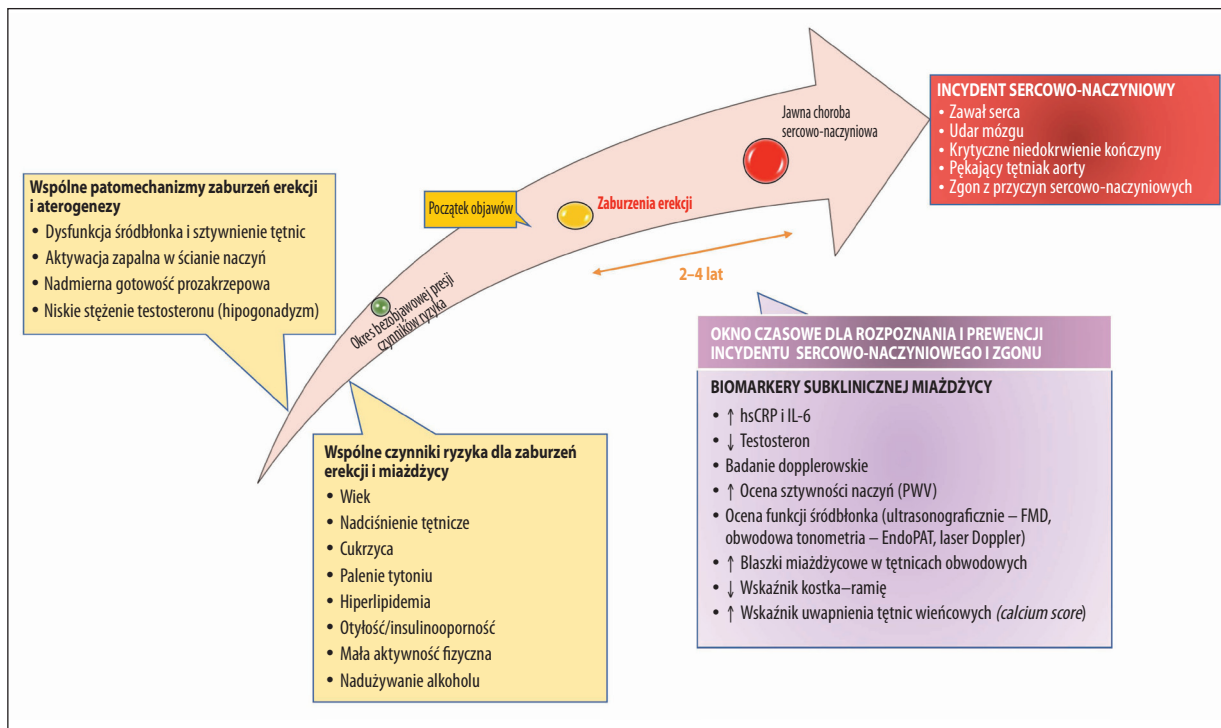
Dysfunkcja seksualna indukowana niektórymi lekami jest jedną z częstszych przyczyn dyskontynuacji terapii przez samego chorego, co w przypadku współistnienia niedokrwinnego uszkodzenia serca stanowić może sytuację stwarzającą zagrożenie dla życia. Co istotne, pojawienie się *de novo* zaburzeń erekcji u pacjenta wskazywać może na jego wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe i rozpoczynającą się chorobę układu krążenia na podłożu miażdżycy, wyprzedzając o kilka lat wystąpienie niedokrwiniennych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego ocena przesiewowa w kierunku zaburzeń erekcji i dalsza diagnostyka ich etiologii w razie potwierdzenia powinny stać się integralnym elementem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego podczas każdej konsultacji kardiologicznej, co znalazło swoje odzwierciedlenie w ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej. Z kolei u pacjentów z rozpoznaną już i leczoną chorobą układu krążenia, zgłaszających jako schorzenie współistniejące problemy z erekcją, pierwszym krokiem powinna być ocena działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii jako potencjalnej przyczyny dysfunkcji seksualnej. W przeprowadzonym niedawno badaniu epidemiologicznym wykazano, że wysoki odsetek przypadków zaburzeń erekcji może być potęgowany przez błędy jatrogenne wynikające z nieoptymalnej farmakoterapii schorzeń współistniejących, powodując konieczność promowania strategii edukacyjnych i nadzoru nad stosowaną farmakoterapią.

5. Krajobraz po burzy: pacjent po incydencie sercowo-naczyniowym – co dalej?

Osoba po przebytych niedokrwiniennych incydencie sercowo-naczyniowym (zawał serca, udar, krytyczne niedokrwienie kończyn), a także pacjenci po przebytych zabiegach rewaskularyzacyjnych (zarówno chirurgicznych, jak i implantacji stentów) należą do kategorii najwyższego ryzyka i w związku z tym wymagają najbardziej agresywnej terapii, której restrykcyjne cele powinny być osiągnięte z dużą determinacją. Kluczowe jest dobranie w terapii przewlekłej takich schematów lekowych, które mają działanie nie tylko objawowe (normalizujące ciśnienie tętnicze, glikemię czy lipidogram), ale przede wszystkim rokownicze w aspekcie prewencji kolejnych zdarzeń i redukcji śmiertelności.

W terapii hipotensyjnej powinniśmy dobrać leki zgodnie z profilem choroby podstawowej, traktując nadciśnienie jako schorzenie współistniejące. Warto w tym miejscu zauważyć, że w miarę wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego i zaawansowania schorzeń współistniejących, coraz wyraźniejsza staje się przewaga ACE-I nad sartanami i tylko te pierwsze mają dowody na redukcję śmiertelności całkowitej w licznych badaniach kontrolowanych placebo. Przesłanie to szczególnie widoczne jest w nowych wytycznych postępowania w niewydolności serca, gdzie ACE-I pozostały lekami pierwszego rzutu (podobnie jak ARNI, obok β -adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego i flosyn), a sartany zostały przesunięte na plan dalszy z zaleceniem ich stosowania jedynie w przypadku nietolerancji ACE-I.

W terapii hipolipemizującej kluczowa jest determinacja w osiągnięciu docelowego LDL wynoszącego dla pacjentów najwyższego ryzyka poniżej 55 mg/dl, stosując terapię kaska-



Rycina 4. Oś czasu – od czynników ryzyka, przez zaburzenia erekcji, do incydentów sercowo-naczyniowych (22)

FMD (*flow-mediated dilatation*) – dylatacja zależna od przepływu; hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*) – wysoko czułe białko C-reaktywne; IL – interleukina; PWV (*pulse wave velocity*) – prędkość fali tętna

dową. Rozpoczyna się od leków o udokumentowanym wpływie na śmiertelność, jakimi są statyny, a następnie dokłada się do nich kolejno ezetimib i inhibitory PCSK9 jako leki o udowodnionym wpływie na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Patrząc z perspektywy terapii cukrzycy, obok metforminy należy włączyć floszynę i/lub analog peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1). Trzeba bowiem pamiętać, że insulino-terapia jest w pewnym sensie wyrazem naszej bezradności w walce z cukrzycą i nie powinniśmy włączać jej przedwcześnie, gdyż nie jest ona leczeniem przyczynowym, nasila insulinooporność, sprzyja przyrostowi masy ciała. Dlatego też, zwłaszcza u osób otyłych z zaznaczoną insulinoopornością, wspomniane wyżej leki stanowią optymalną opcję leczniczą. Jeśli jednak mamy do czynienia z pacjentem z relatywnie niską masą ciała, gdzie insulinooporność nie stanowi kluczowego problemu, korzyści z przytoczonej powyżej terapii mogą być wątpliwe. W takich przypadkach – przy braku optymalnej kontroli glikemii – warto rozważyć dołączenie pochodnych sulfonylomocznika lub wcześniejsze wdrożenie insulino-terapii.

IV. Podsumowanie: kontinuum kardiometaboliczne jako główne przesłanie wytycznych (ryc. 5)

Kontinuum kardiometaboliczne inicjowane przez rozwijającą się insulinooporność, występującą powszechnie w społeczeństwach krajów rozwiniętych, prowadzi do akceleracji procesów aterogenezy i w efekcie szybszego wystąpienia m.in. przewlekłego zespołu wieńcowego i niedokrwiennego uszkodzenia mięśnia serca.

Nowe wytyczne prewencji nieprzypadkowo w jednym dokumencie zawierają zasady postępowania w zaburzeniach gospodarki lipidowej, węglowodanowej i nadciśnieniu tętniczym, ponieważ często one ze sobą współwystępują i wykazują synergizm w zakresie inicjacji i akceleracji procesów aterogenezy. W związku z tym postępowanie celowane wyłącznie na jeden wybrany czynnik ryzyka nie ma szansy zatrzymać patofizjologicznej kaskady. Optymalna terapia, docelowo z wykorzystaniem leków złożonych w jednej tabletkie – na zasadzie naczyń połączonych – powinna być ukierunkowana na każde z powyższych zaburzeń i prowadzić do uzyskania celu terapeutycznego w zakresie każdego z nich, dając w efekcie synergistycznie korzystny efekt w postaci redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności.



Rycina 5. Terapia celowana na kontinuum kardiometaboliczne (23)

ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy; GLP-1R (*glucagon-like peptide-1 receptor*) – receptor dla peptydu glukagonopodobnego 1; SGLT2 (*sodium-glucose cotransporter 2*) – kotransporter sodowo-glukozowy 2

PIŚMIENNICTWO

- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. i wsp.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021, 42(34): 3227–3337.
- Glezer M.G.; FORSAGE Investigators: Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *Cardiol Ther* 2020 Jun, 9(1): 139–152.
- 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 Apr, 14(2): 137–145.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. i wsp.; ESC Scientific Document Group: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1, 39(33): 3021–3104.
- Tykowski A., Filipiak K.J., Januszewicz A. i wsp.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2019, 5(1): 1–86.
- Williams B., MacDonald T.M., Morant S. i wsp.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group: Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015 Nov 21, 386(10008): 2059–2068.
- Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. i wsp.; ESC Scientific Document Group: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018, 39(34): 3165–3241.
- Wytyczne ESC dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży (2018). *Kardiologia Polska* 2019, 78(3): 245–326.
- Prejbisz A., Dobrowolski P., Kosiński P. i wsp.: Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna* 2019, 4(2): 43–111.
- Sever P., Dahlöf B., Poulter N. i wsp.; ASCOT Steering Committee Members: Potential synergy between lipid-lowering and

- blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006 Dec, 27(24): 2982–2988.
11. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008 Jun 12, 358(24): 2560–2572.
 12. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp.; HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008 May 1, 358(18): 1887–1898.
 13. Wald N.J., Law M.R.: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003, 326: 1419–1426.
 14. Gaziano T.A., Opie L.H., Weinstein M.C.: Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2006, 368: 679–686.
 15. Van Gils P.F., Over E.A., Hamberg-van Reenen H.H. i wsp.: The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open* 2011, 1: e000363.
 16. Frieden T.R.: A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health* 2010, 100: 590–595.
 17. Yusuf S., Joseph P., Dans A. i wsp.; International Polycap Study 3 Investigators: Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021 Jan 21, 384(3): 216–228.
 18. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. i wsp.: Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017, 38: 2459–2472.
 19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. i wsp.; ESC Scientific Document Group: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41: 111–188.
 20. Li N., Li Q., Tian X.Q. i wsp.: Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014, 14: 367–376.
 21. Cuchel M., Meagher E.A., du Toit Theron H. i wsp.: Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013, 381: 40–46.
 22. Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Rokkas K., Vlachopoulos C.: Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol* 2022 Jan, 19(1): 59–74.
 23. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. i wsp.: 2019 ACC/AHA Guideline on the Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019 Sep 10, 74(10): e177–e232.

Adres do korespondencji:

prof. Adrian Doroszko
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel.: 71 736 4000
e-mail: adrian.doroszko@umed.wroc.pl

Zeskanuj kod, jeżeli chcesz wiedzieć więcej



Przedruk finansowany przez firmę Servier Polska sp. z o.o.

