



Polskie Towarzystwo
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo
Medycyny Rodzinnej



Seksja Farmakoterapii
Sercowo-Naczyniowej PTK

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2019, tom 16, nr 2, strony 73–146



Zasady postępowania w cukrzycy
Zalecenia dla lekarzy POZ — 2019 rok
Wiesława Fabian i wsp.

Spuścizna badania ASCOT — obserwacja odległa ASCOT-Legacy
ASCOT trial heritage — ASCOT-Legacy long-term follow-up observation
Anna Szyndler

Wiek naczyń — u kogo i jak go oceniać?
Vascular age — in whom and how to evaluate it?
Agata Tymińska, Agnieszka Kapłon-Cieślicka

Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu
a zdrowie pacjentów
Heat-not-burn tobacco products and patients' health
Filip M. Szymański i wsp.

Zatorowość płucna AD 2019
Pulmonary embolism AD 2019
Marcin Tomasz Wełnicki, Anna Sylwia Adamska-Wełnicka

XI Konferencja

Choroby Serca i Naczyń



Sopot, 5–7 grudnia 2019 roku

Sheraton Sopot Hotel, ul. Powstańców Warszawy 10

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

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



ORGANIZATOR



PATRONAT
MEDIALNY

tvmed



Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.chorobyserca.viamedica.pl



18-0278.001.011

Konferencja jest skierowana 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.)

Nebicard

Nebivololum 5mg, 10mg

Strzał w 10-tkę!

Jedyny nebivolol na polskim rynku
w dawkach **5mg i 10mg**

5 mg x 28 tabl.

5 mg x 56 tabl.

10 mg x 28 tabl.



Nebicard

Nebivololum 10 mg

Skrócona informacja o leku: NEBICARD.

Nebicard, 10 mg, tabletki: każda tabletką zawiera 10 mg nebiwololu (*Nebivololum*), co odpowiada 10,90 mg nebiwololu chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 171,92 mg laktozy jednowodnej w 1 tablecie. **Grupa farmakoterapeutyczna:** wybórce beta-adrenolityki. **Kod ATC:** C07AB12. **Wskazania do stosowania:** **Nadciśnienie tętnicze:** Leczenie nadciśnienia tętniczego samotnego. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: **Nadciśnienie tętnicze:** **Dorośli:** Dawka wynosi pół tabletki (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowane codziennie o tej samej porze. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1-2 tygodniach leczenia. W rzadkich przypadkach optymalne działanie leku może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. **Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi:** Lek blokujący receptory beta-adrenergiczne mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Jak dotąd, addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowano jedynie podczas jednoczesnego stosowania leku Nebicard z hydrochlorotiazidem w dawce 12,5-25 mg. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością nerek wynosi 2,5 mg na dobę (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby lub zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę (takiej dawki nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg). W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie u osób w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów. **Dzieci i młodzież:** Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. **Przewlekła niewydolność serca:** Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca, bez ostrej niewydolności serca, przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących lek działający na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę i (lub) inhibitory ACE i (lub) antagonistów receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków powinno być ustabilizowane podczas ostatnich dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia lekiem Nebicard. Dawkę początkową należy zwiększać co 1-2 tygodnie w zależności od tolerancji leku przez pacjenta: 1,25 mg nebiwololu, zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu raz na dobę (takich dawek nie można uzyskać za pomocą tabletki produktu Nebicard o mocy 10 mg – należy stosować inne produkty lub produkt Nebicard o mocy 5 mg, którego tabletkę można podzielić na dwie dawki po 2,5 mg lub cztery dawki po 1,25 mg), następnie do 5 mg raz na dobę i następnie do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg nebiwololu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każde zwiększenie dawki powinno być wykonane pod nadzorem doświadczanego lekarza, przez okres trwający co najmniej 2 godziny, aby upewnić się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, brak zaburzeń przewodzenia i objawów nasilenia niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwiać leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane. Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zaleca się zmniejszenie dawki nebiwololu lub, w razie konieczności, natychmiastowe przerwanie leczenia (w przypadku ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca nebiwolem jest zwykle leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolem, ponieważ może to prowadzić do przemieszającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawka powinna być zmniejszana stopniowo, o połowę co tydzień. **Pacjenci z niewydolnością nerek:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności nerek, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. Brak doświadczeń u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 50 μ mol/l). Dlatego nie zaleca się stosowania nebiwololu u tych pacjentów. **Pacjenci z niewydolnością wątroby:** Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nebicard u tych pacjentów jest przeciwwskazane. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta. **Dzieci i młodzież:** Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nebiwololu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Nebicard u dzieci i młodzieży. **Sposób podawania:** Tabletkę lub jej części należy poknać popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletkę mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niewydolność lub zaburzenia czynności wątroby. Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyrównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, tak jak w przypadku innych leków beta-adrenolitycznych, produkt Nebicard jest przeciwwskazany w przypadku: zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsiennikowego, bloku przedsionkowo-komorowego II i III stopnia (bez wszczepionego stimulatora), stanów skurczowych oskrzeli lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, nieleczzonego guza chromochłonnego nadnerczy, kwasicy metabolicznej, bradykardii (częstość pracy serca < 60 skurczów na minutę przed rozpoczęciem leczenia), niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg), ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Patrz również punkt Działania niepożądane. Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych. **Znieczulenie ogólne:** Utrzymanie blokady receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. W razie potrzeby przerwania blokady receptorów beta-adrenergicznych, w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie leków beta-adrenolitycznych przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem. Zalecana jest ostrożność w przypadku stosowania niektórych środków znieczulających mających depresyjny wpływ na mięsień sercowy. W celu przeciwdziałania wystąpieniu reakcji z nerwu błędnego, należy podać dożylnie atropinę. **Układ sercowo-naczyniowy:** Zasadniczo nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczącym zastoistawą niewydolnością serca, dopóki ich stan nie zostanie ustabilizowany. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie lekiem beta-adrenolitycznym należy odstawiać stopniowo, to jest w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreniu się dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać bradykardię – jeśli czynność serca w spoczynku wynosi poniżej 50-55 skurczów na minutę i (lub) wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkę należy zmniejszyć. Leki należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynaua, a. choroba zastawki, a. choroba zastawki), ponieważ mogą się one nasilić, z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia, z powodu umiennego wpływu leków beta-adrenolitycznych na czas przewodzenia; z dławicą Prinzmetala, z powodu niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych na skutek pobudzenia receptorów alfa-adrenergicznych – leki beta-adrenolityczne mogą zwiększyć liczbę napadów dławicowych i wykluczyć czas ich trwania. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego stosowania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, jak również z lekami przeciwartemiatycznymi klasy I oraz lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi ośrodkowo. **Metabolizm / układ wewnątrzwydzielniczy:** Nebicard nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania produktu w tej grupie pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy nadczynności tarczycy (tachykardia). Nagłe przerwanie stosowania produktu Nebicard może nasilić te objawy. **Układ oddechowy:** Należy ostrożnie stosować lek beta-adrenolityczny u pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, ponieważ leki te mogą nasilać skurcz dróg oddechowych. **Inne:** Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą być leżeni lekami beta-adrenolitycznymi jedynie po dokładnej ocenie możliwości ich zastosowania. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergie oraz nasilać reakcje anafilaktyczne. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga monitorowania stanu pacjenta. Dawkowanie i sposób podawania opisane są w punkcie 4.2. Nie należy nagle przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecone. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną i dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** **Interakcje farmakodynamiczne:** Poniższe interakcje dotyczą wszystkich leków beta-adrenolitycznych. **Niezalecane leczenie skojarzone:** Leki przeciwartemiatyczne klasy I (chinydina, hydrochinydina, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon); możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz nasilenie działania inotropowego umiennego. **Antagoniści wapnia** typu werapamilu/diltiazemu: negatywny wpływ na kurczliwość i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Dożylnie podanie werapamilu pacjentom stosującym lek beta-adrenolityczny może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego i bloku przedsionkowo-komorowego. **Leki przeciwnadciśnieniowe o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rylmenidyna):** jednoczesne stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych o działaniu ośrodkowym może nasilać objawy niewydolności serca poprzez zmniejszenie ośrodkowego napięcia współczulnego (zmniejszenie częstości tętna i pojemności minutowej serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych). Nagłe przerwanie stosowania leku, szczególnie przed odstawieniem leku blokującego receptory beta-adrenergiczne, może zwiększyć ryzyko, nadciśnienia z odbicia. **Leczenie skojarzone, które należy stosować ostrożnie:** **Leki przeciwartemiatyczne klasy III (amiodaron):** możliwe nasilenie wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. **Środki do znieczulenia ogólnego - halogenowe środki wziewne:** stosowanie beta-adrenolityków i leków znieczulających może osłabiać odruchową tachykardię i zwiększać ryzyko niedociśnienia. Jako zasadę ogólną trzeba przyjąć, że należy unikać nagłego przerwania stosowania beta-adrenolityków. Należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony produktem Nebicard. **Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe:** mimo że nebiwolol nie wpływa na stężenie glukozy, jego jednoczesne stosowanie może maskować niektóre objawy hipoglikemii (kołatanie serca, tachykardia). **Bakofen (lek zmniejszający napięcie mięśni), amifostyna (przeciwnowotworowy lek wspomagający):** jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnadciśnieniowymi prawdopodobnie nasila obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego. **Leczenie skojarzone, które należy rozważyć:** **Glikozydy naparstnicy:** jednoczesne stosowanie może wykluczyć czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Badania kliniczne z zastosowaniem nebiwololu nie wykazały interakcji z glikozydami naparstnicy. **Nebiwolol nie wpływa na kinetykę digoksyny. Antagoniści wapnia typu dihidropyridyny (amlodypina, felodypina, lacodypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nifedypina):** jednoczesne stosowanie może zwiększyć ryzyko niedociśnienia tętniczego. U pacjentów z niewydolnością serca nie można również wykluczyć zwiększonego ryzyka dalszego pogorszenia czynności skurczowej komór. **Leki przeciwpacochenne, przeciwdepresyjne (trojprścieniowe, barbiturany i fenotiazyny):** jednoczesne stosowanie może nasilać hipotensyjne działanie leków beta-adrenolitycznych (działanie adytywne). **Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):** brak wpływunahipotensyjne działanie nebiwololu. **Leki sympatykomimetyczne:** jednoczesne stosowanie może osłabiać działanie beta-adrenolityków. Leki beta-adrenolityczne mogą prowadzić do niehamowanej aktywności sympatykomimetycznej leków o działaniu adrenomimetycznym, zarówno na receptory alfa-1 jak i beta-adrenergiczne (ciężkie bradykardie i bloku serca). **Interakcje farmakokinetyczne:** Ponieważ metabolizm nebiwololu odbywa się za pośrednictwem izoenzymu CYP2D6, jednoczesne podawanie z substancjami hamującymi aktywność tego enzymu, a w szczególności z paroksetyną, fluoksetyną, tiordazyną i chinydynam, może prowadzić do zwiększenia stężenia nebiwololu w osoczu, co wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nasilonej bradykardii i działań niepożądanych. Jednoczesne stosowanie z cymetydyną powoduje zwiększenie stężenia nebiwololu w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne zastosowanie ranitydyny nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. Możliwe jest jednoczesne stosowanie leku Nebicard i leków zobojętniających kwas żołądkowy, pod warunkiem, że produkt Nebicard jest przyjmowany z posiłkiem, a lek zobojętniaczy - pomiędzy posiłkami. Jednoczesne zastosowanie nebiwololu z nikardypiną powodowało niewielkie zwiększenie stężenia obu leków w osoczu, bez wpływu na działanie kliniczne. Jednoczesne podanie alkoholu, furosemidu lub hydrochlorotiazidu nie miało wpływu na farmakokinetykę nebiwololu. **Nebiwolol nie ma wpływu ani na farmakokinetykę, ani na farmakodynamikę warfaryny. Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** **Nebiwolol wykazuje działanie farmakologiczne, które może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) płód/norodka.** Leki beta-adrenolityczne zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co może spowodować opóźnienie wzrostu, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, poronienie lub poród przedwczesny. U płodu i noworodka mogą wystąpić działania niepożądane (np. hipoglikemia i bradykardia). Jeśli podawanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne jest konieczne, należy stosować wybórce beta-, adrenolityki. **Nebiwolol nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest konieczne.** Jeśli leczenie nebiwolem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez macicę i łożysko oraz wzrost płodu. W przypadku wystąpienia szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub płód, należy rozważyć leczenie alternatywne (zostawienie leku), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie ortostatyczne-byla zgłaszane przez 2,1 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 1,0 % pacjentów otrzymujących placebo. Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,1% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie:** Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. **Objawy:** Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca. **Leczenie:** W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać ściśle obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu leku pozostającemu w przewodzie pokarmowym można zapobiec wykonując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metylopatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylnie izoprenaliny chlorowodoru, rozpoczynając od dawki około 5 μ g/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 μ g/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli powyższe sposoby wykazują się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 μ g/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godzin, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podawać glukagon w infuzji dożylnej w dawce 70 μ g/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne mogą być konieczne wszczęcie rozżuknika serca. **Podany odpowiednio:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr:** 25056 Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Dostępne opakowania:** 14, 28 i 56 tabletek. **Opdatność leku-100%.**

Klasyfikacja układów i narządów	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbýt często (>1/100 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/1000)	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne		koszmarny senne, depresja		
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezja		omdlenie
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia		
Zaburzenia serca		bradykardia, niewydolność serca, zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i (lub) blok przedsionkowo-komorowy		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, chromanie zastawkowe (lub jego nasilenie)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, nudności, biegunka	niestrawność, wzdęcie, wymioty		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka rumieniowa	nasilenie łuszczycy	pokrzywka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		impotencja		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, obrzęk			

Ponadto, podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, obserwowano następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, dezorientację, ożębienie i (lub) zasinienie kończyn, objaw Raynaua, a. suchotę spojówek, oraz zespół oczno-uszławkowo-skrómy typowy dla parkinsonizmu. **Przewlekła niewydolność serca:** Dane dotyczące działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzą z jednego badania klinicznego kontrolowanego placebo, w którym wzięto udział 3000 pacjentów otrzymujących nebiwolol oraz 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym, łącznie 449 pacjentów leczonych nebiwolem (42,1%) zgłaszało działania niepożądane z co najmniej prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym, wobec 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba występujące u około 11% pacjentów. U pacjentów otrzymujących placebo odsetek powyższych reakcji wynosił odpowiednio około 2% i 7%. Zgłaszano następującą częstość występowania działań niepożądanych (przynajmniej prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem leku), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: Nasilenie objawów niewydolności serca wystąpiło u 5,8 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Niedociśnienie ortostatyczne-byla zgłaszane przez 2,1 % pacjentów leczonych nebiwolem wobec 1,0 % pacjentów otrzymujących placebo. Nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,9% pacjentów otrzymujących placebo. Obrzęk kończyn dolnych zgłaszany był przez 1,1% pacjentów leczonych nebiwolem wobec 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzané działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie:** Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. **Objawy:** Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca. **Leczenie:** W przypadku przedawkowania lub reakcji nadwrażliwości, pacjenta należy poddać ściśle obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu leku pozostającemu w przewodzie pokarmowym można zapobiec wykonując płukanie żołądka oraz podając węgiel aktywny i środki przeczyszczające. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć podając atropinę lub metylopatropinę. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie potrzeby, podaniem katecholamin. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnej infuzji dożylnie izoprenaliny chlorowodoru, rozpoczynając od dawki około 5 μ g/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 μ g/min, aż do uzyskania pożądanego skutku. W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Jeśli powyższe sposoby wykazują się nieskuteczne, należy rozważyć dożylną podanie glukagonu w dawce 50-100 μ g/kg. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godzin, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podawać glukagon w infuzji dożylnej w dawce 70 μ g/kg/godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne mogą być konieczne wszczęcie rozżuknika serca. **Podany odpowiednio:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr:** 25056 Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Dostępne opakowania:** 14, 28 i 56 tabletek. **Opdatność leku-100%.**

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

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

Redaktor Naczelny

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

Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

Rada Naukowa

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak (Katowice)
Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)
Dr n. med. Marcin Barylski (Łódź)
Dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)
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)
Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Redaktorzy działów

CHOROBA WIEŃCOWA

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

DIABETOKARDIOLOGIA

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

EKG W PRAKTYCE

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

FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA

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

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

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

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak (Łódź)
Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)
Dr hab. n. med. Agnieszka Olszanecka (Kraków)
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Lech Polonński (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz (Warszawa)
Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)
Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz (Zabrze)
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)
Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)
Dr hab. n. med. Tomasz Zapolski (Lublin)
Dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

Redaktorzy wydawcy

Sekretarz Redakcji: lek. Monika Nosowicz (Gdańsk)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (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)

REPETYTORIUM Z KARDIOLOGII

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

Dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)

ZABURZENIA RYTMU SERCA

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

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków
(ISSN 1733-2346) to czasopismo wydawane cztery razy w roku
przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl, wersja elektroniczna czasopisma
znajduje się na stronie: www.chsin.viamedica.pl

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
unit1@viamedica.pl, <http://www.viamedica.pl>

Prenumerata

Cena dla odbiorców indywidualnych z Polski wynosi 90 zł za prenumeratę elektroniczną, 140 zł za prenumeratę papierową oraz 175 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Cena dla

instytucji z Polski wynosi 180 zł za prenumeratę elektroniczną, 280 zł za prenumeratę papierową oraz 350 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Istnieje możliwość zamówienia pojedynczego numeru w cenie 25 zł za wersję elektroniczną i 35 zł za wersję papierową dla odbiorców indywidualnych z Polski oraz 50 zł za wersję elektroniczną i 70 zł za wersję papierową dla instytucji z Polski — tel.: 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl
Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:
VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.
Bank BGŻ BNP Paribas S.A. 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Reklamy

Należy się kontaktować z VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k. Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk tel.: +48 0 58 320 94 94 wew. 198, e-mail: unit1@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, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/chsin/about/legalNote>

Czasopismo jest indeksowane w bazach *Index Copernicus* (59,55 pkt.), *Google Scholar*, *Ulrich's Periodicals Directory* i *Polskiej Bibliografii Lekarskiej* oraz punktowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2015 r., 7 pkt.).

Za prenumeratę czasopisma CHOROBY SERCA I NACZYŃ przysługuje 5 pkt. edukacyjnych*

(*na podstawie rozporządzenia ministra zdrowia z 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązków doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)



IV Warszawskie Dni Nadciśnienia Tętniczego 2019

INTERDYSCYPLINARNIE — RÓŻNE PROBLEMY, RÓŻNE SPOJRZENIA

Warszawa, 21 września 2019 roku

Komitety Naukowe:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz
dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz, prof. nadzw.
dr hab. n. med. Marek Kabat, prof. nadzw.
dr hab. n. med. Piotr Dobrowolski



Szczegółowe informacje oraz rejestracja:

www.dninadcisnienia.viamedica.pl



ORGANIZATOR

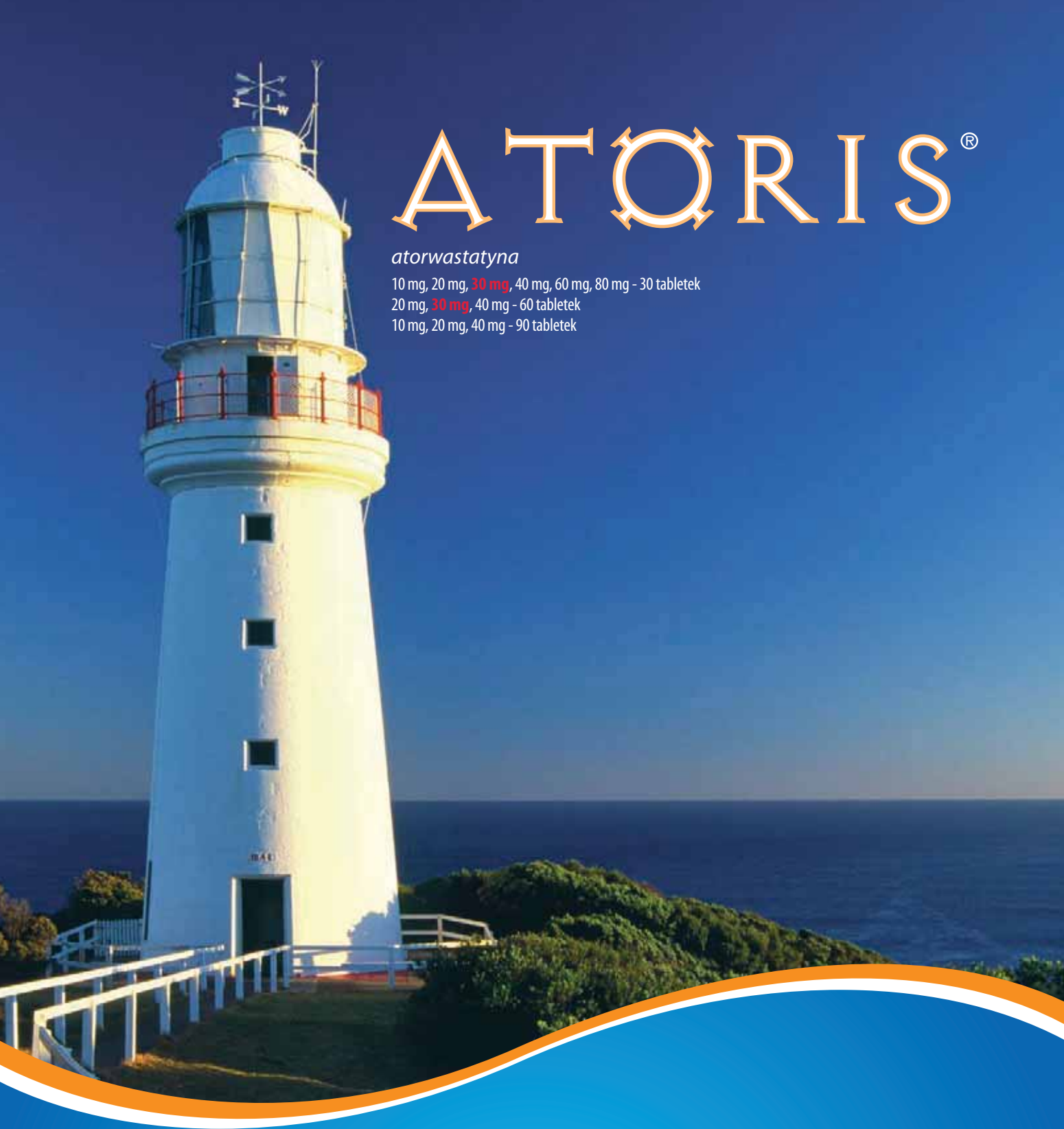


PATRONAT

ODDZIAŁ WARSZAWSKI



Konferencja jest skierowana 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.)



ATORIS®

atorwastatyna

10 mg, 20 mg, **30 mg**, 40 mg, 60 mg, 80 mg - 30 tabletek

20 mg, **30 mg**, 40 mg - 60 tabletek

10 mg, 20 mg, 40 mg - 90 tabletek

Atoris® – skutecznie LDL redukuje i starzenie naczyń hamuje⁽¹⁻⁷⁾

Charakterystyki Produktów Leczniczych znajdują się wewnątrz numeru.

Literatura: 1. Cardiol Croat. 2015;10(3-4):98-105.DOI: <http://dx.doi.org/10.15836/ccar.2015.98>. 2. Bonetti PO et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? EHJ 2003; 24: 225–48. 3. Malhotra HS, et al. Atorvastatin. An updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. Drugs 2001; 61: 1835–81. 4. Tandon V, et al. Pleiotropic effects of statins. Indian J Pharmacol 2005; 37(2): 77–85. 5. Kardiologia Polska 2016; 74, 9: 821–936; DOI: 10.5603/KP.2016.0120. 6. Peter M. NILSSON Medicographia. 2015;37:454-460. 7. European Heart Journal (2010) 31, 2351–2358 doi:10.1093/eurheartj/ehq205.

 KRKA

Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2019, tom 16, nr 2

Spis treści

Zalecenia i stanowiska	Zasady postępowania w cukrzycy. Zalecenia dla lekarzy POZ — 2019 rok. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zalecane przez konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej i w dziedzinie diabetologii Wiesława Fabian, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Zespół ds. Zaleceń KLRwP, Zespół ds. Zaleceń PTD	73
Nadciśnienie tętnicze	Spuścizna badania ASCOT — obserwacja odległa ASCOT-Legacy ASCOT trial heritage — ASCOT-Legacy long-term follow-up observation Anna Szyndler	112
	Komentarz The commentary Krzysztof Narkiewicz	116
Prewencja	Wiek naczyń — u kogo i jak go oceniać? Czy możemy „odmłodzić” naczynia naszych pacjentów? Vascular age — in whom and how to evaluate it? Can we “rejuvenate” the vessels of our patients? Agata Tymińska, Agnieszka Kapłon-Cieślicka	118
	Komentarz. Wiek naczyń — nowe horyzonty wazoprotekcji w praktyce klinicznej The commentary. Vascular age — new horizons of vasoprotection in clinical practice Krzysztof J. Filipiak	130
	Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu (<i>heat-not-burn</i>) a zdrowie pacjentów — opinia grupy ekspertów Heat-not-burn tobacco products and patients health — Expert Group opinion Filip M. Szymański, Piotr Kuna, Anna E. Patek, Robert Kowalik, Joanna Gotlib, Krzysztof J. Filipiak	135
List do Redakcji	Zatorowość płucna AD 2019 — czego możemy się spodziewać po kolejnych wytycznych? Pulmonary embolism AD 2019: what can we expect from forthcoming guidelines? Marcin Tomasz Wełnicki, Anna Sylwia Adamska-Wełnicka	143

PATRONAT METYRORYCZNY



IV Konferencja

CARDIOLIPID

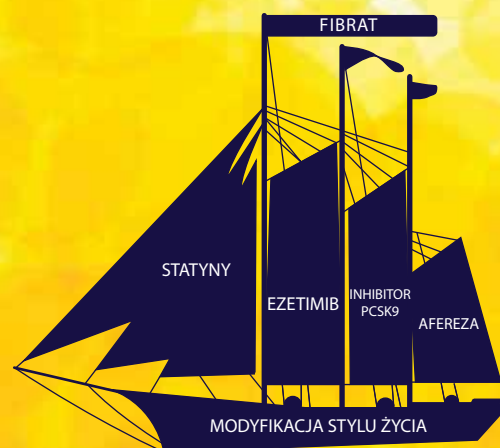
pod patronatem

Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

GDAŃSK,
18-20 PAŹDZIERNIKA
2019 ROKU

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
dr n. med. Marcin Barylski
dr hab. n. med. Filip Szymański



www.cardiolipid.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



PARTNER



Konferencja jest skierowana 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.)



18-0284-001.013

Artykuł publikowany równolegle w: *Forum Medycyny Rodzinnej* 2019; 13 (2): 45–94

Zasady postępowania w cukrzycy. Zalecenia dla lekarzy POZ — 2019 rok

Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zalecane przez konsultantów krajowych w dziedzinie medycyny rodzinnej i w dziedzinie diabetologii

SZANOWNI CZYTELNICY

Przekazujemy Państwu „Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019”. Poprzednie Zalecenia opracowane przez Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) wydano w 2011 roku. Od tego czasu nastąpił znaczący postęp w leczeniu cukrzycy. Od kilku lat coraz częściej stosuje się nowe grupy leków przeciwhiperglykemicznych — spowodowało to zmianę schematu leczenia cukrzycy w 2019 roku. Przedstawione rekomendacje są skrótem Zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019 w zakresie postępowania w podstawowej opiece zdrowotnej i w dużej mierze stanowią ich adaptację do warunków istniejących w praktykach lekarzy rodzinnych w Polsce. Zalecenia KLRwP i PTD dotyczą przede wszystkim cukrzycy typu 2, szczegółowo omówiono zasady prewencji, prowadzenia badań przesiewowych i diagnostycznych, a także etapy leczenia cukrzycy typu 2 oraz schorzeń towarzyszących, wczesnego wykrywania powikłań oraz organizacji opieki nad chorym na cukrzycę. Przedstawiono również sytuacje szczególne u chorych na cukrzycę — zalecane szczepienia, przygotowanie do zabiegu operacyjnego i inne. Przekazywane Zalecenia to najbardziej aktualny zestaw wskazówek, jakimi powinien kierować się lekarz rodzinny, sprawując opiekę medyczną nad pacjentami zagrożonymi cukrzycą i już chorymi na cukrzycę.

Na początku każdego rozdziału zgrupowano najistotniejsze zalecenia płynące z wyników badań naukowych lub stanowiska czy doświadczenia ekspertów oraz określono klasy zaleceń. Zalecenia klasy A wynikają z jednoznacznych dowodów z właściwie przeprowadzonych, kontrolowanych prób klinicznych z randomizacją o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym z wielośrodkowych prób klinicznych oraz metaanaliz. Zalecenia klasy B wynikają z wniosków właściwie przeprowadzonych badań kohortowych. Zalecenia klasy C są rezultatem słabo lub niekontrolowanych badań. Zalecenia klasy E to stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.

Z ogromną przyjemnością — w imieniu Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego — przekazujemy w Państwa ręce niniejszą publikację i wierzymy, że będzie ona pomocna w prowadzeniu osób zagrożonych cukrzycą i pacjentów zmagających się z tą chorobą. Mamy nadzieję, że właściwe postępowanie ograniczy niekorzystne skutki tej choroby.

Wszystkim, którzy przyczynili się do powstania kolejnego wydania „Zasad postępowania w cukrzycy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2019”, serdecznie dziękujemy.

dr hab. n. med. Tomasz Tomasik
Prezes Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki
Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

REDAKTORZY

dr n. med. Wiesława Fabian

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz



ZESPÓŁ DS. ZALECEŃ KLRWP:

dr n. med. Wiesława Fabian

lek. Anna Fabian-Danielewska

lek. Agnieszka Jankowska-Zduńczyk

dr n. med. Małgorzata Koziarska-Rościszewska

dr n. med. Elżbieta Mizgała-Izworska

dr n. med. Katarzyna Nessler

dr n. med. Ireneusz Szymczyk

dr hab. n. med. Tomasz Tomasik

prof. dr hab. n. med. Adam Windak

ZESPÓŁ DS. ZALECEŃ PTD:

dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

prof. dr hab. n. med. Andrzej Budzyński

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Cypryk

prof. dr hab. n. med. Anna Czech

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak

prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

prof. dr hab. n. med. Tomasz Dziedzic

prof. dr hab. n. med. Edward Franek

dr inż. Danuta Gajewska

prof. dr hab. n. med. Maria Górka

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś

prof. dr hab. n. med. Przemysław Jarosz-Chobot

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

prof. dr hab. med. Tomasz Klupa

dr n. med. Teresa Koblik

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kokoszka

prof. dr n. med. Anna Korzon-Burakowska

prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska

prof. dr hab. n. med. Adam Krętowski

prof. dr hab. n. med. Lilianna Majkowska

prof. dr hab. n. med. Maciej Małecki

prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

prof. dr hab. n. med. Barbara Mirkiewicz-Sieradzka

prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski

prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

prof. dr hab. n. med. Anna Noczyńska

prof. dr hab. n. med. Paweł Piątkiewicz

prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska

prof. dr hab. n. med. Jacek Sieradzki

prof. dr hab. n. med. Bogdan Solnica

prof. dr hab. n. med. Marek Strączkowski

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

dr hab. n. med. Agnieszka Szadkowska

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Szelachowska

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska

prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz-Wysocka

dr n. med. Bogumił Wolnik

prof. dr hab. n. med. Mariusz Wyleżół

prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Spis treści

DEFINICJA, KLASYFIKACJA, EPIDEMIOLOGIA	76
PREWENCJA I ZASADY PROWADZENIA BADAŃ PRZESIEWOWYCH	76
ZASADY ROZPOZNAWANIA CUKRZYCY I STANÓW PRZEDCUKRZYCOWYCH	78
ORGANIZACJA OPIEKI MEDYCZNEJ NAD CHORYM NA CUKRZYCĘ	81
POSTĘPOWANIE LECZNICZE	83
Leczenie nefarmakologiczne	84
Postępowanie psychologiczne w leczeniu cukrzycy	87
Edukacja diabetologiczna	87
Farmakoterapia cukrzycy	88
Insulinoterapia	92
Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę	94
Leczenie dyslipidemii w cukrzycy	96
Chirurgia metaboliczna	97
OSTRE POWIKŁANIA CUKRZYCY	98
Hipoglikemia	98
PRZEWLEKŁE POWIKŁANIA CUKRZYCY	101
Choroba niedokrwienna serca	101
Cukrzycowa choroba nerek	102
Retinopatia cukrzycowa	103
Neuropatia cukrzycowa	103
Zespół stopy cukrzycowej	104
SYTUACJE SZCZEGÓLNE	105
Cukrzyca u dzieci i młodzieży	105
Szczepienia u chorych na cukrzycę	106
Antykoncepcja w cukrzycy	106
Cukrzyca u kobiet w ciąży	107
Zasady przygotowania chorego na cukrzycę do zabiegu operacyjnego	108
Cukrzyca u osób w podeszłym wieku	109
Aneks 1. Podział insulin ze względu na czas działania	111

DEFINICJA, KLASYFIKACJA, EPIDEMIOLOGIA

DEFINICJA CUKRZYCY

WEDŁUG ŚWIATOWEJ ORGANIZACJI ZDROWIA

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

KLASYFIKACJA ETIOLOGICZNA

1. Cukrzyca typu 1:
 - autoimmunologiczna,
 - idiopatyczna.
2. Cukrzyca typu 2.
3. Inne specyficzne typy cukrzycy:
 - genetyczne defekty czynności komórki β ,
 - genetyczne defekty działania insuliny,
 - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
 - endokrynopatie (nadczynność tarczycy, akromegalia, zespół Cushinga i inne),
 - leki i substancje chemiczne,
 - infekcje,
 - rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,
 - inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.
4. Cukrzyca ciążowa.

UWAGA:

Cukrzyca typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*):

- mieści się w definicji cukrzycy typu 1 o podłożu autoimmunologicznym,
- jest najczęściej rozpoznawana u pacjentów powyżej 35. roku życia;
- do rozpoznania cukrzycy typu LADA konieczne jest stwierdzenie obecności autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1 (anty-GAD65 i/lub niskie stężenie peptydu C);
- wymaga insulinoterapii od rozpoznania choroby.

Cukrzyca monogenowa (1–2% wszystkich przypadków cukrzycy), najczęstsze spośród nich to cukrzyca MODY (*maturity onset diabetes of the young*), mitochondrialna i noworodkowa:

- jest uwarunkowana genetycznie;
- ma cechy cukrzycy typu 2, ale występuje u młodych, typowo przed 25. rokiem życia i nie wiąże się z otyłością;
- charakteryzuje się brakiem zależności od insuliny,
- charakteryzuje się brakiem autoprzeciwciał typowych dla cukrzycy typu 1.

Cukrzyca noworodkowa — rozpoznana przed 9. miesiącem wymaga przeprowadzenia badań genetycznych.

EPIDEMIOLOGIA

Zachorowalność na cukrzycę wciąż rośnie, obecnie szacuje się, że liczba chorych na cukrzycę przekracza 425 mln. Wyniki badań epidemiologicznych, uwzględniające starzenie się populacji oraz zmiany demograficzne, wskazują, że do 2045 roku liczba ta przekroczy 693 mln na świecie, z czego połowa przypadków wśród dorosłych pozostanie nierozpoznana. Podaje się, że ponad milion nastolatków i dzieci na świecie cierpi z powodu cukrzycy typu 1. Leczenie tej choroby znacznie obciąża finansowo budżety państw. Szacuje się, że około 12% globalnych wydatków na zdrowie przeznaczane jest na terapię cukrzycy.

W Polsce na cukrzycę choruje ponad 3 mln osób, w tym około 750 tys. nie jest świadomych swojej choroby. Częstość występowania cukrzycy rośnie z wiekiem, ponad 20% osób powyżej 60. roku życia choruje na cukrzycę i tyle samo ma upośledzoną tolerancję glukozy. W przeciętnej praktyce lekarza rodzinnego obejmującej około 2000 osób w rozkładzie wiekowym podobnym do ogólnej populacji Polski liczba chorych na cukrzycę wynosi około 150–200 osób [na podstawie: IDF Diabetes atlas, www.idf.org/our-network/regions-members/europe/members/152-poland.html].

PREWENCJA I ZASADY PROWADZENIA BADAŃ PRZESIEWOWYCH

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **Profilaktyczne badanie glikemii na czczo w celu wczesnego rozpoznania stanu przedcukrzycowego/cukrzycy typu 2 należy wykonywać u osób po 45. roku życia i u młodszych z nadwagą lub otyłością, u których występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka cukrzycy [B]**
- **Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym powinni otrzymać zalecenia na temat zdrowego stylu życia (redukcja masy ciała i jej utrzymanie, aktywność fizyczna minimum 150 min/tydzień) i informację**

na temat skuteczności takiego postępowania w zapobieganiu zachorowania na jawną cukrzycę [A]

- U osób w stanie przedcukrzycowym, w szczególności: ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, w wieku poniżej 60 lat, u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej równoległe z modyfikacją stylu życia należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy [A]
- Badanie przesiewowe należy przeprowadzać metodami oznaczania glikemii na czczo lub doustnego testu tolerancji glukozy [C]

CUKRZYCA TYPU 1

Obecnie nie ma żadnej skutecznej i wprowadzonej do praktyki klinicznej metody zapobiegania cukrzycy typu 1 ani w populacji ogólnej, ani u osób z grup ryzyka.

CUKRZYCA TYPU 2

Prewencja ma olbrzymie znaczenie, sprzyja wcześniejszemu wykryciu choroby. Wieloletni bezobjawowy przebieg choroby sprawia, że w chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 u ponad połowy chorych stwierdza się obecność powikłań cukrzycy.

Profilaktyka pierwszorzędowa to zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2 poprzez profilaktykę nadwagi i otyłości. Największe znaczenie ma promocja właściwego żywienia i aktywności fizycznej. Zaleca się, aby lekarz rodzinny przy pierwszej wizycie pacjenta i następnie przynajmniej raz w roku dokonywał pomiarów masy ciała, wzrostu, obwodu w tali, określił BMI, odnotował te dane w dokumentacji i podjął interwencję.

Zalecenia w zależności od BMI

1. Przy BMI 27–30 kg/m^2 zaleca się stosowanie diety ubogoenergetycznej i zwiększenie aktywności fizycznej.
2. Przy BMI 30–35 kg/m^2 zaleca się większe ograniczenia dietetyczne, leczenie farmakologiczne i dalsze zwiększenie aktywności fizycznej.
3. Przy BMI powyżej 35 kg/m^2 i braku efektów dotychczasowego postępowania zaleca się rozważenie możliwości leczenia chirurgicznego.

Na każdym etapie należy wykluczyć wtórne przyczyny otyłości, a w szczególności niedoczynność tarczycy. Przy utrzymującej się otyłości trzeba rozważyć skierowanie pacjenta do dietetyka, poradni zaburzeń metabolicznych, grup wsparcia, poradni leczenia otyłości itp.

Niewłaściwe jest pozostawienie pacjenta z otyłością bez konkretnie sprecyzowanych zaleceń. Szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z nadwagą i otyłością opisano w publikacji „Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością, aktualizacja 2018 rok”.

Profilaktyka drugorzędowa to zapobieganie przewlekłym powikłaniom cukrzycy poprzez wczesne wykrycie choroby. W cukrzycy typu 2 ma to szczególne znaczenie ze względu na możliwy wieloletni przebieg bezobjawowy. Zaleca się prowadzenie badań przesiewowych w grupach ryzyka. Należy je przeprowadzać za pomocą oznaczania glikemii na czczo i/lub doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) z użyciem 75 g glukozy, z osocza krwi żylniej. Częstotliwość badań przesiewowych:

- raz w roku u osób z nadwagą lub otyłością (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ i/lub obwód talii $> 80 \text{ cm}$ [u kobiet], $> 94 \text{ cm}$ [u mężczyzn]) i co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka:
 - cukrzyca występująca w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
 - mała aktywność fizyczna;
 - stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy);
 - dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL [*high-density lipoprotein*] $< 40 \text{ mg/dl}$ [$< 1,0 \text{ mmol/l}$] i/lub triglicerydów (TG, *triglycerides*) $> 150 \text{ mg/dl}$ [$> 1,7 \text{ mmol/l}$]);
 - nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90 \text{ mm Hg}$);
 - choroby układu sercowo-naczyniowego;
 - przebyta cukrzyca ciążowa;
 - urodzenie dziecka o masie ciała $> 4 \text{ kg}$;
 - zespół policystycznych jajników.
- raz na 3 lata u osób bez objawów hiperglikemii i bez czynników ryzyka, ale w wieku powyżej 45 lat.

Zalecenia prewencyjne

1. Osoby z wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka, a w szczególności w stanie przedcukrzycowym, powinny być edukowane przez lekarza rodzinnego w zakresie korzyści związanych z umiarkowanym zmniejszeniem masy ciała i regularną aktywnością fizyczną. Należy przekazać pacjentom, że wprowadzone zmiany w stylu życia są najskuteczniejszą metodą zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia

jawnej cukrzycy typu 2. Najważniejsze informacje dla pacjentów:

- korzystna dla zdrowia jest powolna (ok. 1 kg/tydz. w pierwszym mies. i ok. 0,5 kg/tydz. w kolejnych mies.), ale trwała redukcja masy ciała;
 - zalecane jest stopniowe zwiększanie aktywności fizycznej, docelowo co najmniej 150 minut na tydzień ćwiczeń o umiarkowanej intensywności, podzielonych na 3–5 dni, optymalnie wysiłek powinien trwać nie mniej niż 30 minut dziennie. Korzyści ze zwiększonej aktywności fizycznej odnoszą wszystkie osoby, bez względu na wiek i płeć, przy czym najwyższą skuteczność badania naukowe potwierdzają w grupie osób po 60. roku życia.
2. Nie można poprzestać na jednokrotnym zaleceniu, bowiem powtarzanie porad dotyczących zmian dietetycznych i zwiększania aktywności fizycznej ma decydujące znaczenie dla skuteczności prewencji.
 3. Osoby obciążone dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (np. współistnienie u jednej osoby kilku czynników ryzyka) należy poddać w miarę możliwości odpowiedniej edukacji prowadzonej przez dietetyka i edukatora diabetologicznego.
 4. W stanie przedcukrzycowym, a w szczególności u osób z BMI ≥ 35 kg/m² i/lub w wieku poniżej 60 lat, u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej równoległe z modyfikacją stylu życia należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy.
 5. Zaleca się obserwację chorych pod kątem występowania innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) oraz ich leczenie.
 6. Należy unikać leków o działaniu diabetogennym (kortykosteroidy, tiazidy).

Profilaktyka trzeciorzędowa w cukrzycy polega na wczesnym wykrywaniu powikłań poprzez monitorowanie leczenia i badania przesiewowe w kierunku powikłań (badania w kierunku powikłań ocznych, nerkowych, kardiologicznych).

ZASADY ROZPOZNAWANIA CUKRZICY I STANÓW PRZEDCUKRZYCOWYCH

Cukrzycę i stany przedcukrzycowe rozpoznaje się na podstawie badania glikemii na czczo i/lub doustnego testu tolerancji glukozy oraz glikemii przygodnej.

Glikemia na czczo (glikemia w osoczu krwi żyłnej) to najczęstszy test do rozpoznawania cukrzycy:

- 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → prawidłowa glikemia na czczo;
- 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), jest wskazaniem do wykonania OGTT;
- ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) stwierdzone dwukrotnie w różnych dniach → cukrzyca.

Doustny test tolerancji glukozy — glikemia w osoczu krwi żyłnej w 120. minucie od obciążenia 75 g glukozy:

- < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy;
- 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l) → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*);
- ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca.

Glikemia przygodna (glikemia w osoczu krwi żyłnej, niezależna od posiłku):

- ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i objawy hiperglikemii → cukrzyca;
- ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i brak objawów hiperglikemii jest wskazaniem do oznaczenia glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej, jeżeli raz stwierdzono glikemię na czczo ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca;
- < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) i ewidentne objawy hiperglikemii to wskazanie do oznaczenia glikemii na czczo w osoczu krwi żyłnej w trakcie dwóch różnych dni.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki można rozpoznać następujące zaburzenia gospodarki węglowodanowej:

- stan przedcukrzycowy (*prediabetes*) IFG i/lub IGT;
- cukrzyca — spełnione jedno z następujących kryteriów:
 - dwukrotnie glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
 - glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
 - glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) i objawy hiperglikemii,
 - glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), brak objawów hiperglikemii i jednorazowo glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l).

UWAGA:

1. Wyjątkowo w ośrodkach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w godzinach braku dostępu do labo-

ratorium w celach diagnostycznych oznacza się glikemię z krwi włosniczkowej (niezależnie od posiłku) wykonaną glukometrem — w sytuacji ewidentnych bardzo nasilonych objawów hiperglikemii, podejrzenia kwasicy, złego stanu ogólnego, podejrzenia cukrzycy typu 1 jako badanie weryfikujące przed skierowaniem do szpitala. Poza tą sytuacją nie należy stosować do celów diagnostycznych oznaczeń glikemii wykonywanych przy użyciu glukometrów!

2. Jeżeli dwa testy w kierunku rozpoznania cukrzycy dały u pacjenta sprzeczne wyniki, należy powtórzyć ten test, którego wynik przekracza punkt diagnostyczny.
3. W Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy w kryteriach diagnostycznych uwzględniono wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Z uwagi na niewystarczający poziom standaryzacji w Polsce nie zaleca się stosowania oznaczenia HbA_{1c} do rozpoznawania cukrzycy.

WARUNKI PRAWIDŁOWEGO WYKONANIA DOUSTNEGO TESTU TOLERANCJI GLUKOZY

1. Wskazania do wykonania testu:
 - glikemia na czczo 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l);
 - glukozuria przy prawidłowej glikemii na czczo;
 - uzasadnione podejrzenie nietolerancji glukozy lub cukrzycy mimo prawidłowej glikemii na czczo (cechy zespołu metabolicznego, choroba wieńcowa w młodym wieku, osoby starsze bez nadwagi ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka cukrzycy, otyłość u dzieci i młodzieży);
 - jako badanie diagnostyczne w rozpoznawaniu cukrzycy ciążowej;
 - jako badanie przesiewowe u chorych z mukowiscydozą, raz w roku, po 10. roku życia.
2. Przeciwwskazania do wykonania testu:
 - rozpoznana wcześniej cukrzyca;
 - ostre choroby przewodu pokarmowego;
 - zespoły upośledzonego wchłaniania, stany po resekcji żołądka;
 - stany ostre (zapalenie, zawał itp.) — test powinien być wykonany po ustąpieniu stanu ostrego;
 - znaczne niedożywienie.
3. Przygotowanie pacjenta:
 - przed przeprowadzeniem testu nie należy zmieniać diety w czasie co najmniej 72 godzin, a w szczególności nie ograniczać spożycia węglowodanów. Do badania pacjent powinien zgłosić się rano, na czczo, po co

najmniej 8 godzinach od spożycia ostatniego posiłku, wypoczęty, po przespanej nocy. Przed badaniem pacjent może pić wyłącznie wodę i w miarę możliwości nie powinien przyjmować żadnych leków;

- w przypadku konieczności wykonania testu u osoby ze stanem przedcukrzycowym leczonej metforminą należy przerwać jej stosowanie na co najmniej tydzień przed testem OGTT. Decyzję o dalszym postępowaniu podejmuje się na podstawie wyniku testu.
4. Przeprowadzenie testu:
 - pobranie wyjściowej próbki krwi żyłnej w celu wykonania oznaczenia stężenia glukozy w osoczu na czczo;
 - obciążenie glukozą — pacjent wypija w ciągu 5 minut 75 g bezwodnej glukozy (dzieci 1,75 g/kg mc. do 75 g), rozpuszczonej w 250–300 ml wody o temperaturze pokojowej (można dodać sok z cytryny, nie wpływa to na interpretację testu);
 - po wypiciu glukozy pacjent pozostaje w spoczynku, w pozycji siedzącej;
 - po 120 minutach od wypicia glukozy należy pobrać drugą próbkę krwi żyłnej w celu oznaczenia stężenia glukozy w osoczu.

BADANIA: PODMIOTOWE I PRZEDMIOTOWE PRZY PODEJRZENIU I ROZPOZNAWANIU CUKRZYCY

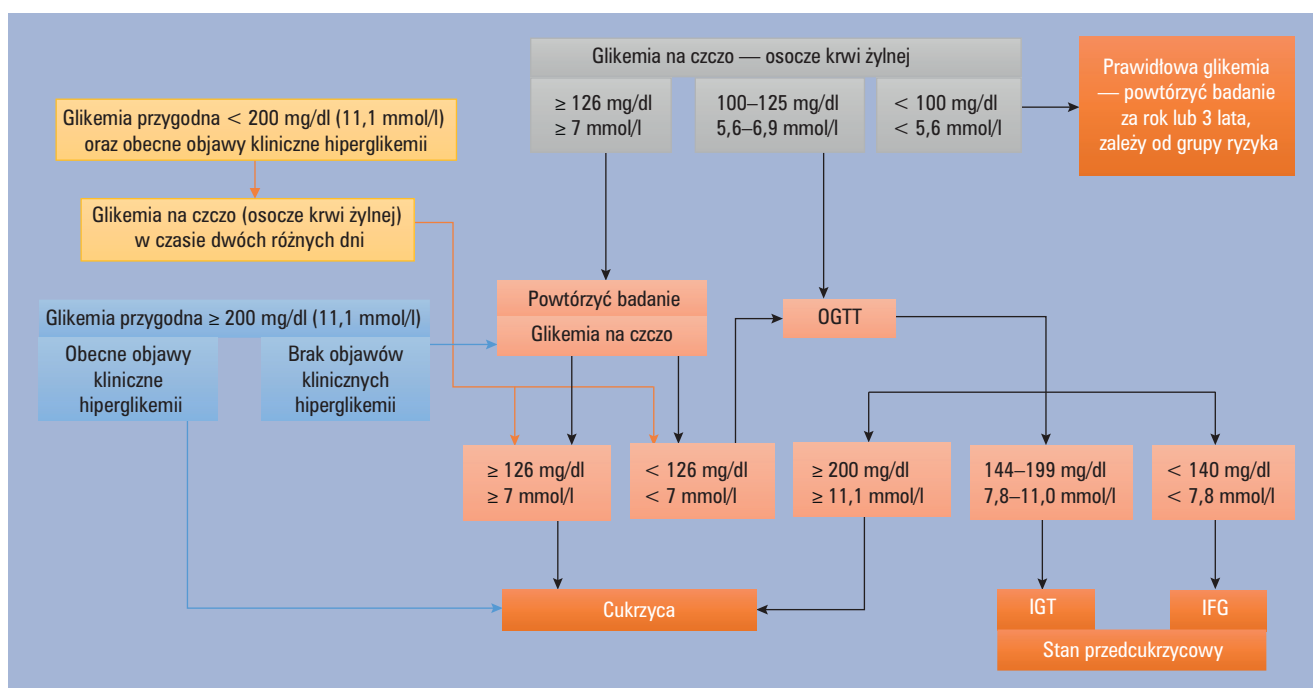
U chorego na cukrzycę typu 1 występują dość charakterystyczne objawy:

- zwiększone pragnienie (*polydipsia*);
- wielomocz (*polyuria*), częste oddawanie moczu, nocne mikcje, moczenie nocne (częste u młodych dzieci);
- wzmożone łaknienie (*polyphagia*);
- znaczny spadek masy ciała, mimo prawidłowego lub wzmożonego łaknienia.

Objawy nasilają się w ciągu kilku dni (rzadziej tygodni) i prowadzą do kwasicy metabolicznej.

UWAGA:

- u niemowląt i małych dzieci objawy choroby mogą się rozwinąć w ciągu jednej doby;
- u starszych dzieci rozwój choroby może być łagodny (2–3 tygodnie, miesiące), z okresami bezobjawowymi i niestałym wzrostem glikemii. W takim przypadku zwiększone pragnienie i wielomocz mogą być niezauważalne, a na pierwszy plan wysuwają się objawy ogólne: niechęć do nauki, drażliwość, łatwe męczenie się, osłabienie, nawracająca lub trudno lecząca się infekcja jamy ustnej, dróg oddechowych, dróg moczowych;



Rycina 1. Rozpoznawanie cukrzycy i stanów przedcukrzycowych. OGTT — doustny test tolerancji glukozy; IGT — nieprawidłowa tolerancja glukozy; IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo

- u młodszych dzieci częściej występuje utrata łaknienia niż wzrost apetytu,
- dla nieleczonej cukrzycy typu 1 charakterystyczny jest spadek masy ciała, w skrajnych przypadkach prowadzący do wyniszczenia;
- u części chorych cukrzycę rozpoznaje się w momencie wystąpienia kwasicy ketonowej.

W cukrzycy typu 2 u większości chorych przebieg jest zupełnie bezobjawowy. Tylko u części może występować zmęczenie, senność, gorsza kondycja psychofizyczna, pogorszenie pamięci, koncentracji. Poniższe objawy sugerujące zachorowanie na cukrzycę typu 2 występują późno, przy znacznej hiperglikemii:

- wzmożone pragnienie, wielomocz;
- niezamierzony spadek masy ciała;
- świąd narządów płciowych, zapalenie żołądki i nąplątka u mężczyzn;
- zaburzenia ostrości widzenia;
- wystąpienie objawów dławicy piersiowej, chromania przestankowego;
- zapalenie jamy ustnej;
- nawracające infekcje dróg moczowych;
- nawracające infekcje skórne, owrzodzenia stopy.

Bezobjawowy/skąpo objawowy przebieg cukrzycy typu 2 powoduje, że w tej jednostce chorobowej odchodzi się od klasycznego schematu postępowania

obejmującego wywiad → badanie przedmiotowe → badania diagnostyczne. W cukrzycy typu 2 niezbędne jest prowadzenie badań przesiewowych u osób, u których nie występują żadne objawy kliniczne (*patrz* Rozdział 2. Prewencja i zasady prowadzenia badań przesiewowych).

BADANIE PRZEDMIOTOWE

U każdego pacjenta przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 należy przeprowadzić pełne badanie przedmiotowe, a w szczególności:

- pomiar masy ciała i klasyfikacja według BMI:
 - 18,5–25 kg/m² — prawidłowy,
 - 25–30 kg/m² — nadwaga,
 - 30–35 kg/m² — I stopień otyłości,
 - 35–40 kg/m² — II stopień otyłości,
 - ≥ 40 kg/m² — III stopień otyłości;
- pomiar obwodu talii — otyłość trzewną rozpoznaje się, gdy obwód talii wynosi > 80 cm u kobiet i > 94 cm u mężczyzn (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi *International Diabetes Federation* [IDF]);
- badanie układu krążenia — serca i naczyń obwodowych (szyjne, kończyn dolnych i jamy brzusznej), ciśnienia tętniczego;
- ocena zmian skórnych (ew. infekcje) lub obecność obrzęków;

- dokładne badanie stóp (ukrwienie, zniekształcenia, czucie);
- utajone ogniska zapalne (uzębienie, migdałki, zatoki).

BADANIA DODATKOWE I KONSULTACJE SPECJALISTYCZNE

Badania diagnostyczne i konsultacje są ukierunkowane na kontrolę metaboliczną cukrzycy, ocenę czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, wczesne wykrycie powikłań, a także ewentualnych powikłań lub przeciwwskazań do farmakoterapii.

Po rozpoznaniu cukrzycy typu 2 zaleca się wykonanie następujących badań i konsultacji:

- gospodarka lipidowa: stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego, frakcji: LDL (*low-density lipoprotein*) i HDL oraz TG;
- aktywność aminotransferazy alaninowej ALT (*alanine aminotransferase*) w surowicy (ocena funkcji wątroby, ze względu na planowane zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących i statyn);
- badanie ogólne moczu i stężenie kreatyniny w surowicy (ewentualne przeciwwskazanie do stosowania metforminy, ryzyko wczesnej nefropatii);
- stężenie tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) w surowicy (jeżeli nie była oceniana wcześniej funkcja tarczycy i są podejrzenia o możliwym wpływie ew. niedoczynności na otyłość lub zaburzenia lipidowe);
- badanie EKG;
- konsultacja okulistyczna w celu wyjściowej oceny ewentualnych zmian na dnie oka;
- w przypadku wskazań lekarskich inne badania lub konsultacje specjalistyczne.

ORGANIZACJA OPIEKI MEDYCZNEJ NAD CHORYM NA CUKRZYCĘ

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

Współczesna opieka diabetologiczna wymaga właściwych kompetencji personelu lekarskiego, pielęgniarek prowadzących edukację lub edukatorów i dietetyków. Opieka powinna być skoncentrowana na pacjencie, z uwzględnieniem jego indywidualnej sytuacji, potrzeb i preferencji. Konieczne jest także współdziałanie specjalistów z pokrewnych dziedzin ze względu na multidyscyplinarny charakter późnych powikłań cukrzycy i schorzeń współistniejących [B]

Nowoczesne leczenie cukrzycy wymaga przede wszystkim kompetencji dotyczących leczenia, monitorowania jego skuteczności oraz prowadzenia edukacji chorych w zakresie uzyskania przez nich odpowiedniej wiedzy i motywacji do realizacji zaleceń. Wymaga również współpracy lekarzy POZ z innymi profesjonalistami medycznymi w zespole POZ oraz lekarzy opieki specjalistycznej.

ZADANIA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

1. Promocja zdrowego stylu życia i profilaktyka pierwotna cukrzycy, w szczególności zapobieganie otyłości poprzez zdrową dietę i odpowiednią aktywność ruchową.
2. Identyfikacja czynników ryzyka cukrzycy i prowadzenie badań przesiewowych.
3. Diagnostyka cukrzycy i stanów przedcukrzycowych.
4. Identyfikowanie przypadków wymagających długotrwałego leczenia specjalistycznego i kierowanie do poradni diabetologicznej pacjentów z:
 - a) cukrzycą typu 1;
 - b) innymi specyficznymi typami cukrzycy;
 - c) trudnościami w ustaleniu typu cukrzycy;
 - d) każdym typem cukrzycy u dzieci i młodzieży oraz u kobiet planujących ciążę i kobiet w ciąży.
5. Edukacja i leczenie stanów przedcukrzycowych.
6. Leczenie chorych na cukrzycę typu 2:
 - a) behawioralnie (dieta, aktywność fizyczna);
 - b) lekami doustnymi;
 - c) terapią skojarzoną — insulinoterapia z lekami doustnymi.
7. Monitorowanie skuteczności leczenia cukrzycy lub stanów przedcukrzycowych u pacjentów leczonych w POZ. Rekomenduje się, aby co najmniej raz w roku lekarz POZ oceniał:
 - a) masę ciała, wzrost, BMI, obwód pasa;
 - b) aktywność fizyczną, stopień uzależnienia od nikotyny, skuteczność edukacji;
 - c) wartości ciśnienia tętniczego;
 - d) wyrównanie metaboliczne w zakresie glikemii (badanie HbA_{1c});
 - e) wyrównanie metaboliczne w zakresie lipidów (badania: cholesterol całkowity, frakcji HDL i LDL oraz TG);
 - f) ryzyko występowania powikłań cukrzycy na podstawie badań i wyników konsultacji, w szczególności:
 - badanie ogólne moczu, stężenie w surowicy kreatyniny i obliczenie szacunkowego współczynnika

filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*),

- konsultacja okulistyczna — po rozpoznaniu choroby, następnie przy dobrym wyrównaniu metabolicznym i braku zmian na dnie oka co 3 lata lub zgodnie z zaleceniem okulisty.
8. Kierowanie na konsultację diabetologiczną (rzadziej w celu długotrwałego leczenia), w przypadkach gdy:
 - a) cele terapeutyczne nie są osiągnięte (skierowanie przede wszystkim w celu intensyfikacji leczenia oraz pogłębienia edukacji);
 - b) wystąpiły choroby współistniejące, utrudniające leczenie;
 - c) wystąpiły powikłania cukrzycy;
 - d) wystąpiły powikłania farmakoterapii;
 - e) wystąpiły inne szczególne sytuacje.

Lekarz rodzinny, kierując pacjenta na konsultację do innych specjalistów w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego, wskazuje tryb skierowania: konsultacja lub leczenie długotrwałe oraz dołącza do skierowania kopie wyników przeprowadzonych badań diagnostycznych uzasadniających skierowanie.

9. Kierowanie na inne konsultacje specjalistyczne (np. kardiologiczne, chirurgii naczyniowej, nefrologiczne, neurologiczne) w przypadku podejrzenia powikłań cukrzycy, w zależności od indywidualnych wskazań.
10. Koordynowanie opieki specjalistycznej i leczenie chorób współistniejących, w tym w przypadku kontynuacji terapii zaleconej przez innych specjalistów ocena jej skuteczności, wprowadzanie koniecznych zmian oraz kierowanie do pilnych konsultacji celem aktualizacji procesu terapii.
11. Kierowanie do leczenia szpitalnego w następujących sytuacjach:
 - a) przypadki nowo wykrytej cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2 z klinicznymi objawami hiperglikemii, w przypadku braku możliwości zapewnienia opieki specjalistycznej;
 - b) ostre powikłania cukrzycy przebiegające z hiperglikemią lub hipoglikemią;
 - c) zaostrzenie przewlekłych powikłań;
 - d) modyfikacja leczenia chorych, u których nie ma możliwości uzyskania efektów terapeutycznych w warunkach leczenia ambulatoryjnego;
 - e) trudności w ambulatoryjnym przygotowaniu pacjenta niewyrównanego metabolicznie do dużych zabiegów operacyjnych.

Rekomendowane wyposażenie gabinetu lekarza rodzinnego/pielęgniarki rodzinnej:

- waga lekarska, wzrostomierz, centymetr;
- aparat do mierzenia ciśnienia tętniczego;
- glukometr;
- wstrzykiwacze insulinowe;
- materiały edukacyjne dla pacjentów: broszury edukacyjne, przykładowe diety, książeczki samo-kontroli.

ZADANIA OPIEKI SPECJALISTYCZNEJ

1. Konsultacja skuteczności leczenia i ewentualne ustalenie nowych celów leczenia chorych na cukrzycę prowadzonych przez lekarzy POZ.
2. Prowadzenie leczenia chorych na cukrzycę typu 1 i innych typów leczonych iniekcjami (insulina, agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 [GLP-1]).
3. Prowadzenie chorych na cukrzycę leczonych metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny.
4. Prowadzenie diagnostyki specjalistycznej i różnicowej typów cukrzycy, w tym rozpoznanie i leczenie cukrzycy monogenowej i skojarzonej z innymi chorobami.
5. Diagnostyka, prewencja i prowadzenie chorych w zakresie późnych powikłań.
6. Edukacja diabetologiczna.
7. Prowadzenie diagnostyki i leczenia cukrzycy u kobiet w ciąży.
8. Prowadzenie leczenia chorych z klinicznie jawnymi powikłaniami.
9. Diagnostyka chorób współistniejących z cukrzycą i kierowanie do dalszego leczenia specjalistycznego.

WSKAZANIA DO OPIEKI SZPITALNEJ

1. Nowo wykryta cukrzyca typu 1 oraz cukrzyca typu 2 z klinicznymi objawami hiperglikemii w przypadku braku możliwości zapewnienia opieki specjalistycznej.
2. Ostre powikłania cukrzycy (hiperglikemia i hipoglikemia).
3. Zaostrzenia przewlekłych powikłań.
4. Przeprowadzenie zabiegów.
5. Modyfikacja schematu terapii chorych, u których nie ma możliwości uzyskania efektów terapeutycznych w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

POSTĘPOWANIE LECZNICZE

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- U chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} wynosi nie więcej niż 7% (53 mmol/mol) [A]
- U wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 ze zwiększonym wydalaniem albumin z moczem i/lub upośledzoną czynnością nerek zalecane jest stosowanie statyny w celu redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o co najmniej 50% niezależnie od wyjściowego stężenia LDL [C]
- U chorych na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową lub przewlekłą chorobą nerek oraz powyżej 40. roku życia bez choroby sercowo-naczyniowej, ale z obecnymi czynnikami ryzyka (≥ 1) lub powikłaniami narządowymi zalecane jest leczenie hipolipemizujące w celu osiągnięcia stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) [B]
- U chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań i bez innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) [B]
- Zalecana wartość ciśnienia tętniczego: $< 130/80$ mm Hg [A]

CELE TERAPII

Cele leczenia cukrzycy:

1. Likwidacja objawów i zapewnienie dobrej jakości życia.
 2. Osiągnięcie długości życia zbliżonej do średniej populacji.
 3. Zapobieganie przewlekłym powikłaniom cukrzycy.
- Osiągnięcie tych celów jest możliwe dzięki uzyskaniu wyrównania gospodarki węglowodanowej i lipidowej, optymalnego ciśnienia tętniczego, właściwej masy ciała, odpowiedniej aktywności fizycznej oraz zwalczania nałogu palenia tytoniu.
- Ogólnie we współczesnej diabetologii obowiązuje zasada daleko posuniętej indywidualizacji celów i intensyfikacji terapii. U każdego chorego zwłaszcza z cukrzycą typu 2, określając cele i dokonując wyboru strategii terapeutycznej, należy uwzględnić:
- postawę pacjenta i spodziewane zaangażowanie w leczenie (także osób z jego otoczenia);
 - stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii i jej ewentualne konsekwencje (poważniejsze u osób w star-

szym wieku, z uszkodzonym układem krążenia i/lub nerwowym);

- czas trwania cukrzycy;
- oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących;
- stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

UWAGA:

1. U osób w starszym wieku i z chorobami towarzyszącymi, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.
2. Intensywność dążenia do wartości docelowych należy indywidualizować. W niektórych sytuacjach (np. przy obecności zaawansowanych powikłań, w starszym wieku) należy osiągać je stopniowo, w ciągu kilku (2–6) miesięcy.

Cele wyrównania gospodarki węglowodanowej:

1. Cel ogólny: $HbA_{1c} \leq 7\%$.
 2. Cele indywidualne dla wybranych grup chorych:
 - $HbA_{1c} < 6,0\%$ w II i III trymestrze ciąży, jeżeli nie wiąże się to z większym ryzykiem hipoglikemii;
 - $HbA_{1c} < 6,5\%$ u kobiet z cukrzycą przedciążową planujących ciążę;
 - $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) zaleca w następujących sytuacjach:
 - w przypadku cukrzycy typu 1, gdy dążenie do celu nie zwiększa ryzyka hipoglikemii i pogorszenia jakości życia,
 - w przypadku krótkotrwalej cukrzycy typu 2 (najczęściej określana do 5 lat trwania choroby),
 - u dzieci i młodzieży niezależnie od typu cukrzycy.
 - $HbA_{1c} \leq 8,0\%$ zalecana u chorych w zaawansowanym wieku, u których współistnieją istotne powikłania o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub liczne choroby towarzyszące.
- Cele wyrównania gospodarki lipidowej (zależne od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego):
1. U chorych na cukrzycę obarczonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie cholesterolu frakcji LDL mieściło się w przedziale 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l);

Tabela 1. Związek odsetka HbA_{1c} ze średnim stężeniem glukozy w osoczu

HbA _{1c}	Średnia glikemia [mg/dl]	
	na czczo	po posiłku
6,5–6,9%	142	164
7–7,4%	152	176
7,5–7,9%	167	189
8–8,5%	178	206

- stężenie cholesterolu „nie-HDL” < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).
- U chorych na cukrzycę obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo mieściło się ono w przedziale 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu „nie-HDL” < 130 mg/dl (3,4 mmol/l).
 - U chorych na cukrzycę obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym:
 - stężenie cholesterolu frakcji LDL < 115 mg/dl (3,0 mmol/l);
 - stężenie cholesterolu „nie-HDL” < 145 mg/dl (3,7 mmol/l).
 U wszystkich pacjentów:
 - stężenie cholesterolu frakcji HDL > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) u mężczyzn i > 50 mg/dl (> 1,275 mmol/l) u kobiet;
 - stężenie TG < 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l).
 Cele wyrównania ciśnienia tętniczego:
 - Cel ogólny:
 - ciśnienie skurczowe: < 130 mm Hg;
 - ciśnienie rozkurczowe: < 80 mm Hg.
 W zależności od wieku rekomendowane jest ciśnienie skurczowe:
 - w zakresie 120–129 mm Hg u osób < 65. roku życia;
 - w zakresie 130–140 mm Hg u osób > 65. roku życia.
 Pozostałe cele:
 - BMI 20–27 kg/m²;
 - aktywność fizyczna — 30 minut dziennie lub 150 minut na tydzień;
 - niepalenie tytoniu.

Leczenie nefarmakologiczne

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Wszyscy chorzy na cukrzycę powinni być edukowani w zakresie ogólnych zasad prawidłowego żywienia w tej chorobie przez osoby do tego uprawnione (lekarz, dietetyk, pielęgniarka diabetologiczna, pielęgniarka POZ po ukończonym kursie, edukator diabetologiczny). Szczegółowe zalecenia dietetyczne powinny być indywidualizowane [A]
- Podstawowym makroskładnikiem diety determinującym okołoposiłkowe zapotrzebowanie na insulinę są węglowodany [A]
- Nie ma diety uniwersalnej dla wszystkich chorych na cukrzycę [E]
- Wysiłek fizyczny — ze względu na wielokierunkowe korzyści, jakie przynosi jego wykonywanie, jest integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy; w celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najlepiej codziennie [A]

ZALECENIA DIETETYCZNE

- Celem jest uzyskanie i utrzymanie:
 - prawidłowego (bliskiego normy) stężenia glukozy w surowicy krwi;
 - optymalnego stężenia lipidów w surowicy;
 - optymalnych wartości ciśnienia tętniczego;
 - pożądanej masy ciała.
- Podstawowe zalecenia dietetyczne dla chorych na cukrzycę:
 - unikanie lub zupełne wykluczenie węglowodanów prostych;
 - spożywanie częstych posiłków, ale o ograniczonej ilości i kaloryczności;
 - stosowanie tak zwanej diety zdrowego człowieka.
 Chorzy na cukrzycę typu 1, bez nadwagi i otyłości powinni unikać spożywania węglowodanów łatwo przyswajalnych oraz przestrzegać ogólnych zasad prawidłowo zbilansowanej diety.

U chorych na cukrzycę typu 2 dieta jest bardziej istotna niż w przypadku cukrzycy typu 1, jej podstawowym zadaniem jest nie tylko utrzymanie dobrej kontroli

metabolicznej choroby, ale także redukcja/utrzymanie masy ciała chorego. Podstawowe znaczenie, poza zaleceniami wymienionymi wyżej, ma określenie zalecanej kaloryczności diety. Powinna być dostosowana do wieku, aktualnej masy ciała oraz aktywności fizycznej osoby chorej. Deficyt energetyczny powinien być ustalony indywidualnie, tak aby umożliwić choremu powolną, ale systematyczną redukcję masy ciała (ok. 0,5–1 kg/tydz.). Zmniejszenie masy ciała o co najmniej 5% w porównaniu z masą wyjściową przynosi wymierną poprawę kontroli glikemii, jednak optymalnie redukcja masy ciała powinna wynosić co najmniej 7%.

3. Zalecenia szczegółowe dotyczące diety:

- węglowodany:
 - podstawowe ograniczenie powinno dotyczyć węglowodanów prostych (jedno- i dwucukrów), których spożywanie chory powinien ograniczyć do minimum;
 - główne źródło węglowodanów powinny stanowić pełnoziarniste produkty zbożowe, zwłaszcza o niskim indeksie glikemicznym (< 55 IG);
 - udział węglowodanów w diecie powinien wynosić około 45% całkowitej ilości energii; jeśli węglowodany pochodzą z produktów o niskim IG i dużym udziale błonnika, ich udział w ogólnej kaloryczności diety może być większy (nawet do 60%);
 - wysoka podaż kalorii węglowodanowych powinna być także elementem diety osób o bardzo dużej aktywności fizycznej, a niższa podaż kalorii pochodzących z węglowodanów (25–45%) może być czasowo zalecana u chorych o niewielkiej aktywności fizycznej, u których możliwości jej zwiększenia są ograniczone;
- niskokaloryczne substancje słodzące (słodziki) mogą być stosowane w ilościach zalecanych przez producenta:
 - do pieczenia i gotowania może być stosowana niskokaloryczna substancja słodząca pochodzenia naturalnego — stewia, która jest oporna na wysoką temperaturę, do 200°C;
 - sacharyna, z uwagi na przechodzenie przez łożysko i nie do końca poznany wpływ na płód, nie powinna być stosowana w ciąży, natomiast pozostałe słodziki mogą być stosowane w tym czasie;
 - istnieje konieczność analizowania kaloryczności produktów, w których cukier zastąpiono niskoka-
- lorycznymi substancjami słodzącymi, ponieważ niektóre mogą się cechować wysoką energetycznością wynikającą z zawartości tłuszczów;
- spożywanie produktów spożywczych, których kaloryczność została obniżona dzięki zastosowaniu niskokalorycznych substancji słodzących nie może być jedynym elementem zmian stylu życia.
- tłuszcze:
 - udział tłuszczu w diecie powinien być taki jak w diecie osób zdrowych i może wahać się od 25% do 40% wartości energetycznej diety;
 - należy ograniczyć tłuszcze nasycone na rzecz jednonienasyconych i wielonienasyconych;
- białka:
 - udział energii pochodzącej z białka w diecie powinien wynosić 15–20% (ok. 1–1,5 g/kg mc./d.);
 - u chorych na cukrzycę typu 2 z nadmierną masą ciała dieta o obniżonej kaloryczności może zawierać 20–30% białka;
 - chorzy z przewlekłą chorobą nerek powinni utrzymać podaż białka w ilości około 0,8–1 g/kg mc./dobę;
 - nie ma konieczności ograniczania białka zwierzęcego, chociaż u niektórych chorych korzystne może być zastępowanie białka zwierzęcego białkiem roślinnym;
- błonnik pokarmowy:
 - zalecana zawartość w diecie około 25 g/dobę;
- witaminy i mikroelementy — u chorych, u których nie stwierdza się niedoborów, nie jest zalecana suplementacja, z wyjątkiem:
 - witaminy D3 — zalecana suplementacja w dawkach jak dla populacji ogólnej;
 - kwasu foliowego — zalecana suplementacja w ilości 400 μ g u kobiet w ciąży;
 - witaminy B₁₂ — zalecane jest badanie stężenia u pacjentów długotrwale stosujących metforminę i suplementację w przypadkach niedoboru;
- alkohol:
 - zasady spożywania alkoholu są takie jak osób bez cukrzycy z zastrzeżeniem konieczności monitorowania glikemii ze względu na ryzyko hipoglikemii;
 - należy chorego poinformować, że alkohol hamuje uwalnianie glukozy z wątroby i w związku z tym jego spożycie, zwłaszcza bez przekąski, może prowadzić do niedocukrzenia;

- nie zaleca się spożywania więcej niż 20 g alkoholu na dobę przez kobiety i 30 g alkoholu na dobę przez mężczyzn;
- nie powinni spożywać alkoholu chorzy z dyslipidemią (hipertriglicerydemią), neuropatią i chorzy z zapaleniem trzustki w wywiadzie;
- sól kuchenna:
 - ilość soli, pochodzącej ze wszystkich źródeł, nie powinna przekraczać 5 g/dobę;
 - w uzasadnionych przypadkach chorym z nadciśnieniem tętniczym zaleca się większe restrykcje podaży soli, zgodnie z zasadami diety *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH).

WYSIŁEK FIZYCZNY

Ze względu na wielokierunkowe korzyści z wysiłku fizycznego jest on integralną częścią prawidłowego, kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Wysiłek fizyczny sprzyja redukcji masy ciała, wpływa korzystnie na wrażliwość na insulinę, kontrolę glikemii i profil lipidowy.

1. Zasady podejmowania wysiłku fizycznego:
 - początkowe zalecenia dotyczące aktywności fizycznej powinny być umiarkowane i uzależnione od możliwości wykonywania wysiłku przez pacjenta;
 - w celu uzyskania optymalnego efektu wysiłek fizyczny powinien być regularny, podejmowany co najmniej co 2–3 dni, jednak najlepiej codziennie;
 - rozpoczynając intensywną aktywność fizyczną, należy wykonywać trwające 5–10 minut ćwiczenia wstępne, a na zakończenie ćwiczenia uspokajające;
 - wysiłek może zwiększać ryzyko ostrej lub opóźnionej hipoglikemii;
 - alkohol może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii po wysiłku;
 - należy zwracać uwagę na zapobieganie odwodnieniu organizmu w warunkach wysokiej temperatury otoczenia;
 - należy pamiętać o ryzyku uszkodzeń stóp podczas wysiłku, zwłaszcza przy współistniejącej neuropatii obwodowej i obniżeniu progu czucia bólu, o pielęgnacji stóp i wygodnym obuwiu.
2. Intensywność wysiłku fizycznego określa lekarz na podstawie pełnego obrazu klinicznego. Najodpowiedniejszą formą wysiłku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 w wieku > 65. roku życia i/lub

z nadwagą jest szybki spacer (do zadyszki), 3–5 razy w tygodniu (ok. 150 minut tygodniowo).

3. Ryzyko dotyczące wysiłku fizycznego u chorych na cukrzycę:
 - hipoglikemia dotyczy głównie chorych leczonych insuliną:
 - należy oznaczać glikemię przed wysiłkiem fizycznym, w trakcie wysiłku i po jego zakończeniu;
 - przed planowanym wysiłkiem należy rozważyć redukcję o 30–50% (w zależności od indywidualnej reakcji) dawki insuliny szybko-/krótkodziałającej, której szczyt działania przypada na okres wysiłku lub wkrótce po jego zakończeniu;
 - przed nieplanowanym wysiłkiem fizycznym należy spożyć dodatkową porcję węglowodanów (20–30 g/30 minut wysiłku), rozważyć ewentualną redukcję dawki insuliny podawanej po wysiłku;
 - należy unikać wstrzykiwania insuliny w kończyny, które będą obciążone wysiłkiem, w przypadku gdy rozpoczyna się on 30–60 minut od momentu jej wstrzyknięcia;
 - dekompensacja metaboliczna:
 - bardzo intensywny wysiłek fizyczny (> 90% $\text{VO}_{2\text{max}}$) oraz wysiłek podejmowany w warunkach hipoksji (np. wspinaczka wysokogórska) może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy;
 - jeśli wartość glikemii przekracza 250 mg/dl (13,9 mmol/l), chorzy na cukrzycę powinni wykonać oznaczenie ciał ketonowych w moczu i w przypadku stwierdzenia ketonurii unikać intensywnego wysiłku;
4. Forsowny wysiłek może w szczególnych sytuacjach mieć niekorzystny wpływ na stan ogólny chorego:
 - retinopatia cukrzycowa proliferacyjna — ryzyko krwawego wylewu do ciała szklстого, odwarstwienie siatkówki;
 - nefropatia cukrzycowa — nasilenie wydalania albumin i białka;
 - neuropatia autonomiczna — obecność hipotonii ortostatycznej;
 - choroba wieńcowa — ryzyko wystąpienia niemego niedokrwienia.

Podjęcie intensywnego wysiłku powinno być poprzedzone wykonaniem EKG spoczynkowego i wysiłkowego oraz konsultacją kardiologiczną.

ZWALCZANIE PALENIA TYTONIU

Podstawą terapii jest Minimalna Interwencja Antytytoniowa (MIA), oparta na zasadzie 5 × P:

1. Pytaj — przy każdej wizycie należy pytać, czy pacjent pali tytoń i odnotować w dokumentacji tak zwany status nikotynowy.
2. Poradź — lekarz powinien poradzić, aby pacjent przestał palić.
3. Przeprowadź ocenę — lekarz identyfikuje gotowość pacjenta do próby rzucenia palenia.
4. Pomóż — udzielenie porady o sposobie walki z nałogiem lub skierowanie pacjenta do specjalistycznej poradni.
5. Planuj — zaplanowanie przez lekarza dalszego oddziaływania i wspierania pacjenta.

Więcej szczegółów w „Zasady interwencji antynikotynowej — Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce”.

Postępowanie psychologiczne w leczeniu cukrzycy

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Stan psychiczny chorego należy oceniać przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy, a następnie podczas każdej wizyty lekarskiej [B]
- Depresja często współwystępuje z cukrzycą i istotnie zwiększa ryzyko rozwoju jej powikłań [B]
- U chorych na cukrzycę należy ocenić występowanie objawów lękowych, uzależnienia, zaburzeń odżywiania, osłabienia poziomu procesów poznawczych. Stany te mogą znacznie osłabiać adaptację do choroby [B]

Stan psychiczny chorego ma wpływ na postępowanie terapeutyczne i właściwe stosowanie się do zaleceń. Mało skuteczna jest edukacja polegająca na samym przekazywaniu informacji dotyczących leczenia i postępowania. Stan psychiczny należy oceniać przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy, a następnie podczas każdej wizyty lekarskiej. Wskazane jest stosowanie do tego celu odpowiednich ankiet i testów, na przykład Kwestionariusza Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9) — www.phqscreeners.com/overview.aspx, Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (WHO-5) — www.who-5.org lub innych.

Edukacja diabetologiczna

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Edukacja jest podstawą skutecznej opieki nad chorymi na cukrzycę oraz skutecznej prewencji cukrzycy [A]
- Wszyscy chorzy na cukrzycę i ich opiekunowie powinni uczestniczyć w edukacji diabetologicznej w celu pozyskania wiedzy i umiejętności z zakresu samoopieki w cukrzycy oraz wsparcia we wdrożeniu i utrzymywaniu ciągłej samokontroli [B]
- Podstawowymi zadaniami edukacji diabetologicznej są skuteczna samoopieka, poprawa wyrównania metabolicznego oraz jakości życia, a także wsparcie dla chorego na cukrzycę/jego opiekunów. Skuteczność edukacji oraz jej programy podlegają systematycznemu monitorowaniu i ocenie [C]
- Edukacja diabetologiczna powinna być skupiona na pacjencie oraz jego indywidualnych potrzebach [B]
- Wspólne i jednolite stanowisko diabetologicznego zespołu wielospecjalistycznego wpływa korzystnie na kontrolę metaboliczną i aspekt psychologiczny leczenia [B]
- Wszyscy chorzy na cukrzycę i ich opiekunowie powinni mieć dostęp do zinstytucjonalizowanej edukacji o dobrej jakości [B]

Edukacja powinna być podjęta w okresie rozpoczęcia terapii, a następnie prowadzona jako reedukacja oparta na corocznej ocenie potrzeb szkoleniowych pacjenta. Aktualnie edukacja powinna być prowadzona przez lekarza rodzinnego we współpracy z pielęgniarkami i ewentualnie położnymi. W przypadku pacjentów wymagających pogłębionej edukacji lekarz rodzinny kieruje pacjenta do poradni diabetologicznej.

Wskazane są odrębnie finansowane programy edukacyjne.

Program edukacyjny powinien zawierać:

1. Wsparcie w zaakceptowaniu choroby, wzmacnianie motywacji do leczenia, wzmacnianie zdolności do podejmowania samodzielnych, świadomych decyzji związanych z leczeniem.
2. Podstawowe wiadomości na temat choroby i jej leczenia (przyczyny, kliniczne charakterystyki, przebieg i rokowanie).

3. Ustalanie i ocenianie indywidualnych celów terapeutycznych uwzględniających przebieg choroby, rokowanie, zalecone leczenie i sytuację życiową pacjenta.
4. Naukę technik samodzielnej, systematycznej obserwacji — mierzenie stężenia glukozy we krwi, oznaczenie stężenia ciał ketonowych, ciśnienia tętniczego oraz postępowania w sytuacjach wymagających interwencji.
5. Wiadomości dotyczące rozpoznawania i postępowania w hipoglikemii.
6. Wiadomości dotyczące zdrowego odżywiania i jego roli w leczeniu, w tym praktyczne informacje dotyczące zawartości węglowodanów i tłuszczów w pokarmach.
7. Wiadomości o wpływie aktywności fizycznej na stężenia glukozy we krwi.
8. Wiadomości o postępowaniu w szczególnych sytuacjach: podróż, antykoncepcja, ciąża.
9. Zasady korzystania z opieki zdrowotnej (częstość wizyt, badań kontrolnych) optymalne stosowanie się do zaleceń lekarskich.
10. Omówienie znaczenia problemów psychologicznych w postępowaniu z cukrzycą i możliwości opieki specjalistycznej.

EDUKACJA W ZAKRESIE SAMOKONTROLI

Oznaczenia glikemii w celu monitorowania leczenia i oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy wykonuje się z pełnej krwi włośniczkowej za pomocą glukometru według zalecanych częstotliwości (tab. 2).

Inne elementy samokontroli to:

- kontrola masy ciała — raz w tygodniu;
- kontrola ciśnienia tętniczego — w trakcie ustalania leczenia nadciśnienia należy wykonywać pomiary 2–3 razy dziennie, po ustaleniu dawkowania leków

pomiary raz na kilka dni i w chwilach złego samopoczucia;

- obserwacja stanu stóp okresowo około raz w miesiącu.

Edukacja w zakresie prowadzenia dzienniczka samokontroli, dokonywanie zapisów pomiarów glikemii na czczo i poposiłkowych, pomiarów masy ciała, pomiarów ciśnienia tętniczego, a w przypadku leczenia insuliną — przyjętych dawek insuliny.

Farmakoterapia cukrzycy

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w przypadku cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana [A]**
- **Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowych wartości HbA_{1c}, należy dodać drugi lek doustny, insulinę bazalną lub agonistę receptora GLP-1. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–6 miesięcy [A]**
- **Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich skuteczność, działania niepożądane, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta [E]**
- **U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionej redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów**

Tabela 2. Zalecana częstotliwość samokontroli glikemii

Sposób leczenia cukrzycy	Częstość pomiarów glikemii
Wyłącznie dieta i wysiłek fizyczny	Raz w miesiącu skrócony profil glikemii oraz raz w tygodniu o różnych porach dnia
Doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub agoniści receptora GLP	Raz w tygodniu skrócony profil glikemii oraz codziennie jedno badanie o różnych porach dnia
Leczenie skojarzone: leki doustne i stałe dawki insuliny	Codziennie 1–2 pomiary glikemii Raz w tygodniu skrócony profil glikemii Raz w miesiącu pełny profil glikemii
Intensywna insulinoterapia	Wielokrotne (≥ 4) pomiary w ciągu doby, według ustalonych zasad leczenia i potrzeb pacjenta

Skrócony profil glikemii — na czczo i 2 godz. po głównych 3 posiłkach; dobowy profil glikemii — na czczo, przed posiłkami, 2 godziny po posiłkach, przed snem i około godz. 2.00–4.00 w nocy; GLP — glukagonopodobny peptyd

kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) [A]. Podobnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze względu na wykazane działanie nefroprotekcyjne, należy preferować wybór leków z obu tych grup, w pierwszym rzędzie inhibitorów SGLT-2, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania [A]. W polskich warunkach barierą w ich stosowaniu może być brak refundacji

- Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną jest wskazana u wielu chorych w miarę czasu trwania choroby [B]

Leczenie cukrzycy jest wieloczynnikowe i obejmuje terapię hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii oraz zmianę stylu życia.

LECZENIE PRZECIWHIPERGLIKEMICZNE

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać obydwa mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i etapowe — dostosowane do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, czyli pacjent nie osiąga docelowej wartości HbA_{1c}, należy po 3–6 miesiącach przejść do kolejnego etapu.

ETAPY LECZENIA CUKRZICY TYPU 2

Etap 1. Monoterapia z modyfikacją stylu życia

Leczeniem z wyboru jest metformina wraz z redukcją masy ciała, zwiększeniem aktywności fizycznej do 30–45 min/dobę i zmniejszeniem kaloryczności posiłków.

W przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu). Inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Pioglitazonu nie należy stosować u osób z niewydolnością nerek.

Etap 2. Terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1

Etap 2a — modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora

GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub pioglitazonu. Wybór leku powinien uwzględniać schorzenia towarzyszące oraz możliwości finansowe:

- u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2;
- u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, obejmującą spadek filtracji kłębuszkowej i/lub zwiększoną utratę białek w moczu, należy preferować w pierwszym rzędzie inhibitory SGLT-2, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania, w następnej kolejności agonistów receptora GLP-1;
- w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z wymienionych wyżej grup (inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1);
- przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć wymienione leki oraz inhibitor DPP-4 lub pioglitazon;
- przy braku refundacji nowych leków przeciwhiperglykemicznych w Polsce grupami najłatwiej dostępnymi pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonilomocznika i agonista PPAR-γ.

Etap 2b — modyfikacja stylu życia i terapia trójkowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisti receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, pioglitazon. Wybór leków opiera się na tych samych przesłankach co na etapie 2a.

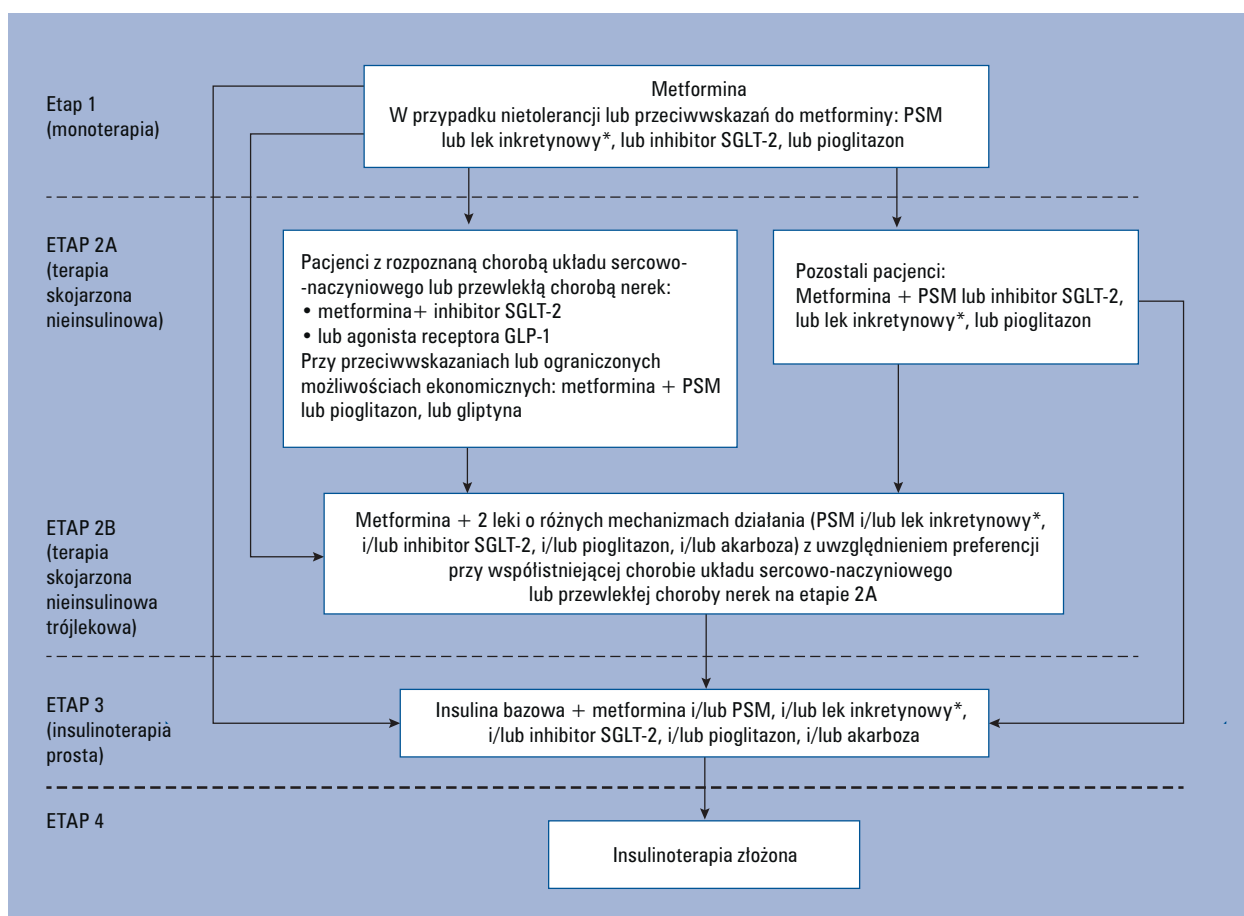
Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2A i 2B.

Etap 3. Insulinoterapia prosta

Modyfikacja stylu życia i włączenie insuliny bazowej (insulina NPH [*neutral protamine hagedorn*] lub analog długodziałający) z kontynuacją metforminy oraz ewentualną kontynuacją innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap 4. Insulinoterapia złożona

Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych



Rycina 2. Schemat leczenia cukrzycy typu 2; *lek inkretynowy, czyli gliptyna lub agonista receptora GLP-1; zastosowanie leków powinno być zgodne z ChPL. Przy wyborze rodzaju leczenia hipoglikemizującego należy wziąć pod uwagę status ekonomiczny chorego

leków doustnych (inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2, akarboza, pioglitazonu) lub agonistów receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Farmakoterapia cukrzycy typu 2 została przedstawiona na rycinie 2. Wykaz doustnych leków przeciwcukrzycowych i agonistów receptora GLP-1 zawarto w tabeli 3.

Uwagi do grup leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2:

1. Metformina — podstawowy lek w terapii cukrzycy typu 2 w monoterapii i w terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi i insuliną. Działa poprzez poprawę wrażliwości na insulinę w obrębie mięśni i w wątrobie. Ma udowodniony korzystny wpływ na redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego. Ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy zaczynać od dawki małej ($1-2 \times 500$ mg) lub preparatów o przedłużonym działaniu i stopniowo zwiększać w odstępach tygodniowych do dawki skutecznej. Lek należy przyjmować w cza-

sie posiłku lub bezpośrednio po posiłku. Ze względu na możliwość wystąpienia kwasicy mleczanowej należy pamiętać o przeciwwskazaniach (tab. 3). Przy długotrwałym stosowaniu należy kontrolować stężenie witaminy B₁₂ i ewentualnie suplementować przy niedoborze.

Nazwa międzynarodowa: metformin, dawkowanie 1–3 razy na dobę, dawka optymalna 3 razy 850 mg, dobowo 500–3000 mg (500–2000 mg dla preparatów o przedłużonym działaniu).

UWAGA:

Przed badaniami rentgenowskimi lub zabiegami z kontrastem (koronarografia, urografia, tomografia komputerowa itp.) należy odstawić metforminę co najmniej 48 godzin przed zabiegiem. Można powrócić do jej stosowania po 24 godzinach od zabiegu.

Przy stosowaniu metforminy należy oceniać wydolność nerek i dostosować dawkę:

Tabela 3. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (poza insuliną)

	Metformina	Pochodne sulfonilomocznika	Inhibitor α -glukozydazy	Agoniści receptora GLP-1	Inhibitory DPP-4	Agonista PPAR- γ	Inhibitory SGLT-2
Efekt/mechanizm	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Zwiększenie wydzielania insuliny	Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie taknienia	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Indukcja cukromoczu
Siła działania hipoglikemizującego	Duża	Duża	Słaba	Duża	Średnia	Duża	Duża
Insulina w osoczu	↓	↑↑	↔	↑↑	↑	↓	↓
Cholesterol frakcji LDL	↓	↔	↔	↓	↓ lub ↔	↔	↔ lub ↑
Cholesterol frakcji HDL	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
Triglicerydy	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔
Masa ciała	↓ lub ↔	↑	↔	↓↓	↔	↑	↓
Ryzyko hipoglikemii	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Działania niepożądane	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Hipoglikemia, przyrost masy ciała	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Istotne nie występują	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich	Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia
Redukcja ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego	Tak			Tak*			Tak*
Przeciwwskazania	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm	Niewydolność serca, wątroby, nerek	Choroby przewodu pokarmowego	Neuropatia żołądkowo-jelitowa	Niewydolność wątroby	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Niewydolność nerek

*Uwodniony dla niektórych leków z klasy, zgodnie z bieżącymi publikowanymi wynikami badań randomizowanych; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

- eGFR powyżej 60 ml/min/1,73 m² — bez przeciwwskazań do podawania metforminy, kontrola kreatyniny raz w roku;
 - eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² — można kontynuować podawanie metforminy, kontrola kreatyniny co 6 miesięcy;
 - eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² — należy zredukować do 50% dotychczasowej dawki metforminy, kontrola kreatyniny co 3 miesiące. Nie należy włączać metforminy nowym pacjentom;
 - eGFR < 30 ml/min/1,73 m² — nie należy stosować metforminy.
2. Pochodne sulfonilomocznika (PSM) — działanie tej grupy leków polega na zwiększeniu wydzielania insuliny. Pełny efekt działania występuje średnio po 2 tygodniach, nie należy za wcześnie zwiększać dawki, ze względu na ryzyko hipoglikemii.
- Nazwy międzynarodowe PSM:
- gliklazyd — dawkowanie 2 razy na dobę, dawka dobową 80–320 mg;
 - gliklazyd MR — dawkowanie raz na dobę, 30–120 mg;
 - glikwidon — dawkowanie 2–3 razy na dobę, dawka dobową 30–60 mg;
 - glimepiryd — dawkowanie raz na dobę, dawka dobową 1–4 mg (maksymalnie 6 mg);
 - glipizid — dawkowanie 1–2 razy na dobę, dawka dobową 2,5–20 mg;
 - glipizid GITS — dawkowanie raz na dobę, dawka dobową 5–20 mg.
3. Inhibitory α -glukozydazy — działają w jelicie, hamują trawienie węglowodanów, zmniejszają wchłanianie glukozy oraz obniżają glikemię poposiłkową, stosowane głównie w terapii skojarzonej, korzystne przy towarzyszących zaparciach. Ze względu na możliwe zaburzenia jelitowe należy zaczynać od małej dawki (25 mg) i stopniowo, w odstępach tygodniowych zwiększać do dawki maksymalnej lub dobrze tolerowanej. Należy przyjmować lek z pierwszym kęsem pożywienia.
- Nazwa międzynarodowa — akarboza, dawkowanie 2–3 razy na dobę, dawka dobową 50–300 mg (maks. 600 mg/d.).
- Leki inkretynowe — należą do nich agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Obydwa leki wykorzystują wpływ peptydu glukagonopodobnego GLP-1 na wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy i hamują działanie glukagonu trzustkowego. Zaleca się je do terapii skojarzonej z innymi lekami doustnymi:
- agoniści receptora GLP-1 podawane w postaci iniekcji podskórnych — można stosować w terapii skojarzonej, nie powinny być podawane w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy. Decyzja o włączeniu antagonistów receptora GLP-1 pozostaje w kompetencjach diabetologa. Nazwy międzynarodowe analogów GLP-1:
 - albiglutyd, dulaglutyd — stosowany raz na tydzień,
 - exenatyd, liksysenatyd — stosowany raz na dobę,
 - liraglutyd — stosowany raz na dobę, lek ma udowodniony korzystny wpływ na redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego;
 - inhibitory DPP-4 — stosowane doustnie, najczęściej raz na dobę:
 - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy jest przeciwwskazane lub źle tolerowane,
 - w terapii skojarzonej dwulekowej: z metforminą, PSM, pioglitazonem lub insuliną,
 - w terapii skojarzonej trójkowej: z metforminą i PSM lub metforminą i insuliną.
- Nazwy międzynarodowe inhibitorów DPP-4: alogliptyna, linagliptyna, sitagliptyna, saxagliptyna, vildagliptyna.
4. Pioglitazon — lek zwiększający insulinowrażliwość poprzez aktywację receptorów PPAR- γ , głównie w tkance tłuszczowej i mięśniowej, decyzja o włączeniu pioglitazonu pozostaje w kompetencjach diabetologa.
5. Inhibitory SGLT-2 — indukują cukromocz poprzez zahamowanie reabsorpcji glukozy w dalszych częściach nefronu (blokada SGLT-2), stosowane raz na dobę. Leki o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, charakteryzują się działaniem nefroprotekcyjnym oraz korzystnym działaniem w niewydolności serca.
- Nazwy międzynarodowe inhibitorów SGLT-2: dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, najnowszy dostępny w Polsce — ertugliflozyna.

Insulinoterapia

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą wstrzykiwaczy typu pen lub osobistej pompy insulinowej [A]**

- U chorych na cukrzycę typu 1 preferuje się analogi insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii [A]
- Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii [B]

Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:

- ciąża lub planowanie ciąży u chorej na cukrzycę typu 2 leczonej lekami doustnymi;
- cukrzyca typu 1 (w tym LADA), u chorych na cukrzycę typu LADA i nadwagę lub otyłością korzystne jest stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą;
- cukrzyca związana z mukowiscydozą;
- uzasadnione życzenie pacjenta.

Wskazania do czasowej insulinoterapii:

- dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (ciężka infekcja, uraz, kortykoterapia itp.);
- zabieg chirurgiczny;
- stany ostre: udar mózgu, ostry zespół wieńcowy, zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) i inne.

Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii w cukrzycy typu 2:

- świeżo rozpoznana cukrzyca, gdy glikemie wynoszą ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) i współistnieją objawy kliniczne cukrzycy, zalecane jest skierowanie pacjenta do szpitala w celu rozpoczęcia leczenia insuliną. Po okresie początkowego wyrównania glikemii za pomocą insuliny możliwe jest zastosowanie leczenia doustnego według typowego algorytmu;
- cukrzyca nieskutecznie leczona lekami doustnymi (i agonistami receptora GLP-1) gdy stężenie $HbA_{1c} > 7\%$ i kilkakrotne potwierdzona utrzymująca hiperglikemia po nieskutecznych próbach skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii, takich jak: błędy dietetyczne, zbyt mała aktywność fizyczna, nieadekwatne dawki leków lub nieregularne przyjmowanie leków doustnych, infekcje.

Rozpoczynanie insulinoterapii w cukrzycy typu 2:

1. Na pierwszym etapie zaleca się insulinę o przedłużonym działaniu (izofanową — NPH lub analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:

- przy dominowaniu hiperglikemii porannej zalecana jest insulina o przedłużonym działaniu wieczorem lub analog długodziałający, którego zastosowanie zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich;
 - przy prawie normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia zalecana jest insulina o przedłużonym działaniu rano.
2. Dawka początkowa insuliny wynosi 0,1–0,2 j./kg mc. lub 10 j.
 3. Weryfikacja wyrównania glikemii powinna nastąpić w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększaniem dawki o 2–4 jednostki na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania.

UWAGA:

Nie należy dążyć do natychmiastowego (w ciągu kilku lub kilkunastu dni) wyrównania glikemii, ze względu na ryzyko hipoglikemii. Konieczne jest natomiast stopniowe i konsekwentne dopasowywanie dawki.

4. Konieczna edukacja przed wprowadzeniem insuliny:
 - wyposażenie pacjenta w pen do podawania insuliny lub zastosowanie insuliny w jednorazowych wstrzykiwaczach;
 - edukacja w zakresie obsługi wstrzykiwaczy;
 - zasady samokontroli glikemii (4 pomiary: na czczo i 2 godziny po głównych posiłkach oraz przy ew. złym samopoczuciu do czasu ustalenia dawki insuliny, następnie [patrz rozdział „Edukacja diabetologiczna"]), prowadzenie dzienniczka
 - objawy hipoglikemii i zasady postępowania (patrz rozdział „Hipoglikemia”);
 - zasady kontroli u lekarza/doświadczonej pielęgniarki — co 4–5 dni do czasu ustalenia dawki.
5. Stosowanie leków doustnych w połączeniu z insuliną (zgodnie z CHPL):
 - u wszystkich pacjentów przy dobrej tolerancji i braku przeciwwskazań należy dążyć do utrzymania terapii metforminą;
 - w przypadku nadwagi i otyłości należy preferować terapię skojarzoną insuliny z metforminą i z inhibitorem SGLT-2 lub lekiem inkretynowymi;
 - przy prawidłowej masie ciała można rozważyć terapię skojarzoną z PSM.
6. W przypadku zapotrzebowania na insulinę bazową $> 0,3$ – $0,5$ j./kg i braku wyrównania glikemii należy rozważyć intensyfikację leczenia i skierować pacjenta do diabetologa.
7. W wybranych rzadszych przypadkach:

- gdy przy dominującej hiperglikemii poposiłkowej można zastosować wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej/szybkodziałającej przed posiłkami;
- gdy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA_{1c} znacznie przekracza cel terapeutyczny można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanki insulinowych.

Intensywna insulinoterapia u chorych na cukrzycę 2 (forma leczenia prowadzona przez diabetologa)

Intensywną insulinoterapię realizuje się za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby. Istnieje kilka modeli stosowania na podstawie zasad łączenia insuliny o długim czasie działania i insuliny krótkodziałającej:

- insulina bazalna zapewnia stałe podstawowe stężenie. Stosuje się w tym celu insulinę o przedłużonym czasie działania podawaną (NPH) podawaną 1 lub 2 razy dziennie lub analog długodziałający stosowany raz na dobę;
- insulina krótkodziałająca lub analog szybkodziałający stosowane do posiłków.

Model baza–bolus: insulina bazowa + insulina krótkodziałająca/analog szybkodziałający przed głównym posiłkiem.

Model baza–bolus: insulina bazowa + insulina krótkodziałająca/analog szybkodziałający przed posiłkami.

Mieszanka insuliny ludzkiej/analog dwufazowy w 2 wstrzyknięciach.

Podczas stosowania dużych dawek insuliny — > 100 j. (świadczących o insulinooporności) należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych — konieczne są konsultacja diabetologiczna lub skierowanie do szpitala w celu zastosowania 72–96-godzinnego ciągłego wlewu insuliny i ponownego ustalenia schematu leczenia.

W aneksie 1 zamieszczono wykaz insulin z podziałem na czas działania.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Najważniejsze rekomendacje

- **Celem leczenia jest uzyskanie i utrzymanie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg u osób**

do 64. roku życia oraz poniżej 140/80 mm Hg u osób starszych [A]

- **W terapii nadciśnienia u chorych na cukrzycę farmakoterapię należy rozpoczynać od stosowania skojarzenia dwóch leków — leku blokującego układ RAA: renina–angiotensyna–aldosteron (ACEI [*angiotensin-converting enzyme inhibitors*] lub antagonisty receptora AT1) z antagonistą wapnia lub diuretykiem (tiazydowym lub tiazydopodobnym) [A]**
- **Farmakoterapię nadciśnienia powinno się kontynuować nieprzerwanie, gdyż jedynie wówczas uzyskuje się zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [A]**

Cele leczenia nadciśnienia tętniczego:

- Ogólnym celem leczenia jest zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
 - U osób poniżej 65. roku życia należy dążyć do utrzymania wartości ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg, a u osób starszych i z przewlekłą chorobą nerek < 140/80 mm Hg.
 - Należy unikać obniżenia ciśnienia poniżej 120/70 mm Hg.
 - Obecność białkomoczu nie zmienia wartości docelowych ciśnienia tętniczego.
 - Należy dążyć także do utrzymania lub przywrócenia prawidłowej dobowej zmienności ciśnienia tętniczego ocenianej metodą 24-godzinnego monitorowania (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*); aktualnie badanie to nie jest wymagane w POZ, ale dostępne w poradniach specjalistycznych.
- Rozpoznanie nadciśnienia:
- U chorych z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 140 mm Hg lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg pomiar należy powtórzyć innego dnia oraz zalecić kontrolę ciśnienia poza gabinetem lekarskim. Powtórne stwierdzenie wartości ciśnienia tętniczego ≥ 140 mm Hg lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg potwierdza rozpoznanie nadciśnienia tętniczego.
 - W przypadku wątpliwości diagnostycznych (np. nadciśnienie: białego fartucha, nocne, maskowane) wskazane jest skierowanie do kardiologa i wykonanie ABPM. Wartości prawidłowe to w dzień < 135/85, w nocy < 120/70, średnia w ciągu doby < 130/80 mm Hg.
- Pomiar ciśnienia tętniczego:
- Ciśnienie tętnicze należy mierzyć podczas każdej wizyty (pomiar dwukrotny).

- Pomiar należy wykonywać zgodnie z rekomendacjami zawartymi w wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z roku 2015.
- W celu oceny hipotonii ortostatycznej należy wykonać pomiar również w pozycji stojącej.
- Zasadne jest wykonanie pomiarów na obu ramionach. Jeśli występują różnice ciśnienia, powinno być ono mierzone na ramieniu o wyższych wartościach.
- Wskazane jest przeszkolenie pacjenta oraz wprowadzenie samokontroli z domowymi pomiarami ciśnienia tętniczego.

Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego:

- W każdym przypadku stwierdzenia nadciśnienia postępowanie farmakologiczne powinno być połączone ze zmianą stylu życia (redukcja masy ciała, właściwa dieta, zwiększenie aktywności fizycznej, zaprzestanie palenia papierosów).
- Oprócz właściwego dla cukrzycy postępowania dietetycznego należy rekomendować przyjmowanie nie więcej niż 5 g soli kuchennej na dobę.
- Terapię należy rozpoczynać od skojarzenia dwóch leków: leku blokującego układ RAA: renina–angiotensyna–aldosteron (ACEI lub antagonistą receptora AT1) z antagonistą wapnia lub diuretykiem (tiazydowym lub tiazydopodobnym).
- W przypadku określonych chorób towarzyszących można zastosować inne skojarzenie.
- Jeżeli mimo stosowania dwóch leków docelowa wartość ciśnienia tętniczego nie została osiągnięta, należy dołączyć kolejny lek z innej grupy (jednym ze stosowanych preparatów powinien być diuretyk).
- Należy preferować długodziałające leki hipotensyjne, zapewniające 24-godzinną skuteczność przy podawaniu raz na dobę.
- Jeśli chory nie reaguje na stosowane leczenie, lub źle je znosi, należy zamienić dany lek na preparat z innej grupy, zanim zwiększy się dawkę lub dołączy drugi.
- W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego można zwiększyć dawkę pojedynczego leku do dawki średniej. Przy dalszym niepowodzeniu leczenia należy rozpocząć podawanie drugiego leku pochodzącego z innej grupy; nie powinno się stosować maksymalnych dawek.
- Skuteczne są połączenia leków pochodzących z różnych klas, charakteryzujących się odmiennym mechanizmem działania.
- Połączenia leków o podobnym mechanizmie działania lub zbliżonych skutkach ubocznych mają niewiel-

ką wartość, gdyż efekt hipotensyjny jest mniejszy od addytywnego i/lub istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

- Stosowanie preparatów złożonych poprawia realizację zaleceń terapeutycznych (*compliance*).
- U chorych w wieku > 65 lat ciśnienie tętnicze należy obniżać stopniowo, aby uniknąć powikłań terapii, a u osób powyżej 80 lat oraz z zespołem kruchości wskazane jest rozpoczynanie terapii pojedynczym lekiem.

U pacjentów ze stwierdzonym w ABPM brakiem nocnego spadku ciśnienia (*non-dipping*) lub nadmiernym porannym wzrostem ciśnienia (*morning surge*) należy rozważyć modyfikację pory podawania leków hipotensyjnych.

Wybór leku hipotensyjnego:

- Skuteczne leczenie, pozwalające na uzyskanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego ma większe znaczenie niż rodzaj zastosowanego leku.
- Leczenie hipotensyjne można prowadzić w szczególności: ACEI, antagonistami receptora angiotensynowego AT1 (ARB, *angiotensin receptor blockers*), lekami moczopędnymi, β -adrenolitykami (preferowane β -adrenolityki wazodylatacyjne) lub antagonistami wapnia (preferowane pochodne dihidropyridynowe).
- Leki stosowane w terapii skojarzonej można wybrać spośród wymienionych powyżej lub innych grup z uwzględnieniem zasad kojarzenia.
- Leki blokujące układ RAA (ACEI, ARB) wykazują szczególnie korzystne działanie nefroprotekcyjne i należy je preferować w przypadku obecności albuminurii/białkomoczu (≥ 30 mg/g). Nie zaleca się stosowania tych leków w celach prewencji u pacjentów z normoalbuminurią i bez nadciśnienia tętniczego.
- Kojarzenie ACEI z ARB jest przeciwwskazane. Preferuje się połączenia:
 - ACEI + antagonistą wapnia,
 - ARB + antagonistą wapnia (połączenia neutralne metabolicznie),
 - ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
 - ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.

W przypadku stosowania ACEI, ARB, antagonisty reniny lub diuretyku należy monitorować stężenie kreatyniny, eGFR i potasu w surowicy krwi; w przypadku tiazydów i β -adrenolityków należy dodatkowo oznaczać glikemię i lipidogram.

- U chorych w wieku > 55 lat, u których występują inne czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, należy rozważyć zastosowanie ACEI w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego.
 - U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, po przebytym zawale serca, w przypadku niewydolności serca, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu, celowe jest zastosowanie β -adrenolityku i ACEI jako preparatów pierwszego wyboru.
 - W przypadku współistnienia choroby tętnic obwodowych należy unikać stosowania leku nieselektywnie blokującego receptor β -adrenergiczny.
8. Diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne należy stosować przy wartości $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; poniżej tej wartości należy zastosować diuretyk pętlowy.

Leczenie chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą cukrzycową chorobą nerek opisano w rozdziale „Neuropatia cukrzycowa”. Wyniki badania klinicznych wskazują, że u ponad 65% chorych konieczne jest zastosowanie co najmniej 3 różnych leków hipotensyjnych w celu osiągnięcia celów terapeutycznych. Niejednokrotnie wymaga to stosowania leków z innych niż wymienione wcześniej grup (m.in. α -adrenolityki, wazodilatatory, leki działające ośrodkowo).

U chorych na cukrzycę z opornym nadciśnieniem tętniczym należy rozważyć wykonanie badania w kierunku obturacyjnego bezdechu sennego.

Odrębności postępowania w przypadku nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży

Docelowa wartość ciśnienia tętniczego u ciężarnych z cukrzycą to < 130/80 mm Hg. Lekiem z wyboru jest metyldopa od początku ciąży. W sytuacji nieskuteczności monoterapii można włączyć antagonistów wapnia (werapamil, nitrendypina, nifedypina o przedłużonym działaniu) i β -adrenolityki (labetalol — dostępny obecnie tylko na potrzeby importu docelowego). Bez względu na przeciwwskazane podczas ciąży i karmienia są: inhibitory ACE, sartany, inhibitory reniny, antagoniści aldosteronu i diltiazem ze względu na odnotowane lub potencjalne działanie teratogenne.

Pacjentka w ciąży chora na cukrzycę i z nadciśnieniem powinna pozostawać pod opieką poradni diabetologicznej i ewentualnie innych specjalistów zgodnie z zaleceniem diabetologa.

Leczenie dyslipidemii w cukrzycy

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL było w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) u chorych na cukrzycę obarczonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [B]
- Stężenia cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowe stężenie było w zakresie 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l) u chorych na cukrzycę obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [B]
- Stężenia cholesterolu frakcji LDL < 115 mg/dl (< 3 mmol/l) u chorych na cukrzycę obarczonych małym i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [B]

Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy jednak dążyć do normalizacji całego aterogenego profilu lipidowego, podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenia stężenia triglicerydów. Docelowe stężenia frakcji lipidów przedstawiono w tabeli 4.

Postępowanie terapeutyczne u chorych na cukrzycę i towarzyszącymi jej zaburzeniami lipidowymi obejmuje:

1. Zmiany w stylu życia, w tym przede wszystkim:
 - zwiększenie aktywności fizycznej;
 - zmniejszenie masy ciała u osób charakteryzujących się nadwagą lub otyłością;
 - zaprzestanie palenia tytoniu;
 - ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych < 10% całkowitej ilości zapotrzebowania energetycznego;
 - maksymalne ograniczenie tłuszczów trans;
 - obniżenie spożycia mono- i dwusacharydów; redukcja spożycia fruktozy;
 - redukcja spożycia węglowodanów;
 - zwiększenie spożycia tłuszczów jednonienasyconych;
 - ograniczenie spożycia alkoholu.
2. Leczenie chorób towarzyszących przebiegających z hiperlipidemią (choroby tarczycy, wątroby, nerek).
3. Ścisłą kontrolę glikemii, mającą bardzo duże znaczenie dla wyrównania zaburzeń lipidowych, zwłaszcza hipertriglicydemii.

Tabela 4. Cel leczenia zaburzeń lipidowych dla poszczególnych grup ryzyka sercowo-naczyniowego

Parametr/ grupa ry- zyka	Bardzo duże	Duże	Umiarkowane
	Cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi (zawał, udar, miażdżycy naczyń), nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemia, palenie tytoniu, alubuminuria	Cukrzyca u pacjentów bez powikłań i bez bardzo wyrażonych innych czynników ryzyka	Cukrzyca typu 1 młodych bez powikłań i bez czynników ryzyka
Cholesterol frakcji LDL	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie cholesterolu frakcji LDL mieściło się w przedziale 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50%, jeżeli wyjściowo stężenie cholesterolu frakcji LDL mieściło się w przedziale 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l)	< 115 mg/dl (3,0 mmol/l)
Cholesterol nie-HDL	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	145 mg/dl (3,7 mmol/l)
Cholesterol frakcji HDL	> 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) u mężczyzn, > 50 mg/dl (> 1,275 mmol/l) u kobiet		
Triglicerydy	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)		

HDL — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL — lipoproteiny o niskiej gęstości

4. Leczenie farmakologiczne. Podstawowym lekiem w terapii dyslipidemii są statyny:
 - wybór rodzaju oraz dawki statyny zależy od pożądanej redukcji wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL;
 - u osób z oczekiwaną znaczną (> 50%) redukcją wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL należy stosować statyny o znacznej sile hipolipemizującej, to znaczy atorwastatynę (40–80 mg/d.) lub rosuvastatynę (20–40 mg/d.);
 - jeżeli mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyn nie udaje się osiągnąć się docelowej wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy dołączyć ezetymib w dawce 10 mg/dobę;
 - jeżeli pacjent nie toleruje statyn, należy zastąpić je ezetymibem w dawce 10 mg/dobę;
 - u chorych na cukrzycę z powikłaniami o typie makroangiopatii i utrzymującym się stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn można rozważyć terapię inhibitorem PCSK9 (ewolokumab 140 mg co 2 tyg. podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75–150 mg co 2 tyg. podskórnie);
 - statyn nie można podawać kobietom w ciąży;
 - jeżeli mimo stosowania statyn stężenie triglicerydów jest powyżej 200 mg/dl (2,3 mmol/l) należy rozważyć terapię skojarzoną z fenofibratem i/lub kwasami ω -3 (2–4 g/d.) przy utrzymaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny;
 - w przypadku ciężkiej hipertriglicerydemii > 880 mg/dl (> 10 mmol/l) istnieje duże ryzyko ostrego zapalenia trzustki, które może wystąpić jednak już przy o połowę niższych wartościach stężenia triglicerydów;
 - w ciężkiej hipertriglicerydemii podstawę leczenia stanowi stosowanie fenofibratu, w skojarzeniu z kwasami ω -3 (2–4 g/d.). Pacjenta obowiązuje bezwzględny zakaz picia alkoholu, restrykcyjna dieta niskotłuszczowa oraz redukcja masy ciała;
 - u chorych na cukrzycę nieleczonych insuliną należy rozważyć insulinoterapię, aby uzyskać optymalną kontrolę glikemii;
 - w przypadku wystąpienia ostrego zapalenia trzustki pacjent powinien być pilnie hospitalizowany;
 - kontrolę stężenia lipidów w okresie intensyfikacji terapii, należy prowadzić co 2–3 miesiące, a po jej ustabilizowaniu raz w roku. U chorych na cukrzycę typu 1 obarczonych małym ryzykiem sercowo-naczyniowym wystarczy kontrolować stężenia lipidów raz na 2–5 lat, zależnie od obecności innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Chirurgia metaboliczna

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Operacyjne leczenie otyłości powinno się rekomendować u chorych na cukrzycę typu 2 z BMI > 35 kg/m², zwłaszcza przy współistnieniu innych chorób i niezadowalającej kontroli glikemii przy terapii behawioralnej i stosowaniu leków przeciwhiperglykemicznych [A]

- Każdy chory po zabiegu chirurgicznego leczenia otyłości powinien na stałe pozostawać pod opieką lekarza diabetologa i chirurga ogólnego oraz otrzymywać stałą suplementację witamin i mikroelementów, aby zapobiec ich niedoborom [C]

OSTRE POWIKŁANIA CUKRZYCY

Hipoglikemia

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Każdego chorego na cukrzycę należy pytać o objawy i częstość hipoglikemii przy każdej wizycie [C]
- Każdemu pacjentowi obarczonemu dużym ryzykiem klinicznie istotnej hipoglikemii (< 54 mg/dl) powinno się przepisać glukagon. Członkowie rodziny, opiekunowie, nauczyciele dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę powinny być zaznajomieni ze sposobem jego podawania [E]
- Należy rozważyć zmianę sposobu leczenia cukrzycy przy występowaniu epizodów ciężkiej hipoglikemii i nieświadomości hipoglikemii [E]
- W leczeniu hipoglikemii u pacjenta przytomnego (przy stężeniu glukozy ≤ 70 mg/dl) kluczowe jest podanie doustnie 15–20 g glukozy lub innych węglowodanów. Jeśli oznaczenie stężenia glukozy po 15 minutach nadal wskazuje na hipoglikemię, należy powtórzyć leczenie. Po ustąpieniu hipoglikemii pacjent powinien zjeść przekąskę/posiłek, aby zapobiec jej nawrotom [E]
- U chorych na cukrzycę leczonych insuliną z nieświadomością hipoglikemii bądź epizodem ciężkiej hipoglikemii celem terapeutycznym powinno być nieco wyższe stężenie glukozy przez okres co najmniej kilku tygodni, aby chociaż częściowo przywrócić odczuwanie objawów hipoglikemii i zapobiec jej występowaniu w przyszłości [A]

Hipoglikemia to obniżenie stężenia glukozy we krwi < 70 mg/dl (3,9 mmol/l), niezależnie od występowania objawów klinicznych, które u części osób, zwłaszcza chorujących od wielu lat na cukrzycę typu 1, mogą pojawiać się dopiero przy znacznie niższych wartościach glikemii. Wartość 70 mg/dl należy uznać za stężenie alarmujące, które wymaga spożycia węglowodanów bądź dostosowania dawki leków obniżających glikemię. Takie postępowanie należy wdrożyć niezależnie od wystąpienia objawów lub ich braku. Za klinicznie

istotną hipoglikemię należy uznać wartość mniejszą od 54 mg/dl (3 mmol/l).

Nieświadomość hipoglikemii to nieodczuwanie patologicznie niskich (< 70 mg/dl) wartości glikemii.

Ciężka hipoglikemia jest epizodem wymagającym pomocy innej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań. Wartości glikemii podczas epizodu mogą być niedostępne, jednak ustąpienie objawów po podaniu glukozy i/lub glukagonu jest uznawane za wystarczający dowód, że epizod był spowodowany niskim stężeniem glukozy. Nawracająca ciężka hipoglikemia to co najmniej dwa przypadki ciężkiej hipoglikemii w okresie 12 miesięcy.

UWAGA:

Objawy hipoglikemii mogą wystąpić przy wyższych wartościach glikemii (> 100 mg/dl), gdy dochodzi do jej szybkiego obniżenia.

Objawy hipoglikemii:

- neurogenne, wynikające z pobudzenia układu wegetatywnego — niepokój, głód, drżenie rąk, kołatania serca, nadmierna potliwość, dreszcze;
- z ośrodkowego układu nerwowego (neuroglikopenii), wynikające z niedostatecznej podaży glukozy do mózgu — zaburzenia mowy, rozkojarzenie, zaburzenia koncentracji, rozdrażnienie, splątanie, nieracjonalne, niedostosowane do sytuacji zachowanie, agresja, bóle i zawroty głowy, drgawki i śpiączka.

Konsekwencją hipoglikemii mogą być groźne zaburzenia rytmu i przewodzenia oraz bóle wieńcowe u osób z chorobami układu krążenia.

Uwagi ogólne

1. Osoby chorej na cukrzycę nie można automatycznie traktować jako zagrożonej hipoglikemią i obciążać wynikającymi z tego powodu skutkami dotyczącymi zatrudnienia i sytuacji społecznej.
2. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta w następujących sytuacjach:
 - stosowanie insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi;
 - stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperglikemicznymi;
 - niewłaściwe dawkowanie wymienionych leków w sytuacji wzmożonego wysiłku fizycznego, zmniejszonego dowozu kalorii lub spożywania alkoholu;
 - dążenie do szybkiej normalizacji wartości HbA_{1c} .

3. Hipoglikemia w pewnych sytuacjach (starsi chorzy, osoby z chorobą niedokrwinną serca) może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia.

Postępowanie w przypadku nieświadomości hipoglikemii:

1. Przeprowadzić dodatkową edukację chorych i ich rodzin oraz otoczenia w zakresie rozpoznawania subtelnych i nietypowych zwiastunów hipoglikemii.
2. Uwzględnić tę sytuację w działalności zawodowej i prowadzeniu pojazdów.
3. Zmodyfikować terapię zmierzającą do istotnego zmniejszenia częstości „niedocukrzeń”.

Postępowanie w przypadku występowania nawracających hipoglikemii:

1. Nawracająca o określonej porze dnia lub godzinie hipoglikemia świadczy o nieadekwatnej insulinoterapii lub terapii doustnej w stosunku do schematu posiłków lub/i aktywności fizycznej. Należy wówczas:
 - ocenić ostatnio wprowadzone zmiany dotyczące żywienia i/lub aktywności fizycznej;
 - skorygować te zmiany lub dopasować do nich dawki leków;
 - uwzględnić zmiany dotyczące wrażliwości na insulinę (np. usunięcie ognisk infekcji, redukcja masy ciała, rozwój chorób towarzyszących — niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy).
2. Modyfikacje terapii w przypadku wystąpienia hipoglikemii:
 - modyfikacja diety, zwłaszcza przed podjęciem wysiłku fizycznego i w jego trakcie;
 - zmiana dawki lub leku hipoglikemizującego;
 - dostosowanie insulinoterapii:
 - w przypadku pojedynczego epizodu hipoglikemii należy ocenić dietę i rozpoznać jego ewentualną przyczynę, nie zmieniać farmakoterapii,
 - jeśli występują powtarzające się epizody w ciągu dnia lub wieczorem, należy zmniejszyć dawkę insuliny działającej w tym okresie,
 - gdy incydenty hipoglikemii występują w nocy przy współistnieniu niskiej wieczornej wartości glikemii, należy zmniejszyć dawkę insuliny przed kolacją i/lub przed snem,
 - gdy incydenty hipoglikemii występują w nocy przy współistnieniu wysokich wartości wieczornej glikemii, należy zmniejszyć dawkę insuliny długodziałającej, zwiększając równocześnie dawkę insuliny szybko- lub krótkodziałającej podawanej do kolacji.

UWAGA:

W każdym przypadku nawracającej ciężkiej hipoglikemii lub nocnej hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną NPH należy rozważyć zmianę insuliny NPH na długodziałający analog insuliny. Nieuświadomione i nawracające hipoglikemie są wskazaniem do konsultacji diabetologa.

Postępowanie doraźne u chorego przytomnego:

- w zależności od stopnia hipoglikemii podać doustnie 15 g glukozy (tabletki zawierające glukozę, żele, sok lub napój słodzony) i kontrola glikemii po 15 minutach. W przypadku utrzymującej się hipoglikemii zalecane jest ponownie spożycie 15 g glukozy i kontrola glikemii po 15 minutach;
- aby uniknąć wystąpienia ponownego incydentu hipoglikemii, należy spożyć węglowodany złożone (np. kanapka), a pomiar glikemii powtórzyć po 60 minutach;
- monitorować glikemię;
- rozważyć podanie glukagonu podskórnie lub domięśniowo, przeszkolić osoby bliskie pacjentowi w zakresie podawania glukagonu, ale stosować go wyłącznie u osób, które nie mogą przyjąć węglowodanów doustnie!

Postępowanie doraźne u chorego nieprzytomnego lub u osoby mającej zaburzenia świadomości i niemożęcej połykać:

- podać dożylnie 20-procentowy roztwór glukozy (0,2 g glukozy/kg mc. tj. 1 ml/kg mc.), a następnie wlew 10-procentowego roztworu glukozy pod kontrolą glikemii;
- w sytuacji trudności z dostępem do żył — podać domięśniowo lub podskórnie 1 mg glukagonu (0,5 mg u dzieci < 6. rż.);
- po odzyskaniu przytomności podać doustnie węglowodany, do chwili całkowitego ustąpienia ryzyka nawrotu incydentu hipoglikemii;
- u osób chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną i pochodnymi sulfonilomocznika mogą wystąpić przedłużające się epizody hipoglikemii, które czasami wymagają długotrwałego wlewu roztworu glukozy;
- w przypadku wystąpienia incydentu ciężkiej hipoglikemii należy rozważyć hospitalizację chorego ze względu na stan zagrożenia życia związany z możliwością rozwoju nieodwracalnych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym.

Postępowanie doraźne u chorych leczonych metodą intensywniej insulinoaterapii, z zastosowaniem analogów insuliny lub podczas leczenia za pomocą osobistej pompy insulinowej — taktyka postępowania w hipoglikemii zwykle obejmuje tylko podanie 15 g glukozy i kontrolę glikemii po 15 minutach. Jeśli nadal utrzymuje się niska wartość glikemii, należy powtórzyć podanie glukozy i skontrolować stężenie glukozy po kolejnych 15 minutach (reguła 15/15).

Postępowanie doraźne w przypadku pacjentów leczonych insulinami o przedłużonym działaniu (NPH i analogami) — należy uwzględnić możliwość opóźnionego nawrotu hipoglikemii po pierwotnym wyprowadzeniu chorego z tego stanu.

UWAGA:

W przypadku konieczności zastosowania glukagonu u chorych z typem 2 wskazana jest dłuższa obserwacja ze względu na możliwość nawrotu epizodu hipoglikemii spowodowanego wyrzutem insuliny endogennej po podaniu tego leku.

OSTRE POWIKŁANIA CUKRZYCY W PRZEBIEGU HIPERGLIKEMII

Podział:

1. Cukrzycowa kwasica ketonowa (śmiertelność ok. 0,2–2%).
2. Stan hiperglikemiczno-hipermolarny (śmiertelność ok. 15%).
3. Kwasica mleczanowa (śmiertelność ok. 50%).

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Przyczyny: przerwanie lub błędy insulinoaterapii, zbyt późne rozpoznanie cukrzycy typu 1, choroba alkoholowa, ostre stany zapalne (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), ciąża, inne.

Wywiad:

- wielomocz, wzmożone pragnienie, suchość w jamie ustnej, chudnięcie, osłabienie, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, senność, bóle głowy, nudności i wymioty, bóle brzucha, bóle w klatce piersiowej;
- obecność czynników zagrożenia życia: podeszły wiek, cukrzycowa choroba nerek z zaawansowaną niewydolnością nerek, choroby towarzyszące: ostry zespół wieńcowy, zawał serca, udar mózgu, posocznica, ciąża.

Badanie przedmiotowe:

- hipotonia, wstrząs, przyspieszenie czynności serca, przyspieszony, głęboki oddech lub płytki oddech, zaburzenia świadomości od senności do śpiączki; sucha skóra, suche śluzówki;
 - zapach acetonu z ust;
 - zaczerwienienie skóry policzków;
 - objawy brzuszne naśladujące zapalenie otrzewnej.
- Wstępna diagnostyka:
- glikemia zazwyczaj > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) i obecność ketonów w moczu.

UWAGA:

U chorych leczonych inhibitorami SGLT-2 glikemia może być niższa. Przy podejrzeniu kwasicy ketonowej należy pacjenta niezwłocznie skierować do szpitala.

Leczenie rozpoczyna się od podania 0,9-procentowego roztworu NaCl, dalsza płynoterapia, insulinoaterapia i wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych następuje drogą dożylną.

Stan hiperglikemiczno-hipermolarny

Przyczyny — najczęściej w następstwie opóźnionego rozpoznania lub nieadekwatnego leczenia cukrzycy typu 2, udaru mózgu lub zawału serca, po spożyciu dużej ilości alkoholu, po stosowaniu niektórych leków moczopędnych, u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, z chorobami psychicznymi i objawami zakażenia.

Objawy i badanie przedmiotowe stanu hiperglikemiczno-hipermolarnego są podobne do kwasicy ketonowej.

Wstępna diagnostyka: glikemia > 600 mg/dl (33,3 mmol/l) przy braku lub śladowej ilości ketonów w moczu.

Przy podejrzeniu stanu hiperglikemiczno-hipermolarnego należy pacjenta niezwłocznie skierować do szpitala. Zasady terapii są zbliżone do leczenia cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Kwasica mleczanowa

Przyczyny:

- typ A powstaje w następstwie wstrząsu kardiogenego, septycznego, ciężkiego krwawienia ostrej i przewlekłej niewydolności oddechowej (nie jest charakterystyczny dla cukrzycy);
- typ B występuje z innych przyczyn niż niedotlenienie u chorych na cukrzycę ze schorzeniami wątroby,

po spożyciu alkoholu etylowego, metylowego, salicylanów i nieprzestrzeganiu przeciwwskazań do stosowania metforminy.

Objawy: znaczne osłabienie, nudności, wymioty, biegunka i bóle brzucha.

Badanie przedmiotowe: dominuje majaczenie, śpiączka, oddech kwasyczny, odwodnienie, hipotonia, hipotermia, oliguria, wstrząs.

Wstępna diagnostyka: glikemia umiarkowanie podwyższona, ale może być prawidłowa, zwykle zwiększone stężenie potasu w surowicy krwi.

Przy podejrzeniu kwasicy mleczanowej należy pacjenta niezwłocznie skierować do szpitala. Leczenie polega na przeciwdziałaniu wstrząsowi, kwasicy, hipoksemii i hipoksji, zaburzeniom elektrolitowym. W uzasadnionych przypadkach wymagane jest leczenie nerkozastępcze.

PRZEWLEKŁE POWIKŁANIA CUKRZYCY

Choroba niedokrwienna serca

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- U chorych na cukrzycę i chorobę niedokrwienną serca przy braku przeciwwskazań należy stosować kwas acetylosalicylowy i statynę [A] oraz rozważyć leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI) [C]
- Po przebytych zawale serca zaleca się stosowanie β -adrenolityku bezterminowo [B]

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest główną przyczyną zgonów chorych na cukrzycę. Zasady rozpoznawania i leczenia choroby niedokrwiennej serca, a także niewydolności serca w tej grupie chorych nie różnią się od obowiązujących w populacji osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Różnice w przebiegu klinicznym ChNS u chorych na cukrzycę wskazują na konieczność wykonania co najmniej raz w roku badań kontrolnych oceniających występowanie czynników ryzyka tej choroby.

Wskazania do wykonania badań diagnostycznych w kierunku ChNS u chorych na cukrzycę (konsultacja kardiologiczna):

1. Obecność typowych lub nietypowych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego.
2. Nieprawidłowy zapis spoczynkowego EKG.
3. Współistnienie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub obwodowych.

4. Planowane rozpoczęcie intensywnych ćwiczeń fizycznych u osób > 35. roku życia, w przeszłości prowadzących mało aktywny tryb życia.
5. Cukrzyca typu 1 trwająca ponad 15 lat.
6. Obecność — poza cukrzycą — co najmniej dwóch czynników ryzyka ChNS:
 - nieprawidłowe parametry gospodarki lipidowej;
 - nadciśnienie tętnicze;
 - palenie tytoniu;
 - wywiad rodzinny dotyczący przedwczesnego występowania miażdżycy;
 - obecność albuminurii;
 - obecność neuropatii autonomicznej.

UWAGA:

Przed planową koronarografią wykonywaną w celach diagnostycznych lub terapeutycznych należy odstawić metforminę co najmniej na 48 godzin przed zabiegiem. Można powrócić do jej stosowania 24 godziny po koronarografii.

Leczenie chorych na cukrzycę ze stabilną ChNS:

1. Wdrożenie prozdrowotnego stylu życia.
2. Leczenie hipoglikemizujące mające na celu uzyskanie celów terapeutycznych z równoczesnym staraniem unikaniem hipoglikemii. U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale serca, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1 i niektórych inhibitorów SGLT-2.
3. Ograniczenie lub normalizacja czynników ryzyka ChNS:
 - normalizacja ciśnienia tętniczego;
 - leczenie zaburzeń lipidowych;
 - zaprzestanie palenia papierosów.
4. Specyfika farmakoterapii ChNS w cukrzycy:
 - leczenie przeciwplatekcyjne:
 - nie potwierdzono skuteczności kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę,
 - w prewencji wtórnej (po epizodzie sercowo-naczyniowym) zalecana dawka ASA wynosi 75–100 mg/dobę,
 - w przypadku przeciwwskazań do stosowania ASA może być korzystne podawanie kłopotogrelu w dawce 75 mg/dobę, chociaż obecnie preferowane

są nowe leki antyagregacyjne (prasugrel i tikagrelor) ze względu na większą skuteczność,

- w populacji chorych po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) zaleca się stosowanie podwójnej terapii antyagregacyjnej: ASA w dawce 75–100 mg/dobę i dobę i jako drugi lek prasugrel w dawce 1×10 mg. W przypadku braku możliwości stosowania prasugrelu zaleca się kłopidogrel 75 mg/dobę. Czas jej stosowania zależy od postaci choroby wieńcowej i rodzaju implantowanego stentu: w stabilnej chorobie leczonej stentem metalowym (BMS, *bare-metal stent*) — do miesiąca po zabiegu, po implantacji stentu uwalniającego lek (DES, *drug-eluting stent*) — 6–12 miesięcy. U wszystkich chorych po ostrym zespole wieńcowym podwójna terapia antyagregacyjna jest zalecana przez 12 miesięcy;
- β -adrenolityki kardioselektywne lub blokujące receptory α_1 i β_1 ;
- leki blokujące układ RAA (inhibitory ACE).

W przypadku nieskuteczności farmakoterapii wskazane jest rozważenie terapii rewaskularyzacyjnej.

UDAR MÓZGU

Cukrzyca jest znaczącym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, głównie niedokrwiennego. Ze względu na duże prawdopodobieństwo obecności cukrzycy lub nieprawidłowości w zakresie gospodarki węglowodanowej, u chorych ze świeżym udarem mózgu, u których cukrzyca nie była wcześniej rozpoznana, konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki w tym kierunku. Powinna ona być przeprowadzona po uzyskaniu stabilizacji stanu chorego w szpitalu lub po zakończeniu hospitalizacji.

Wyrównanie cukrzycy u osób po przebytym udarze mózgu odpowiada kryteriom ogólnie przyjętym dla osób z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze szczególnym podkreśleniem konieczności unikania hipoglikemii. Zalecenia dotyczące ciśnienia tętniczego i innych aspektów prowadzenia chorych z udarem niedokrwiennym mózgu są takie, jak u osób bez cukrzycy. Prewencja wtórna po udarze jest zgodna z ogólnie obowiązującymi zasadami.

Cukrzycowa choroba nerek

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **Badanie przesiewowe w kierunku zwiększonego wydalania albumin z moczem należy wykonywać raz w roku u chorych na cukrzycę typu 1 od 5. roku trwania choroby; u chorych na cukrzycę typu 2 od momentu rozpoznania oraz u wszystkich chorych na cukrzycę ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym [B]**
- **W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia cukrzycowej choroby nerek i/lub spowolnienia jej postępu należy zoptymalizować kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego oraz lipemii [A]**
- **W przypadku stwierdzenia zwiększonego wydalania albumin z moczem należy stosować terapię inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensynowego AT1, ponieważ zmniejszają one ryzyko postępu cukrzycowej choroby nerek (z uwzględnieniem przeciwwskazań do ich stosowania) [A]**
- **W przypadku stosowania inhibitora ACE, antagonisty receptora angiotensynowego AT1 i/lub leku moczopędnego należy monitorować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy krwi [E]**

Wykrywanie oraz ocena stopnia zaawansowania nefropatii u chorych na cukrzycę, polega na oznaczeniu: albuminurii (badanie niedostępne dla lekarzy POZ), stężenia kreatyniny w surowicy krwi, eGFR.

Wartość eGFR < 30 ml/min/1,73 m² jest wskazaniem do skierowania pacjenta na konsultację nefrologiczną. Natomiast przy wartościach eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² konsultację taką także należy rozważyć.

Leczenie cukrzycowej choroby nerek:

- dążenie do optymalnej glikemii, lipidemii i wartości ciśnienia tętniczego, zakaz palenia tytoniu;
- lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę są z grupy ACEI i/lub antagoniści receptora AT1;
- w przypadku stosowania ACEI, antagonisty receptora AT1 i/lub diuretyku, należy monitorować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy krwi;
- nie zaleca się łącznego stosowania inhibitorów ACE z antagonistami receptora angiotensynowego AT1;

- jeżeli cel terapii nadciśnienia tętniczego nie jest osiągnięty, należy dodać: antagonistę wapnia, β -adrenolityk, diuretyk;
- u chorych z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² zaleca się diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne;
- u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² należy stosować diuretyk pętlowy;
- nie stosować metforminy u chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m², przy eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² zredukować dawkę do 50% (zasady stosowania metforminy w zależności od eGFR omówiono w rozdziale „Farmakoterapia”);
- prowadząc leczenie chorych na cukrzycę powikłaną nefropatią, należy pamiętać o wczesnej diagnostyce i leczeniu infekcji układu moczowego oraz unikaniu stosowania leków potencjalnie nefrotoksycznych.

Retinopatia cukrzycowa

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Optymalizacja kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego oraz lipidów zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej [A]
- Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy powinno się wykonać nie później niż po 5 latach u dorosłych z typem 1 cukrzycy i przy rozpoznaniu cukrzycy typu 2 [B]
- Fotokoagulacja laserowa redukuje ryzyko utraty wzroku u chorych z retinopatią proliferacyjną [A]
- Doszkliskowe iniekcje anty-VEGF u chorych z obrzękiem plamki mogą poprawić widzenie [A]
- Leczenie kwasem acetylosalicylowym w celu kardioprotekcji nie jest przeciwwskazane u chorych z retinopatią i nie zwiększa ryzyka krwotoku do siatkówkowego [A]
- w cukrzycy typu 1, jeżeli w ciągu pierwszych dwóch lat nie stwierdza się zmian w siatkówce oka, badanie dna oczu może być oceniane co 2 lata;
- w cukrzycy typu 2 cukrzycy z dobrym wyrównaniem metabolicznym, przy braku zmian na dnie oka — co 3 lata;
- przy każdym pogorszeniu wzroku u chorego na cukrzycę — w trybie pilnym;
- u chorej w ciąży (uwaga: ciąża zwiększa ryzyko utraty wzroku!) — w trybie pilnym;
- zależnie od stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej — według zaleceń okulisty.

Neuropatia cukrzycowa

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- U chorych na cukrzycę typu 1 utrzymywanie optymalnej kontroli glikemii od momentu rozpoznania ma kluczowe znaczenie w prewencji pierwotnej i wtórnej polineuropatii cukrzycowej obwodowej oraz autonomicznej układu sercowo-naczyniowego [A]
- Diagnostyka neuropatii cukrzycowej, oprócz szczegółowego wywiadu, powinna obejmować ocenę funkcji włókien cienkich (czucie bólu i/lub temperatury) oraz włókien grubych (czucie wibracji). Każdy pacjent raz w roku powinien mieć badane czucie dotyku za pomocą monofilamentu 10 g. Ocena powinna być przeprowadzona po 5 latach u chorych na cukrzycę typu 1 oraz w momencie rozpoznania u chorych na cukrzycę typu 2 [B]
- Pregabalina, gabapentyna lub duloksetyna powinny być rozważane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego u chorych na cukrzycę [A]

Neuropatia cukrzycowa jest przyczyną silnych dolegliwości, znacząco pogarsza jakość życia chorych i jest uznany czynnikiem ryzyka rozwoju zespołu stopy cukrzycowej oraz nagłego zgonu. Najczęściej występują objawy przewlekłej neuropatii czuciowo-ruchowej lub autonomicznej. Inne postacie neuropatii są zdecydowanie rzadsze.

Powikłania związane z cukrzycą dotyczą prawie wszystkich struktur anatomicznych w układzie wzrokowym. Najczęściej występującą i najcięższą, bo zagrażającą utratą wzroku, jest retinopatia cukrzycowa i związany z nią cukrzycowy obrzęk plamki.

Częstotliwość badań okulistycznych:

1. Pierwsze badanie:
 - w cukrzycy typu 1 — w ciągu pierwszych 5 lat od momentu zachorowania;
 - w cukrzycy typu 2 — w momencie rozpoznania choroby lub krótko po jej zdiagnozowaniu.
2. Kolejne badania:

1. Objawy przewlekłej neuropatii czuciowo-ruchowej:
 - zaburzenia czucia, drętwienie, pieczenie, mrowienie, palenie, szarpanie, bóle samoistne, kurcze mięśniowe, głównie w okolicy stóp i podudzi, utrzymujące się od kilku miesięcy, zespół niespokojnych nóg;

- dolegliwości nasilają się, bądź pojawiają głównie w godzinach nocnych, wysiłek fizyczny nie wywołuje ani nie nasila dolegliwości;
 - osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub zniesienie odruchów ścięgnistych (kolanowy, skokowy), osłabienie lub zniesienie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury.
2. Metody diagnostyczne przewlekłej neuropatii czuciowo-ruchowej:
- badanie czucia dotyku (monofilament);
 - badanie czucia wibracji (neurotensjometr lub kalibrowany stroik 128 Hz);
 - badanie czucia bólu (sterylna igła);
 - ocena czucia temperatury (wskaźnik o dwóch zakończeniach-metalowym i plastikowym);
 - badania elektroneurofizjologiczne.
3. Objawy neuropatii autonomicznej:
- stała tachykardia;
 - hipotonia ortostatyczna (spadek ciśnienia skurczowego ≥ 20 mm Hg w pozycji stojącej);
 - nieme niedokrwienie mięśnia sercowego;
 - gastropareza, biegunki, zaparcia;
 - atonia pęcherza moczowego, pęcherz moczowy neurogeny, impotencja;
 - obfite pocenie w obrębie głowy i szyi przy posiłkach, brak wydzielania potu w obrębie skóry stóp;
 - zaburzenia akomodacji po zmroku.
- Leczenie:
1. Leczenie przyczynowe neuropatii cukrzycowej:
- uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy przy szczególnym zwróceniu uwagi na unikanie hipoglikemii;
 - kontrola ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia papierosów, picia alkoholu;
 - farmakoterapia: kwas α -liponowy, benfotiamina, ACEI.
2. Leczenie objawowe bólu neuropatycznego (pregabalina, duoleksyna, wenlafaksyna, gabapentyna, amitryptylina, tramadol, miejscowodziałające kapsaicyna, lidokaina i inne.

UWAGA:

Przy podejrzeniu neuropatii cukrzycowej zalecane jest skierowanie pacjenta do diabetologa lub neurologa w celu diagnostyki i ewentualnego rozpoczęcia terapii.

Zespół stopy cukrzycowej

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **Utrzymywanie optymalnej kontroli glikemii, lipidemii i ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko zespołu stopy cukrzycowej [A]**
- **Skuteczne leczenie zespołu stopy cukrzycowej jest możliwe jedynie w ramach wielodyscyplinarnych poradni [B]**
- **„Złotym standardem” odciążenia stopy jest opatrunk gipsowy (*total contact cast*) obejmujący stopę i podudzie [A]**
- **W leczeniu zespołu stopy cukrzycowej kluczowe zastosowanie mają opracowanie chirurgiczne rany, antybiotykoterapia w przypadku zakażenia oraz interwencje naczyniowe w stopie niedokrwiennej [A]**

Zespół stopy cukrzycowej (ZSC) to zakażenie i/lub owrzodzenie i/lub destrukcja tkanek głębokich stopy spowodowane uszkodzeniem nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy o różnym stopniu zaawansowania.

Dzieli się na: neuropatyczny, naczyniowy, mieszany.

Zapobieganie ZSC:

- codzienna ocena stóp przez pacjenta/opiekuna;
- oglądanie stóp przez lekarza podczas każdej wizyty;
- przynajmniej raz w roku — badanie w kierunku zaburzeń czucia i niedokrwienia w obrębie kończyn dolnych;
- edukacja chorego dotycząca czynników ryzyka oraz metod prewencji ZSC (w tym zdrowego stylu życia);
- higiena stóp;
- odpowiednie obuwie, wkładki, skarpety;
- zabiegi podiatryczne (np. usuwanie modzeli).

DIAGNOSTYKA ZSC

Diagnostyka obejmuje ocenę występowania polineuropatii, zaburzeń ukrwienia, deformacji i innych czynników ryzyka uszkodzenia stopy.

Przy podejrzeniu lub rozpoznaniu ZSC lekarz rodzinny powinien skierować pacjenta do podstawowych gabinetów stopy cukrzycowej przy poradniach diabetologicznych lub referencyjnych wielospecjalistycznych gabinetów stopy cukrzycowej w wojewódzkich lub uniwersyteckich ośrodkach diabetologicznych.

SYTUACJE SZCZEGÓLNE

Cukrzyca u dzieci i młodzieży

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Dzieci chore na cukrzycę typu 1 powinno się leczyć metodą intensywną insulinoterapii [A]
- Glikemię należy oznaczać na czczo i przed posiłkami, przed snem, przed, w trakcie i po wysiłku w sytuacji złego samopoczucia oraz według potrzeb 1–2 godziny po posiłku [B]
- U dzieci zalecana docelowa wartość $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ przy stabilnej glikemii i zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii [E]

Leczenie cukrzycy wieku rozwojowego powinno być prowadzone w specjalistycznych poradniach diabetologicznych dla dzieci i młodzieży. W niniejszym rozdziale przedstawiono różnice dotyczące zaleceń ogólnych związane ze specyfiką wieku rozwojowego.

Postacie cukrzycy w wieku rozwojowym:

1. Cukrzyca typu 1 o podłożu autoimmunologicznym — najczęstsza postać.
2. U otyłych dzieci może wystąpić nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub upośledzona tolerancja glukozy, a następnie cukrzyca typu 2 — dlatego u dzieci powyżej 10. roku życia (lub wcześniej, gdy okres dojrzewania już się rozpoczął), z BMI > 95. centyla, zaleca się wykonywanie testu OGTT co 2 lata.
3. Cukrzyca monogenowa — druga pod względem częstości postać cukrzycy.
4. Zaburzenia tolerancji glukozy lub cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy. Cukrzyca zwykle jest bezobjawowa. U dzieci powyżej 10. roku życia z mukowiscydozą należy co rok wykonywać OGTT (oznaczenie glikemii na czczo oraz w 30., 60., 90. i 120. minucie po spożyciu glukozy).

Cele leczenia cukrzycy:

1. Uzyskanie i utrzymanie prawidłowego, harmonijnego rozwoju psychoruchowego: wzrostu i masy ciała (wartości centylowe) oraz przebiegu okresu dojrzewania odpowiedniego do wieku i płci.
2. Prewencja ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy poprzez utrzymanie:
 - wartości $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, przy stabilnej glikemii i zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii;

- stężenia cholesterolu frakcji LDL < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l), HDL > 40 mg/dl (1,1 mmol/l), TG < 100 mg/dl (1,1 mmol/l);
 - wartości ciśnienia tętniczego < 90. centyla odpowiednio do wieku i płci oraz wzrostu (od 16. rz. < 130/85 mm Hg);
 - BMI < 85. centyla dla wieku i płci;
 - aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności ponad godzinę dziennie;
 - spoczynkowej aktywności dziennej mniej niż 2 godziny dziennie;
 - niepalenia tytoniu.
- Dodatkowo należy zwrócić uwagę na:
- występowanie „chwijnej cukrzycy”, zwłaszcza w okresie dojrzewania;
 - włączenie w proces leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży całej rodziny;
 - zachęcanie pacjentów do samodzielności i przejmowania odpowiedzialności za swoje leczenie w stopniu odpowiednim do ich wieku;
 - zapewnienie wsparcia psychologicznego dla pacjenta i jego rodziny oraz współpracy z pedagogiem szkolnym i wychowawcą;
 - umożliwienie prowadzenia samokontroli w placówkach oświatowych;
 - zachęcanie do udziału w obozach organizowanych dla dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę;
 - każdy przejaw dyskryminacji chorego z powodu cukrzycy.

Żywnienie dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę powinno odbywać się według podstawowych zasad zdrowego żywienia, takich samych jak ich rówieśników bez cukrzycy.

Choroby współistniejące z cukrzycą typu 1 to autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy i celiakia. Ich przebieg jest zwykle skąpo- lub bezobjawowy, na przykład wahania glikemii, zaburzenia dynamiki wzrostu.

Dziecko chore na cukrzycę w placówce oświatowej, wychowawczej:

1. Współpraca diabetologicznego zespołu leczącego z personelem pedagogicznym oraz rodziną zapobiega stygmatyzacji chorych na cukrzycę:
 - po rozpoznaniu cukrzycy należy przekazać personelowi pedagogicznemu pisemną informację o cukrzycy oraz sposobie udzielania pomocy w stanach zagrożenia życia i numery telefonów kontaktowych do rodziców, lekarza i pielęgniarki edukacyjnej;

- odpowiednie przygotowanie personelu pedagogicznego z zakresu zapewnienia bezpieczeństwa dziecku choremu na cukrzycę;
 - wymagane jest stałe zabezpieczenie placówki przez opiekunów w glukozę i glukagon.
2. Cukrzyca nie jest wskazaniem do indywidualnego toku nauczania i zwolnienia z jakichkolwiek zajęć (np. wychowanie fizyczne, zielona szkoła):
- podróż — do obowiązków chorego i jego opiekunów należy poinformowanie organizatora wyjazdu o chorobie, sposobie leczenia, spożywaniu posiłków, udzielania pomocy oraz podanie numerów telefonów kontaktowych do diabetologicznego zespołu terapeutycznego; w przypadku wyjazdu zagranicznego należy przygotować informację w języku angielskim. Trzeba zabezpieczyć na okres podróży i przechowywać w bagażu podręcznym: insulinę, glukagon, glukozę, glukometr z paskami testowymi, zapas sprzętu do pompy, wstrzykiwacze;
 - wybór zawodu — szczególną wagę należy przywiązywać do kształcenia młodzieży chorej na cukrzycę — powinna ona otrzymać możliwie najwyższe wykształcenie. Uzasadnienie ograniczeń zawodowych dla chorych na cukrzycę wynika z:
 - możliwości wystąpienia epizodu hipoglikemii i związanych z nim zaburzeń świadomości,
 - możliwości rozwoju późnych powikłań cukrzycy upośledzających zdolność do wykonywania danej pracy.
- Poza nielicznymi określonymi sytuacjami nie ma powodu, aby chorych na cukrzycę dotykały ograniczenia zawodowe:
- ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii zazwyczaj nie mogą oni wykonywać zawodu wymagającego szczególnej odpowiedzialności (piloci, kierujący pociągami, przewożący pasażerów itp., kierowcy TIR, pracownicy służb ratowniczych itp.),
 - z tego samego powodu chorzy nie mogą wykonywać prac wymagających bardzo ciężkiej pracy fizycznej (na wysokości, przy maszynach w ruchu, przy piecach, w wysokiej temperaturze, spalarniach, hutach, na torach kolejowych, w górnictwie itp.).

Szczepienia u chorych na cukrzycę

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Każde dziecko chore na cukrzycę powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych (PSO) [C]

- Zaleca się coroczne szczepienie dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych przeciwko grypie [C]
- Wszystkim chorym na cukrzycę zaleca się zaszczepienie przeciwko WZW typu B [C]

Każde dziecko chore na cukrzycę powinno być szczepione zgodnie z aktualnym programem szczepień ochronnych (PSO).

Dzieciom, młodzieży oraz osobom dorosłym nieobjętym dotąd szczepieniami obowiązkowymi zaleca się szczepienie przeciw WZW typu B; w sytuacji gdy u wcześniej zaszczepionych stwierdza się miano przeciwciał anty-HBs < 10 j.m./l zaleca się rewakcyzację 1–3 dawkami szczepionki. Jeżeli nie uzyska się ochronnego stężenia przeciwciał, po podaniu 3 dawek szczepionki (po 4–12 tygodniach od ostatniego szczepienia sprawdza się miano przeciwciał), odstępuje się od dalszych szczepień.

Osoby uprzednio nieszczepione w fazie zaawansowanej choroby nerek z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min oraz osoby dializowane podlegają obowiązkowemu szczepieniu przeciw WZW typu B. U osób tych dawki przypominające należy podawać jeśli stężenie przeciwciał anty-HBs jest poniżej poziomu ochronnego (10 j.m./l). Zaleca się badanie poziomu przeciwciał co 6–12 miesięcy.

Dzieciom (od ukończenia 6. miesiąca życia) i dorosłym zaleca się coroczne szczepienie przeciw grypie.

Dzieciom, młodzieży oraz osobom dorosłym nieobjętym dotąd szczepieniami obowiązkowymi zaleca się szczepienie przeciw pneumokokom szczepionką trzynastowalentną (PCV-13).

Dzieciom po 9. miesiącu życia, młodzieży oraz osobom dorosłym zaleca się szczepienie przeciw ospie wietrznej (szczepienie 2 dawkami w odstępie co najmniej 6 tygodni).

Antykoncepcja w cukrzycy

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Planowanie ciąży u kobiet chorych na cukrzycę zmniejsza występowanie zdarzeń niepożądanych u matki i dziecka [A]
- Antykoncepcja za pomocą metod barierowych lub hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być stosowana u kobiet chorych na cukrzycę jako element planowania ciąży [B]

Należy informować pacjentki, że cukrzyca *per se* nie stanowi przeciwwskazania do doustnej antykoncepcji hormonalnej. Pacjentki powinny być oceniane po kątem standardowych przeciwwskazań do antykoncepcji hormonalnej i powinny móc wybrać preferowaną przez siebie, skuteczną metodę antykoncepcyjną, mając świadomość ryzyka związanego z nieplanowaną ciążą:

- kobiety, które planują ciążę, powinny być informowane o fakcie, że ryzyko powikłań ciąży rośnie wraz z czasem trwania cukrzycy, obecnością powikłań narządowych cukrzycy oraz brakiem wyrównania metabolicznego;
- u pacjentek z cukrzycą trwającą ponad 20 lat lub powikłaniami neurowaskularnymi (nefropatia/retinopatia/neuropatia) zaleca się stosowanie wkładek wewnątrzmacicznych lub jednoskładnikowych preparatów gestagenowych;
- zaleca się stosowanie preparatów estrogenno-progestagenowych o zawartości etynyloestradiolu mniejszej niż 35 µg, które mają nieznaczny wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową. Preferowana składowa progestagenna to lewonorgestrel lub noretisteron;
- wkładka wewnątrzmaciczna z wstawką gestageną (IUDG, *intra uterine device*) jest metodą antykoncepcji szczególnie polecaną u otyłych kobiet po 35. roku życia, chorych na cukrzycę typu 2, a także w przypadku istnienia powikłań naczyniowych.

Cukrzyca u kobiet w ciąży

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- W Polsce obowiązuje zasada powszechnych badań przesiewowych w kierunku hiperglikemii w ciąży oraz podział i kryteria rozpoznania takiej hiperglikemii zgodne z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia [A]. Zalecane są badania przesiewowe w I i III trymestrze ciąży

- U wielu kobiet chorych na cukrzycę ciążową możliwe jest osiągnięcie zadowalającej kontroli glikemii za pomocą postępowania behawioralnego, a farmakoterapia insuliną powinna być wdrożona w przypadku braku osiągnięcia celów terapeutycznych [A]
- Ogólne zasady leczenia cukrzycy u kobiet w ciąży:
 - hiperglikemia w ciąży zwiększa ryzyko powikłań u ciężarnej i płodu, dlatego zarówno w cukrzycy przedciążowej, jak i hiperglikemii stwierdzonej po raz pierwszy w ciąży należy w trakcie terapii dążyć do optymalizacji kontroli glikemii [A]
 - samokontrola glikemii jest zalecana jako podstawowy sposób oceny kontroli metabolicznej we wszystkich typach cukrzycy wklajającej ciążę. Za docelowe uznaje się następujące wartości glikemii w samokontroli: na czczo i przed posiłkami: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l); maksymalna glikemia w 1. godzinie po rozpoczęciu posiłku: < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l); między godziną 2.00 a 4.00: > 70–90 mg/dl (> 3,9–5,0 mmol/l) [B]
 - oznaczanie HbA_{1c} jest narzędziem oceny kontroli glikemii głównie u kobiet chorych na cukrzycę przedciążową. Rekomendowane wartości wynoszą < 6,5% w I trymestrze, a w kolejnych trymestrach < 6,0% [B]
 - insulina jest jedynym lekiem hipoglikemizującym zalecanym w ciąży. Przy obecnym stanie wiedzy zastosowanie innych leków obniżających glikemię, doustnych lub agonistów receptora GLP-1 nie jest zalecane [A]

Wszystkie kobiety chore na cukrzycę w okresie planowania ciąży powinny być pod opieką diabetologa, leki doustne już w okresie planowania wymagają zmiany na insulinoterapię. Jedynie metformina jest dopuszczalna

Tabela 5. Kryteria rozpoznawania cukrzycy ciążowej na podstawie wyników z 75 g OGTT według International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) 2010 i Światowej Organizacji Zdrowia 2013

Czas wykonania oznaczenia	Stężenie glukozy w osoczu	
	mg/dl	mmol/l
Na czczo	92–125	5,1–6,9
60. minuta	≥ 180	≥ 10,0
120. minuta	153–199	8,5–11,0

OGTT — doustny test obciążenia glukozą

w okresie przedkoncepcyjnym w dawkach terapeutycznych w sytuacji, gdy zapewnia wyrównanie metaboliczne.

Wszystkie ciężarne powinny być diagnozowane w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy. Wstępne oznaczenie stężenia glukozy na czczo w celu diagnostyki w kierunku hiperglikemii ciąży powinno być zlecone podczas pierwszej wizyty u ginekologa.

U pacjentek z grupy ryzyka należy natychmiast, podczas pierwszej wizyty u ginekologa, zlecić wykonanie OGTT (75 g). Jeśli nie stwierdzi się nieprawidłowych wartości glikemii, test diagnostyczny należy powtórzyć między 24. a 28. tygodniem ciąży lub wcześniej gdy wystąpią niepokojące objawy. Cukrzyca ciążowa jest rozpoznawana, gdy spełniono przynajmniej jedno z kryteriów w przebiegu testu OGTT wymienionych w tabeli 5.

Opieka po porodzie:

1. Zaleca się karmienie piersią.
2. W przypadku cukrzycy ciążowej po upływie 6–12 tygodni od porodu należy wykonać OGTT (75 g); w razie nieprawidłowego wyniku kobietę należy skierować do poradni diabetologicznej. Przed kolejną planowaną ciążą należy wykonać OGTT (75 g).
3. Kobieta, która przebyła cukrzycę ciążową, znajduje się w grupie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, o czym powinna być poinformowana przez lekarza rodzinnego. Należy szczególnie zwrócić uwagę na korzyści płynące z utrzymania prawidłowej masy ciała i regularnej aktywności fizycznej oraz raz w roku wykonywać oznaczenie glikemii na czczo.
4. W cukrzycy typu 2 występującej przed ciążą lub ujawnionej w ciąży, po zakończeniu ciąży i laktacji należy przejść do leczenia doustnymi preparatami hipoglikemizującymi.

Zasady przygotowania chorego na cukrzycę do zabiegu operacyjnego

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- Planowy zabieg operacyjny u chorego należy odroczyc, gdy wartość HbA_{1c} przekracza 8,5% [C]
- U chorych leczonych przed zabiegiem operacyjnym insuliną nie wolno przerywać insulinoterapii, a u większości chorych z typem 2 cukrzycy leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwwglukemicznymi należy zastosować okresowe leczenie insuliną [B]
- Monitorowanie glikemii w okresie okołozabiegowym zmniejsza ryzyko powikłań i zgonu [B]

Zalecane wartości docelowe glikemii w okresie okołozabiegowym wynoszą 100–180 mg/dl [C]

Niezbędne badania laboratoryjne, które chory powinien wykonać przed zgłoszeniem się do szpitala:

- dobowy profil glikemii (7 oznaczeń w ciągu doby, w tym w godzinach 2.00–4.00 w nocy);
- HbA_{1c} ;
- morfologia krwi obwodowej;
- stężenie w surowicy krwi kreatyniny, elektrolitów (Na^+ , K^+), aktywność aminotransferaz (ALT [alanine transaminase], AST [aspartate transaminase]);
- INR (international normalized ratio), APTT (activated partial thromboplastin time);
- badanie ogólne moczu;
- ocena dna oka, jeżeli badania nie było dłużej niż 2 lata;
- EKG spoczynkowe;
- RTG klatki piersiowej.

UWAGA 1:

U chorych, u których występuje kilka czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, z dławicą piersiową, po przebyciu zawału serca, z niewydolnością serca, a także przy planowaniu rozległych zabiegów, należy pacjenta skierować do kardiologa w celu wykonania poszerzonej diagnostyki (próba wysiłkowa, UKG, 24-godzinny zapis EKG).

UWAGA 2:

Jedynie u chorych na cukrzycę leczonych metodą intensywnej insulinoterapii, z dobrym wyrównaniem metabolicznym, można planować zabieg operacyjny przeprowadzony w systemie „jednego dnia”. Również chorych na cukrzycę typu 2 dotychczas skutecznie leczonych dietą lub dietą i metforminą ($glikemia < 140 \text{ mg/dl}$ [$7,8 \text{ mmol/l}$; $HbA_{1c} \leq 6,5\%$]) można operować w tym systemie, ponieważ zastosowanie insulinoterapii w okresie okołoperacyjnym u tych osób nie jest konieczne. Pozostałych chorych na cukrzycę, niezależnie od typu schorzenia i dotychczasowego sposobu leczenia, w okresie okołoperacyjnym należy leczyć insuliną.

Postępowanie w okresie przed planowym zabiegiem operacyjnym:

1. Chorego na cukrzycę należy przyjąć do szpitala na 2–3 dni przed planowanym zabiegiem operacyjnym.
2. Należy przesunąć termin planowego zabiegu operacyjnego, jeśli to jest możliwe, gdy u pacjenta

stwierdza się niedostateczną kontrolę metaboliczną — utrzymująca się w profilu dobowym wartość glikemii > 250 mg/dl (13,9 mmol/l), $HbA_{1c} > 8,5\%$ i/lub obecność cukromoczu z towarzyszącą acetonurią.

3. Należy zaprzestać podawania doustnych leków przeciwhiperglikemicznych na 2 dni przed zabiegiem.
4. Należy zastosować insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć — dobową dawkę insuliny 0,3–0,7 j./kg mc.:
 - 50–60% dobowej dawki — insulina krótkodziałająca (szybkodziałająca), podawana 15–30 min przed głównymi posiłkami według schematu: 50–20–30% dobowej dawki insuliny krótkodziałającej (szybkodziałającej);
 - 40–50% dobowej dawki — insulina NPH, podawana w dwóch wstrzyknięciach — 7.00–8.00 (40%) i 22.00–23.00 (60%) lub analog długodziałający podawany w jednym wstrzyknięciu, najczęściej w godzinach wieczornych.
5. Jeżeli przygotowanie do zabiegu operacyjnego wymaga zastosowania ścisłej diety w dniu (dniach) poprzedzającym operację, zamiast posiłku, zaleca się zastosowanie dożylnego wlewu 10-procentowego roztworu glukozy z 12 j. preparatu krótkodziałającego insuliny i 10 mmol KCl.

UWAGA 3:

Okresowej insulinoterapii nie wymagają chorzy poddawani tak zwanemu małemu zabiegowi operacyjnemu (ekstrakcja zęba, nacięcie ropnia, mała amputacja wykonana ambulatoryjnie), ale tylko w sytuacji, gdy przygotowanie do zabiegu nie wymaga zmiany dotychczasowego sposobu odżywiania.

Cukrzyca u osób w podeszłym wieku

NAJWAŻNIEJSZE REKOMENDACJE

- **Rozpoczynając terapię cukrzycy u osób po 65. roku życia, należy indywidualnie ocenić cele terapeutyczne w zależności od stanu zdrowia chorego, zdolności poznawczych, warunków socjalno-bytowych [C]**
- **Jednym z głównych celów w terapii cukrzycy u osób powyżej 65. roku życia jest zapobieganie hipoglikemii poprzez indywidualizację celów terapeutycznych i unikanie leków, których stosowanie wiąże się z dużym ryzykiem hipoglikemii [B]**

- **U osób powyżej 65. roku życia bez istotnych powikłań cel terapeutyczny może być podobny jak w młodszej populacji osób dorosłych [C]**
- **W intensyfikacji leczenia należy uwzględnić wartości docelowe glikemii, ciśnienia tętniczego i lipidów, kierując się specyfiką grupy wiekowej i schorzeń współistniejących [B]**

Częstość cukrzycy w populacji powyżej 65. roku życia sięga 25–30%. Występowanie hiperglikemii może się objawiać znacznie bardziej skąpoobjawowo niż u młodszych chorych, co może powodować opóźnienie rozpoznania. U chorych na cukrzycę w zaawansowanym wieku czas przeżycia jest znacznie krótszy, dlatego ustalając sposób leczenia, powinno się pamiętać, że zapobieganie powikłaniom rozwijającym się po kilku lub kilkunastu latach jej trwania jest mniej istotne niż u osób młodszych.

Cele leczenia cukrzycy u osób w wieku > 65 . roku życia:

- nadrzędnym celem leczenia chorych na cukrzycę w starszym wieku jest dążenie do poprawy lub przynajmniej utrzymania dotychczasowej jakości życia. Kluczowe znaczenie ma unikanie hipoglikemii przy jednoczesnym zmniejszaniu objawów hiperglikemii;
- jeżeli u chorego na cukrzycę przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat, realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość $HbA_{1c} \leq 7\%$;
- w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą (> 20 lat) i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca lub udar mózgu) docelową wartością HbA_{1c} jest $\leq 8,0\%$;
- prowadzenie badań diagnostycznych w kierunku powikłań cukrzycy, zapobieganie ich progresji oraz zalecanie odpowiedniego leczenia;
- leczenie chorób współistniejących w celu zmniejszenia upośledzenia czynnościowego i poprawy jakości życia.

Wysiłek fizyczny — po wstępnym określeniu indywidualnego ryzyka i wydolności chorego należy zalecać wysiłek na świeżym powietrzu, charakteryzujący się wolnym początkiem i powolnym zakończeniem, unikaniem ćwiczeń napinających i wstrzymujących oddech, ze zwróceniem uwagi na ryzyko urazu, a zwłaszcza ryzyko rozwoju ZSC.

Zalecenia dietetyczne — zasadniczo brak specyficznych zaleceń związanych z wiekiem, modyfikacja diety

jest mało skuteczna ze względu na utrwalone nawyki żywieniowe.

Wskazane doustne leki hipoglikemizujące:

- metformina — należy uwzględnić choroby współistniejące zwiększające ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej i zachować ostrożność przy znacznym upośledzeniu wydolności nerek, czyli gdy $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;
- pochodne sulfonilomocznika — leczenie należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii;
- inhibitory DPP-IV, agoniści receptora GLP-1, inhibitor α -glukozydazy, agonista PPAR- γ , inhibitory SGLT-2 — nie ma specyficznych przeciwwskazań dla osób > 65 . roku życia. Nie należy stosować agonisty PPAR- γ u osób z (nawet niewielką) niewydolnością serca.

Insulinoterapia:

- nie ma specyficznych wskazań lub przeciwwskazań w zakresie insulinoterapii u osób w starszym wieku;
- nie należy zwlekać z rozpoczynaniem stosowania insuliny, jeżeli są wskazania;
- rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii;

- wiek > 65 . roku życia nie jest przeciwwskazaniem do stosowania intensywniej insulinoterapii;
- u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek insuliny krótkodziałającej przed głównymi posiłkami, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej).

Kiedy nie można przewidzieć objętości posiłku (np. utrata apetytu), wskazane może być podawanie szybkodziałającego analogu insuliny bezpośrednio po nim w dostosowanej do niego dawce.

Edukacja diabetologiczna powinna obejmować zarówno chorych, jak i ich opiekunów.

Leczenie hipotensyjne:

- wiek nie stanowi kryterium wyboru określonej klasy leków hipotensyjnych;
- korzyści wynikające ze stosowania leczenia hipotensyjnego u osób w wieku > 65 . roku życia są porównywalne do uzyskiwanych u osób młodszych.

Leczenie hipolipemizujące — pomimo braku obiektywnych danych należy uznać, że korzyści leczenia hipolipemizującego, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, obserwowane u osób młodszych dotyczą również osób w wieku > 65 . roku życia.

Aneks 1. Podział insuliny ze względu na czas działania					
Rodzaj insuliny	Skład	Nazwa handlowa	Początek działania	Szczyt działania	Czas działania/ zakres
Analogi szybko działające	Lizpro	Humalog	Po 15 min	30–70 min	2–5 godz.
	Lizpro	Liprolog	Po 15 min	30–70 min	2–5 godz.
	Lispro	Insulin LisproSanofi	Po 15 min	30–70 min	2–5 godz.
	Glulisina	Apidra	Po 10–20 min	60 min	3–4 godz.
	Aspart	Novorapid	Po 10–20 min	60–180 min	3–5 godz.
	Aspart	Fiasp	Po 5–10 min	30–90 min	3–5 godz.
Dwufazowe mieszanki analogowe	Aspart + Aspart protaminowa	Novo Mix 30* Novo Mix 50*	Po 10–20 min	1–2 godz./ 4–8 godz.	Od 10 godz. do 16 godz.
	Lispro + Lispro protaminowa	Humalog Mix 25* Humalog Mix 50*	Po 15 min	1–2 godz.	Do 15 godz.
Analogi długodziałające	Detemir	Levemir	1,5–2 godz.	Do 14 godz.	Do 24 godz.
	Degludec U100 Degludec U200	Tresiba	~2 godz.	Bezszczytowa, stan równowagi jest osiągnięty pod 2–3 dniami	Przekracza 42 godz.
	Glargina U100	Lantus	1,5–2 godz.	Bezszczytowa	Do 24 godz.
	Glargina U100	Abasaglar	1,5–2 godz.	Bezszczytowa	Do 24 godz.
	Glargina U300	Toujeo	1 godz.	Bezszczytowa	Do 36 godz.
Insulina krótkodziałająca	Regular/neutralna	Humulin R	30–45 min	1–4 godz.	6–8 godz.
	Regular/neutralna	Actrapid	30–45 min	1,5–3,5 godz.	7–8 godz.
	Regular/neutralna	Gensulin R	30–45 min	1–3 godz.	6–8 godz.
	Regular/neutralna	Polhumin R	30–45 min	1–3 godz.	8 godz.
	Regular/neutralna	Insuman Rapid	30–45 min	1–4 godz.	7–9 godz.
Mieszanki insuliny ludzkich	Regular + NPH/izofanowa	Humulin M3/M4/M5*	30–45 min	2–8 godz.	Do 24 godz.
	Regular + NPH/izofanowa	Mixtard 30/40/50*	30–45 min	2–8 godz.	Do 24 godz.
	Regular + NPH/izofanowa	Gensulin M30/M40/M50*	30–45 min	2–8 godz.	Do 24 godz.
	Regular + NPH/izofanowa	Polhumin Mix 2/Mix 3/ /Mix 4/Mix 5*	30–45 min	2–8 godz.	Do 24 godz.
	Regular + NPH/izofanowa	Insuman 25*	30–45 min	2–4 godz.	12–19 godz.
Insulina ludzka o przedłużonym działaniu	NPH/izofanowa	Humulin N	0,5–1,5 godz.	3–12 godz.	18–22 godz.
	NPH/izofanowa	Insulatard	0,5–1,5 godz.	4–12 godz.	18–22 godz.
	NPH/izofanowa	Gensulin N	0,5–1,5 godz.	3–12 godz.	18–22 godz.
	NPH/izofanowa	Polhumin N	1,5 godz.	4–12 godz.	18–22 godz.
	NPH/izofanowa	Insuman Basal	1 godz.	3–12 godz.	18–20 godz.

*Liczba wskazuje odsetek komponenty szybko/krótkodziałającej w mieszance

Spuścizna badania ASCOT — obserwacja odległa ASCOT-Legacy

ASCOT trial heritage — ASCOT-Legacy long-term follow-up observation

Anna Szyndler

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Badanie ASCOT było przełomowym badaniem, w którym połączenie nowych leków hipotensyjnych skuteczniej niż terapia lekami starszej generacji chroniło pacjentów przed występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych. Wyniki dużych badań klinicznych, choć zmieniają codzienną praktykę lekarską, jednak nie przynoszą jednoznacznych danych dotyczących odległych korzyści ze stosowania określonych schematów postępowania. Takie zagadnienie podjęto w badaniu ASCOT-Legacy, w którym autorzy zadali sobie pytanie, czy wybór schematu terapeutycznego na początkowym etapie leczenia ma znaczenie dla rokowania odległego oraz czy w wieloletniej obserwacji utrzyma się przewaga korzystnego działania schematu amlodypina/peryndopryl w postaci zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów. Analiza śmiertelności pacjentów uczestniczących w pierwotnym badaniu ASCOT po średnio 16 latach obserwacji wykazała 29-procentową redukcję liczby zgonów z powodu udarów w grupie leczonej nowymi lekami hipotensyjnymi, natomiast wśród pacjentów niezakwalifikowanych do ramienia LLA — zmniejszenie liczby zgonów z przy-

czyn sercowo-naczyniowych o 21% oraz obniżenie o 24% śmiertelności z powodu choroby wieńcowej.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 112–115

Słowa kluczowe: badanie ASCOT, terapia złożona, śmiertelność sercowo-naczyniowa

ABSTRACT

The ASCOT trial was a breakthrough observation where the newer hypotensive drugs proved superior to the older generation drugs in reducing cardiovascular complications. Large clinical trials results, despite their influence on everyday practice, do not answer the question on long term benefits of a certain therapeutic approach. This question was raised in ASCOT-Legacy trial where the authors searched the answer if the initially started therapy influences the long term prognosis and if discovered amlodipine/perindopril combination advantage will persist for the long time and result in reducing patients' mortality. The mortality analysis in ASCOT-Legacy trial patients, after on average of 16 years of observation, indicated to 29% reduction in number of stroke deaths in newer

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
e-mail: anna@gumed.edu.pl

drugs group. At the same time the patients not included in the LLA arm benefited with 21% reduction in cardiovascular deaths and 24% reduction in coronary disease mortality.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 112–115

Key words: ASCOT trial, combination therapy, cardio-vascular mortality

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*)/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2018 roku dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym [1] podkreśla się konieczność poprawy skuteczności leczenia nie tylko krótkoterminowo, lecz również w obserwacji odległej, a co za tym idzie — długotrwałego obniżenia ryzyka śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej. Temu celowi mają służyć opracowane nowe schematy rozpoczynania i intensyfikacji terapii hipotensyjnej, w których podkreśla się konieczność stosowania leczenia złożonego o udowodnionej skuteczności od momentu rozpoczynania leczenia.

Publikowane wytyczne z reguły są oparte na badaniach klinicznych o czasie obserwacji nie dłuższym niż 5 lat. Dane z dłuższych obserwacji, w ramach których jest porównywana skuteczność dwóch aktywnych ramion badania, są bardzo ograniczone [2]. Dlatego też wnioski na temat odległych korzyści ze stosowania poszczególnych schematów terapeutycznych wynikają w większym stopniu z założeń o przedłużonych korzyściach niż z dowodów na ich istnienie.

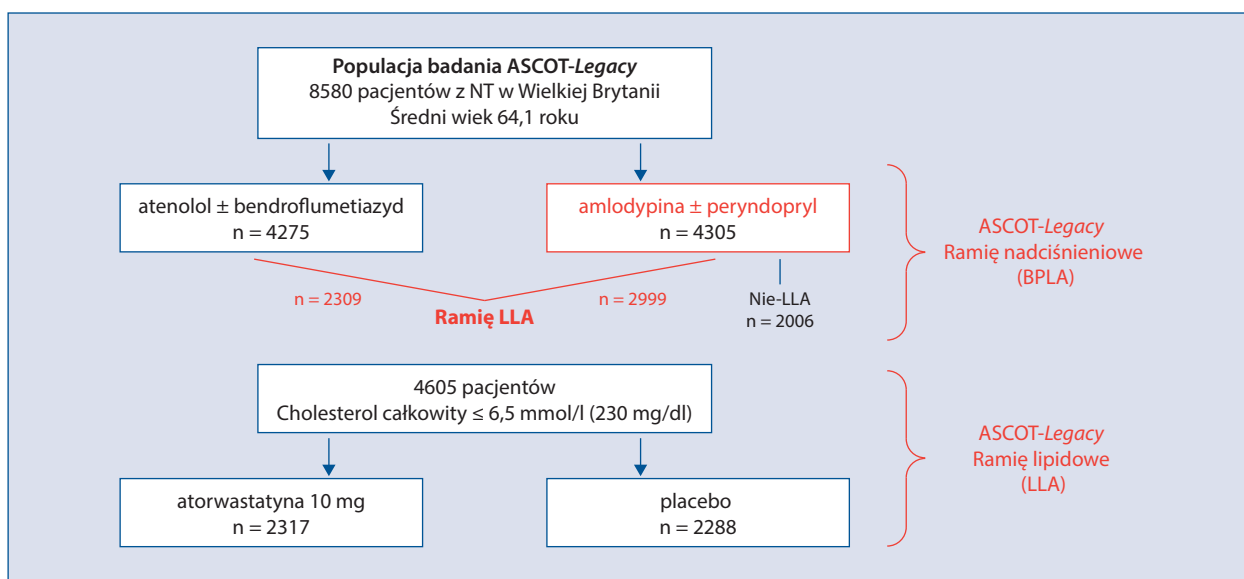
Jednym z badań o przedłużonej obserwacji, poza okres aktywnego leczenia, jest badanie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)-*Legacy* [3] stanowiące kontynuację badania ASCOT [4]. Badanie ASCOT

zaplanowano w celu porównania dwóch schematów terapii hipotensyjnej (amlodypina + w razie potrzeby peryndopryl *v.* atenolol + w razie potrzeby diuretyk tiazydowy) (ramię BPLA [*Blood Pressure Lowering Arm*]) oraz atorwastatyny z placebo wśród pacjentów ze stężeniem cholesterolu poniżej 250 mg/dl nieprzyjmujących w tamtym okresie statyny ani fibratu (ramię LLA [*Lipid Lowering Arm*])). Do badania ASCOT zakwalifikowano osoby obciążone zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (> 3 czynniki ryzyka), w ramach prewencji pierwotnej. Część badania obejmującego ramię lipidowe (LLA) zakończono przedwcześnie w 2002 roku z powodu znacznie mniejszej częstości występowania zawałów serca i zgonów z powodu choroby wieńcowej w grupie leczonej atorwastatyną. W badaniu ASCOT [4], zakończonym ostatecznie w 2005 roku, wykazano mniejszą liczbę udarów mózgu, zdarzeń i procedur sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny, a także rzadszy rozwój cukrzycy *de novo* w grupie osób leczonych zgodnie ze schematem opartym na amlodypinie w porównaniu z grupą przyjmującą atenolol, mimo nieistotnej różnicy w zakresie wartości ciśnienia tętniczego uzyskanej między grupami badanymi. Postulowanymi mechanizmami odpowiedzialnymi za większą skuteczność schematu amlodypina ± peryndopryl jest znaczniejsze obniżenie ciśnienia centralnego [5]

oraz zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego w tej grupie pacjentów [6, 7].

Spadkobiercą badania ASCOT jest badanie ASCOT-*Legacy*, w którym obserwowano wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu ASCOT na terenie Wielkiej Brytanii, około 16 lat od rozpoczęcia badania, średnio 10 lat od zakończenia aktywnej jego fazy. W 2015 roku na podstawie oficjalnego rejestru przyczyn zgonów oceniono przeżycie pacjentów pierwotnie obserwowanych w badaniu ASCOT (ryc. 1).

Autorzy obserwacji ASCOT-*Legacy* postawili sobie pytanie o to, czy wybór schematu terapeutycznego na początkowym etapie leczenia ma istotne znaczenie dla rokowania odległego oraz czy w wieloletniej obserwacji utrzyma się przewaga korzystnego działania schematu opartego na amlodypinie w postaci zmniejszenia śmiertelności. Po zakończeniu obserwacji w ramieniu nadciśnieniowym w ciągu kolejnych 10 lat u pacjentów, którzy w głównym badaniu ASCOT byli poddani terapii skojarzonej amlodypiną ± peryndoprylem, zaobserwowano o 29% mniej zgonów z powodu udaru. Co więcej, analiza śmiertelności pacjentów, którzy nie byli zakwalifikowani do grupy LLA (tj. obciążeni większą liczbą czynników ryzyka oraz obciążeni chorobami układu sercowo-naczyniowego), ujawniła 21-procentowe zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczy-



Rycina 1. Schemat badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)-Legacy (opracowano na podstawie [3]); NT — nadciśnienie tętnicze; LLA — *Lipid Lowering Arm*; BPLA — *Blood Pressure Lowering Arm*

niowych oraz zmniejszenie o 24% liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej. Warto podkreślić, że niezależnie od przynależności pacjenta do ramienia LLA (przyjmujących i nieprzyjmujących statyny) u pacjentów leczonych amlodypiną ± peryndoprylem częstość występowania zgonów była podobna, co może świadczyć o skuteczności schematu amlodipina ± peryndopryl w zapobieganiu zgonom sercowo-naczyniowym niezależnie od wyjściowego ryzyka pacjentów.

Na podstawie przedstawionych analiz można stwierdzić, że stosowanie terapii hipotensyjnej opartej na amlodypinie w połączeniu z peryndoprylem w początkowym okresie leczenia wiązało się z mniejszą częstością zgonów z powodu udaru mózgu w czasie 16-letniej obserwacji. Co więcej, korzyści z tak zaplanowanej terapii w zakresie śmiertelności sercowo-naczyniowej i spowodowanej chorobą wieńcową były szczególnie widoczne w grupie chorych obciążonych wyższym wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym

(*non-LLA*). Różnic utrzymujących się w obserwacji długoterminowej między badanymi schematami terapeutycznymi nie można przypisywać różnicy ciśnienia tętniczego w obu grupach osiągniętej w czasie aktywnej fazy badania i w obserwacji długoterminowej. W ASCOT-Legacy różnica ciśnienia tętniczego między obiema grupami wynosiła niewiele ponad 1 mm Hg i nie może być odpowiedzialna za utrzymującą się istotną różnicę śmiertelności z powodu udarów mózgu.

Wyniki przedłużonej, blisko 16-letniej, obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu ASCOT wskazują na znaczenie wyboru początkowej terapii w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Niezależnie od postępowania po zakończeniu aktywnej fazy badania wśród pacjentów przyjmujących początkowo amlodypinę w połączeniu z peryndoprylem wykazano istotne korzyści kliniczne w porównaniu z osobami poddanymi leczeniu według schematu opartego na beta-adrenolityku z diuretykiem tiazydowym,

szczególnie w zakresie zapobiegania udarom mózgu.

Warto więc podkreślić znaczenie tej spuścizny (tj. ang. 'legacy') badań ASCOT i ASCOT-Legacy wskazującej, że nie bez znaczenia jest zarówno wybór pierwszego schematu terapeutycznego w celu odległego obniżenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego u pacjenta, jak i wytrwałość w jego stosowaniu.

KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier Polska sp. z o.o.

PIŚMIENNICTWO

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members, 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, indexed in Pubmed: 30165516.
2. Kostis WJ, Thijs L, Richart T, et al. Persistence of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of blood pressure-lowering medications. *Hypertension*. 2010; 56(6): 1060–1068, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160291, indexed in Pubmed: 20975031.
3. 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, indexed in Pubmed: 30158072.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489): 895–906, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1, indexed in Pubmed: 16154016.
 5. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113(9): 1213–1225, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496, indexed in Pubmed: 16476843.
 6. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010; 9(5): 469–480, doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1, indexed in Pubmed: 20227347.
 7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; 375(9718): 895–905, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X, indexed in Pubmed: 20226988.

Komentarz

The commentary

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Żyjemy w świecie medycyny opartej na dowodach naukowych (EBV, *evidence-based medicine*). Ogromny postęp w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego dokonał się w dużej mierze właśnie dzięki randomizowanym badaniom klinicznym. Najważniejsze z nich (tzw. *landmark trials*) zrewolucjonizowały zarówno zalecenia, jak i codzienną praktykę kliniczną. Do takich momentów przełomowych w historii kardiologii z pewnością należy opublikowanie wyników badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), w którym udokumentowano: 1) przewagę nowoczesnej terapii hipotensyjnej (amlodypina/peryndopryl *v.* beta-adrenolityk/diuretyk) w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych; 2) konieczność leczenia statynami większości chorych z nadciśnieniem tętniczym; 3) korzyści wynikające z jednoczesowego stosowania nowoczesnego złożonego leczenia hipotensyjnego i statyn. Należy w tym miejscu zauważyć, że ta-

kich dowodów nie mamy dla połączenia sartanów z antagonistami wapnia.

Potwierdzenie przewagi danego sposobu terapii w randomizowanym badaniu klinicznym, mimo przekonujących hipotez i wcześniejszych danych dotyczących mniejszych grup chorych, nie jest rzeczą oczywistą. Większość badań klinicznych przynosi wyniki „neutralne”, a nierzadko są to badania „negatywne” odsyłające dany sposób terapii do historii medycyny. Natomiast ASCOT było przykładem badania, którego jednoznacznych wyników nigdy nie kwestionowano i bardzo szybko wpłynęły na kształt zaleceń dotyczących leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego.

Jednym z potencjalnych zarzutów wobec randomizowanych badań klinicznych jest ich stosunkowo krótki okres trwania (zwykle 3–5 lat) w porównaniu z kontynuowaniem leczenia w praktyce klinicznej przez okres znacznie dłuższy, obejmujący nieraz kilka-

dziesiąt lat. Należy jednak pamiętać, że udokumentowane utrzymywanie się korzystnych efektów pierwotnie zastosowanej terapii w okresie po zakończeniu badania jest niezwykle trudne. Chorzy w tym okresie nie pozostają już pod stałą opieką ośrodków badawczych, a ich leczenie jest zmieniane zgodnie z nowymi standardami. Po zakończeniu okresu randomizacji obie grupy chorych są leczone *de facto* w ten sam sposób, a w pełni wiarygodnymi pozostają jedynie dane dotyczące śmiertelności.

Badanie ASCOT-Legacy, omówione szczegółowo przez Panią doktor Szyndler, jest pierwszą tak długą obserwacją chorych, w której udokumentowano wieloletnią skuteczność nowoczesnego leczenia hipotensyjnego. Wybór wyjściowego sposobu terapii hipotensyjnej wpływał na ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane 10 lat po zakończeniu randomizowanej fazy badania. W szczególności leczenie amlodypiną/perindoprylem wiązało się z niższym ryzykiem zgonu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
e-mail: knark@gumed.edu.pl

z powodu udaru mózgu, który jest najbardziej dewastującym powikłaniem nadciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że chory włączeni do badania ASCOT bardzo dobrze odzwierciedlają rzeczywistą populację pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (także w Polsce) pod względem poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Autorzy badania ASCOT-Legacy podkreślają, że za utrzymywanie się korzystnego, niezależnego od obniżenia ciśnienia tętniczego, efektu terapii amlodypiną/peryndoprylem może być odpowie-

dzialnych wiele mechanizmów, między innymi lepsza stabilizacja blaszki miażdżycowej, korzystniejsze efekty metaboliczne, większe obniżenie centralnego ciśnienia tętniczego oraz większa redukcja zmienności ciśnienia tętniczego. Należy podkreślić, że trwają dalsze analizy (m.in. badania genetyczne), które, być może, ułatwią w przyszłości — zgodnie z koncepcją medycyny precyzyjnej — dalszą indywidualizację leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Autorzy najnowszych zaleceń europejskich, przedstawionych po

raz pierwszy w czerwcu 2018 roku, bardzo mocno preferują połączenie leków hamujących układ renina–angiotensyna i antagonistów wapnia, rekomendując (pierwsza klasa rekomendacji) stosowanie leków skojarzonych. Wyniki badania ASCOT-Legacy, opublikowane kilka miesięcy po przedstawieniu tych zaleceń wzmacniają, bez wątpienia, pozycję preparatu złożonego amlodypina/perindopryl jako optymalnego sposobu rozpoczynania i kontynuowania leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wiek naczyń — u kogo i jak go oceniać? Czy możemy „odmłodzić” naczynia naszych pacjentów?

Vascular age — in whom and how to evaluate it? Can we “rejuvenate” the vessels of our patients?

Agata Tymińska, Agnieszka Kapłon-Cieślicka

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Kluczową rolę w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) odgrywa ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Pozwala ona wyodrębnić pacjentów zagrożonych wystąpieniem CVD i zaplanować odpowiednie działania w celu ograniczenia lub eliminacji czynników ryzyka. Karta SCORE jest praktycznym narzędziem umożliwiającym oszacowanie 10-letniego ryzyka zgonu z powodu CVD. U młodych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, ryzyko bezwzględne wyliczone na podstawie karty SCORE może być jednak niskie mimo istotnie podwyższonego ryzyka względnego. W tej grupie chorych ocena tak zwanego wieku ryzyka sercowo-naczyniowego (inaczej: wieku serca, wieku naczyń) może być przydatna w identyfikacji osób, u których należy wdrożyć intensywne działania prewencyjne. Jednocześnie zastosowanie pojęcia „wiek ryzyka” ułatwia komunikację z pacjentem poprzez obrazowe przedstawienie mu oczekiwanego skrócenia długości życia w przypadku niepodjęcia działań prewencyjnych. Działania te powinny się koncentrować na ograniczeniu istniejących czynników ryzyka, co u części pacjentów będzie wymagać zastosowania farmakoterapii. Lekami o udowodnionej skuteczności w obniżaniu ryzyka CVD, także w ramach prewencji pierwotnej, są statyny.

Istotnie obniżają one stężenie lipoprotein o małej gęstości, które mają kluczowe znaczenie dla rozwoju miażdżycy. Jednocześnie leki te wykazują pozalipidowe działania plejotropowe, dzięki czemu mogą zahamować lub nawet częściowo odwrócić niekorzystne zmiany w obrębie ściany naczyń i doprowadzić do obniżenia wieku ryzyka sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: choroby układu sercowo-naczyniowego, wiek ryzyka sercowo-naczyniowego, miażdżycy, prewencja pierwotna, statyna, atorwastatyna

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 118–129

ABSTRACT

Total cardiovascular risk assessment plays a key role in the prevention of cardiovascular disease (CVD). It facilitates identification of patients with increased CVD risk and allows to plan appropriate actions to reduce or eliminate risk factors. The SCORE chart is a practical tool for estimation of individual 10-year risk of fatal CVD. However, in young patients with risk factors, the absolute risk calculated with the SCORE chart may be low despite significantly elevated relative risk. In this group of patients, assessment of cardiovascular risk age (heart age, vascular age) may be useful for identification of individuals in whom intensive preventive measures should be implemented.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com

These measures should focus on reducing existing risk factors, which in some patients might require the use of pharmacotherapy. Statins were proven to be effective in CVD risk reduction, including primary prevention. Statins significantly lower concentrations of low-density lipoproteins, which are crucial for the development of atherosclerosis. Moreover, beyond their cholesterol-lowering properties, statins exert pleiotropic ef-

fects, leading to inhibition or even partial reversal of unfavorable changes within the vessel wall, and to a reduction of cardiovascular risk age.

Key words: cardiovascular diseases, cardiovascular risk age, atherosclerosis, primary prevention, statin, atorvastatin

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 118–129

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) pozostają główną przyczyną zgonów na świecie [1, 2]. Nadrzędnym celem prewencji CVD jest zmniejszenie chorobowości i śmiertelności poprzez działania na poziomie populacyjnym lub ukierunkowanym na jednostkę promujące zdrowy styl życia, wczesną identyfikację pacjentów zagrożonych wystąpieniem CVD oraz ograniczenie czynników ryzyka [1]. Podkreśla się, że wczesne zmiany miażdżycowe w układzie tętniczym powstają już w dzieciństwie, a nawet w życiu płodowym [3]. Przewidywanie wystąpienia w przyszłości CVD u wyjściowo zdrowych osób pozostaje wyzwaniem we współczesnej medycynie. Wiek metrykalny jest niekwestionowanym, niepoddającym się modyfikacji czynnikiem ryzyka CVD [1]. Coraz więcej danych wskazuje jednak na to, że wiek biologiczny może być pod tym względem ważniejszy niż kalendarzowy. W 2012 roku w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji CVD po raz pierwszy wprowadzono pojęcie „**wiek ryzyka sercowo-naczyniowego**” (inaczej: **wiek ryzyka, wiek serca, wiek naczyń** [*vascular age*]) [2]. W najnowszym dokumencie ESC, opublikowanym w 2016 roku, utrzymano zalecenie dotyczące przeprowadzania oceny wieku ryzyka zwłaszcza u osób młodych [1].

OCENA RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC zaleca się, aby porady obejmujące modyfikację czynników ryzyka u osób bez jawnej CVD opierały się na ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. Dostępnych jest kilka skal oceny bezwzględnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Najczęściej stosowane skale to *Framingham Risk*

Score w Stanach Zjednoczonych i *SCORE* (*Systematic COronary Risk Evaluation*) w Europie [4, 5]. Skale te są przeznaczone do stosowania w ramach prewencji pierwotnej, czyli u chorych bez wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych. **Skala SCORE** uwzględnia pięć podstawowych czynników ryzyka (wiek, płeć, palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego i skurczowe ciśnienie tętnicze) oraz umożliwia oszacowanie 10-letniego ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem [4]. Skala ta może być kalibrowana na podstawie danych dotyczących śmiertelności z powodu CVD w określonym czasie w danej populacji. Istnieją karty ryzyka SCORE skalibrowane oddzielnie dla krajów europejskich o niskim i oddzielnie dla krajów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym (Polska należy do tej drugiej grupy). Ponadto dostępna jest wersja skali dostosowana do populacji polskiej (Pol-SCORE 2015) [6]. Na stronie www.heartscore.org możliwe jest korzystanie z elektronicznej karty SCORE prezentującej wyniki w sposób przejrzysty i zrozumiały dla pacjenta, także w języku polskim.

Skala ryzyka SCORE umożliwia przypisanie danej osoby do grupy niskiego (< 1%), umiarkowanego (≥ 1% i < 5%), wysokiego (≥ 5% i < 10%) oraz bardzo wysokiego (≥ 10%) ryzyka zgonu z powodu CVD w ciągu najbliższych 10 lat. Pozwala to na identyfikację tych pacjentów, u których należy wdrożyć intensywniejsze postępowanie w zakresie modyfikacji czynników ryzyka (w tym u części farmakoterapię) w celu zmniejszenia zagrożenia zgonem sercowo-naczyniowym [7]. Problemem pozostaje jednak ocena ryzyka u obciążonych czynnikami ryzyka młodych pacjentów, u których stopień zagrożenia zgonem z powodu CVD w ciągu najbliższych 10 lat jest niski (SCORE < 1%) z uwagi na wiek (jako że większość zdarzeń sercowo-naczyniowych występuje w później-

szym okresie życia), mimo że ich ryzyko względne może być istotnie zwiększone i osoby te mogą wymagać intensywnych działań prewencyjnych. U tych pacjentów można:

- przeprowadzić **ocenę ryzyka względnego** (korzystając z karty ryzyka względnego [1] pokazującej, ile razy ryzyko osoby obciążonej czynnikami ryzyka jest wyższe niż ryzyko osoby w tym samym wieku i tej samej płci, ale bez czynników ryzyka);
- **oszacować wiek ryzyka sercowo-naczyniowego (wiek serca, wiek naczyń)**: wiek ryzyka danej osoby obciążonej czynnikami ryzyka odpowiada wiekowi metrykalnemu osoby tej samej płci, ale bez czynników ryzyka lub z idealnie kontrolowanymi czynnikami ryzyka. Oszacowania wieku serca można dokonać orientacyjnie za pomocą „zwykłej” karty ryzyka SCORE (jak w przypadku klinicznym opisanym na końcu artykułu) albo — precyzyjniej — z zastosowaniem przeznaczonych do tego tabel (oddzielnych dla kobiet i mężczyzn, patrz tab. 1) [1].

Obie powyższe metody umożliwiają identyfikację tych osób, które mimo niskiego lub umiarkowanego 10-letniego ryzyka bezwzględnego ocenionego za pomocą „zwykłej” skali SCORE zagrożone są, przy braku odpowiednich działań prewencyjnych, wystąpieniem CVD w późniejszym okresie życia. O ile ocena ryzyka względnego możliwa jest dla osób w każdym wieku (także poniżej 40. rż.), to karty wieku serca są przeznaczone (podobnie jak „zwykłe” karty SCORE) dla osób w wieku 40–65 lat. Niezaprzeczalnym atutem oceny wieku naczyń jest jednak możliwość obrazowego i przemawiającego do wyobraźni przedstawienia pacjentowi aktualnego poziomu jego ryzyka sercowo-naczyniowego i związanego z nim prawdopodobnego skrócenia długości życia. Porównanie pacjenta 50-letniego z 60- czy 70-latkami może zadziałać bardziej motywująco niż opisanie jego 10-letniego ryzyka zgonu z powodu CVD jako kilku- czy kilkunastoprocentowego. W porównaniu ze „zwykłą” kartą SCORE inną zaletą karty wieku serca jest możliwość jej stosowania w każdej populacji bez konieczności dokonywania kalibracji [1].

WPŁYW PROCESU STARZENIA NA STRUKTURĘ I FUNKCJĘ NACZYŃ

Patogenetycznym podłożem CVD jest miażdżycą będąca przewlekłym procesem zapalno-immunologiczno-degeneracyjnym zajmującym tętnice małego i średniego kalibru. Jej rozwój cechuje się bardzo zróżnicowaną etio-

patogenezą i dynamiką. Postępujący wiek, niezależnie od innych czynników ryzyka, prowadzi do biochemicznych, histologicznych i strukturalnych zmian w obrębie naczyń, co sprzyja procesom prozapalnym oraz progresji i destabilizacji blaszek miażdżycowych [3, 8]. Zmiany zachodzące w obrębie naczynia wraz z procesem starzenia przedstawiono na rycinie 1.

Wraz z wiekiem człowieka dochodzi u niego do degeneracyjnych zmian elementów sprężystych i mięśni gładkich, inwersji stosunku elastyna–kolagen oraz nadmiernej sztywności tętnic [9, 10]. Sztywność tętnic skutkuje wzrostem prędkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) i jej amplitudy. W rezultacie odbita od tętniczek oporowych, cofająca się fala tętna szybciej dociera do serca (jeszcze w okresie skurczu), zwiększając obciążenie następcze lewej komory i skurczowe ciśnienie tętnicze. Brak fizjologicznego powrotu fali tętna w fazie rozkurczu powoduje spadek ciśnienia rozkurczowego i przepływu wieńcowego oraz wzrost skurczowo-rozkurczowej amplitudy ciśnienia tętniczego — ciśnienia tętna. W wyniku wzrostu obciążenia następczego dochodzi do przerostu mięśnia sercowego i dalszego spadku przepływu wieńcowego. Sztywność naczyń jest czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego (a zwłaszcza izolowanego nadciśnienia skurczowego charakterystycznego dla osób w podeszłym wieku), choroby wieńcowej, przerostu mięśnia lewej komory i niewydolności serca, natomiast wartość PWV, jako „złoty standard” oceny sztywności tętnic, może wpływać na zmianę rokowania sercowo-naczyniowego [10–12].

Tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) powstaje w warunkach fizjologicznych dzięki śródbłonkowej syntezie NO pod wpływem mediatorów neurohormonalnych, takich jak acetylocholina (ACh). Rola NO polega przede wszystkim na oddziaływaniu na mięśnie gładkie naczyń, a tym samym spełnianiu funkcji wazodylatacyjnej i przeciwzakrzepowej. Wraz z wiekiem człowieka dochodzi u niego do zmniejszania się biodostępności NO i jego zwiększonej biodegradacji [13]. Wyniki badań doświadczalnych wykazały, że starszy wiek i inne klasyczne czynniki ryzyka są niezależnymi predyktorami wazokonstrykcyjnej odpowiedzi tętnic wieńcowych na infuzję ACh (ACh wykazuje bezpośrednie działanie naczynioskurczowe oraz — przeważające w warunkach fizjologicznych — pośrednie działanie wazodylatacyjne związane ze zwiększeniem syntezy NO przez śródbłonek) [14]. Zaburzenia syntezy i aktywności NO zapoczątkowują proces tworzenia blaszki miażdżycowej. Równocześnie

Tabela 1A. Tabela służąca do oszacowania wieku ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet. Liczby w tabeli oznaczają wiek ryzyka (opracowano na podstawie [1], zmodyfikowane)

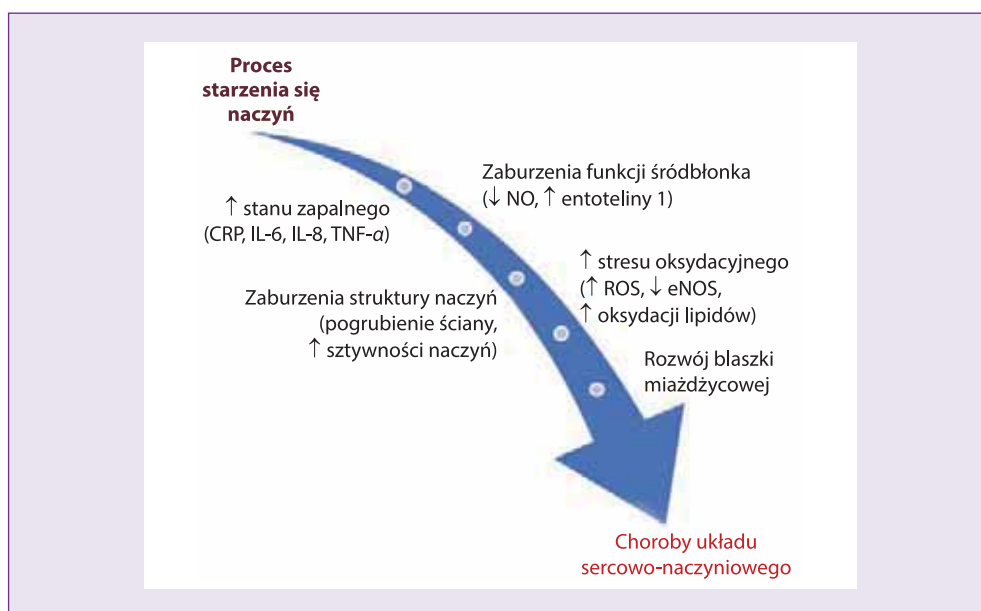
KOBIECY														
		Niepalące						Palące					Wiek	
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	180	78	80	> 80	> 80	> 80		180	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	65
	160	73	75	76	78	80		160	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	
	140	69	70	72	74	76		140	76	78	80	> 80	> 80	
	120	65	66	68	69	71		120	72	73	75	77	79	
	180	72	73	75	76	78		180	79	> 80	> 80	> 80	> 80	60
	160	68	69	70	72	74		160	75	76	78	80	> 80	
	140	64	65	66	68	70		140	70	72	73	75	77	
	120	60	61	63	64	66		120	66	68	69	71	73	
	180	66	67	68	70	71		180	72	74	75	77	79	55
	160	62	63	64	66	67		160	68	69	71	73	74	
	140	58	59	61	62	64		140	64	65	67	69	70	
	120	55	56	57	59	60		120	61	62	63	64	66	
	180	59	60	62	63	64		180	65	66	68	69	71	50
	160	56	57	58	59	61		160	62	63	64	66	67	
	140	53	54	55	56	58		140	58	59	61	62	64	
	120	50	51	52	53	55		120	55	56	57	59	60	
	180	53	54	55	56	57		180	58	59	60	62	63	45
	160	50	51	52	53	54		160	55	56	57	59	60	
	140	48	48	49	50	52		140	52	53	54	55	57	
	120	45	46	47	48	49		120	49	50	51	52	54	
	180	47	48	49	50	51		180	51	52	53	54	55	40
	160	45	46	46	47	48		160	49	49	50	51	53	
	140	43	43	44	45	46		140	46	47	48	49	50	
	120	40	41	42	43	44		120	44	45	45	46	48	
		4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]			4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]	
	Cholesterol całkowity													

Tabela 1B. Tabela służąca do oszacowania wieku ryzyka sercowo-naczyniowego mężczyzn. Liczby w tabeli oznaczają wiek ryzyka (opracowano na podstawie [1], zmodyfikowane)

MĘŻCZYŹNI												
		Niepalący						Palący				
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	180	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80	180	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	160	76	79	> 80	> 80	> 80	160	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	140	70	73	75	78	> 80	140	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	120	65	67	70	72	75	120	75	77	> 80	> 80	> 80
	180	76	78	> 80	> 80	> 80	180	> 80	> 80	> 80	> 80	> 80
	160	70	72	75	78	80	160	80	> 80	> 80	> 80	> 80
	140	65	67	69	72	75	140	74	77	80	> 80	> 80
	120	60	62	64	67	69	120	69	71	74	77	80
	180	69	71	74	76	79	180	79	> 80	> 80	> 80	> 80
	160	64	66	68	71	74	160	73	76	79	> 80	> 80
	140	59	61	63	66	68	140	68	70	73	76	79
	120	55	57	59	61	64	120	63	65	68	70	73
	180	62	64	67	69	72	180	71	74	77	80	> 80
	160	58	60	62	64	67	160	66	68	71	74	77
	140	54	56	58	60	62	140	61	64	66	68	71
	120	50	52	54	56	58	120	57	59	61	64	66
	180	56	58	60	62	64	180	64	66	68	71	74
	160	52	54	55	57	60	160	59	61	63	66	68
	140	48	50	52	54	56	140	55	57	59	61	64
	120	45	47	48	50	53	120	51	53	55	57	59
	180	49	51	52	54	56	180	56	58	60	62	65
	160	46	47	49	51	53	160	52	54	56	58	60
	140	43	44	46	47	49	140	48	50	52	54	56
	120	40	41	43	44	46	120	45	47	49	51	52
Cholesterol całkowity												
		4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]		4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]

Wiek ryzyka sercowo-naczyniowego **wyższy** od wieku metrykalnego o:

	≥ 15 lat
	10–14 lat
	5–9 lat
	1–4 lat
	Wiek ryzyka taki jak wiek metrykalny



Rycina 1. Wpływ procesu starzenia na strukturę i funkcję naczyń; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; IL-6 — interleukina 6; IL-8 — interleukina 8; TNF- α (*tumour necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa syntaza tlenku azotu

z wiekiem człowieka zwiększa się natomiast produkcja endoteliny 1, czynnika charakteryzującego się właściwościami wazokonstrykcyjnymi, prozapalnymi i nasilającymi stres oksydacyjny [15].

W patogenezie miażdżycy podkreśla się rolę procesu zapalnego. Wzrost stężenia białek i cytokin prozapalnych następuje z wiekiem [16, 17]. Jednocześnie w procesie starzenia istotne znaczenie dla rozwoju miażdżycy mają stres oksydacyjny i zależna od niego nadprodukcja wolnych rodników tlenowych oraz spadek stężenia glutationu [18, 19].

Wstępnym etapem rozwoju zmian miażdżycowych są zaburzenia funkcji śródbłónka związane z postępującym wiekiem, ale także z oddziaływaniem różnych czynników ryzyka, w tym tych ujętych w karcie ryzyka SCORE i karcie wieku ryzyka (nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie tytoniu) [8]. Z wiekiem u człowieka dochodzi do pogrubienia błony wewnętrznej naczynia, co jest reakcją adaptacyjną na siły oddziałujące w obrębie naczynia, głównie naprężenia ścinające [20]. Strukturalnie naczynia stają się grubsze i mają większą średnicę. Pogrubienie błony wewnętrznej naczynia sprzyja utracie integralności komórek śródbłónka i w konsekwencji — zwiększonej migracji lipoprotein, monocytów i innych cząstek aterogennych do warstwy wewnętrznej ściany naczynia. Wzmoczona produkcja białek adhezyjnych przyczynia się

do ułatwienia migracji komórek [20–22]. W dalszej kolejności na skutek działania wolnych rodników dochodzi do powstania utlenionych form lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*), czyli oksy-LDL [13]. Następuje aktywacja makrofagów, które fagocytują zmodyfikowane formy LDL z udziałem „receptorów zmiatających” (SR, *scavenger receptors*), co powoduje ich przemianę w przeładowane cholesterolem komórki piankowe i patologiczne pogrubienie błony wewnętrznej naczynia. Tego typu zmiany, występujące głównie u osób młodych, nie zmniejszają światła naczynia i mogą ulec całkowitej regresji lub przejść w kolejne etapy zaawansowania [24]. Pod wpływem oksy-LDL są również aktywowane miocyty, które — przenikając do błony wewnętrznej naczynia — produkują składowe tkanki łącznej, tworząc czapeczkę włóknistą chroniącą blaszkę miażdżycową przed pęknięciem. W rejonie powstałej blaszki miażdżycowej dochodzi do zaburzenia laminarnego przepływu krwi, co sprzyja dalszemu wzrostowi blaszki, a także jej destabilizacji poprzez aktywację komórek wytwarzających cytokiny zapalne i metaloproteiny [10, 13, 23–25].

Opisane powyżej zmiany związane z wiekiem zachodzą w układzie naczyniowym z różnym nasileniem i dynamiką, a także zależą między innymi od współistnienia klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak te ujęte w karcie ryzyka SCORE i karcie wieku ryzyka.

Wydaje się jednak, że, biorąc pod uwagę zróżnicowaną osobniczo podatność tętnic na rozwój miażdżycy, wiek i inne tradycyjne czynniki ryzyka, mogą one nie w pełni odpowiadać za ryzyko CVD u danego pacjenta. Obecnie dostępne są takie nieinwazyjne markery wczesnych zmian w ścianie tętnic, jak grubość kompleksu *intima-media* (IMT, *intima-media thickness*), PWV, wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (*calcium score*) czy markery dysfunkcji śródbłonna [1, 26–30]. Mogą one być przydatne w precyzyjniejszej ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta. Podstawowym narzędziem służącym do przeprowadzenia takiej oceny u osób bez jawnej CVD pozostaje jednak karta ryzyka SCORE.

ZAHAMOWANIE PROGRESJI MIAŻDŻYCY

Kluczową rolę w prewencji CVD odgrywa modyfikacja czynników ryzyka. Utrzymujący się wraz z wiekiem ich wysoki poziom prowadzi do gwałtownego wzrostu bezwzględnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Eliminacja czynników, które uszkadzają śródbłonek, może zahamować niekorzystne zmiany strukturalne oraz poprawić funkcję naczyń krwionośnych. Podstawą redukcji ryzyka CVD jest zmiana stylu życia: zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała oraz wdrożenie właściwych nawyków żywieniowych. W znakomitej większości przypadków samo prowadzenie zdrowego stylu życia nie wystarcza, aby obniżyć ryzyko CVD do pożądanego poziomu. Jeżeli to konieczne, w dalszym etapie leczenia należy wdrożyć farmakoterapię w celu redukcji ciśnienia tętniczego czy stężenia cholesterolu frakcji LDL [1, 31, 32]. Lekami, które w bezpośredni sposób mogą zahamować progresję procesu miażdżycowego, a nawet częściowo go odwrócić, są statyny.

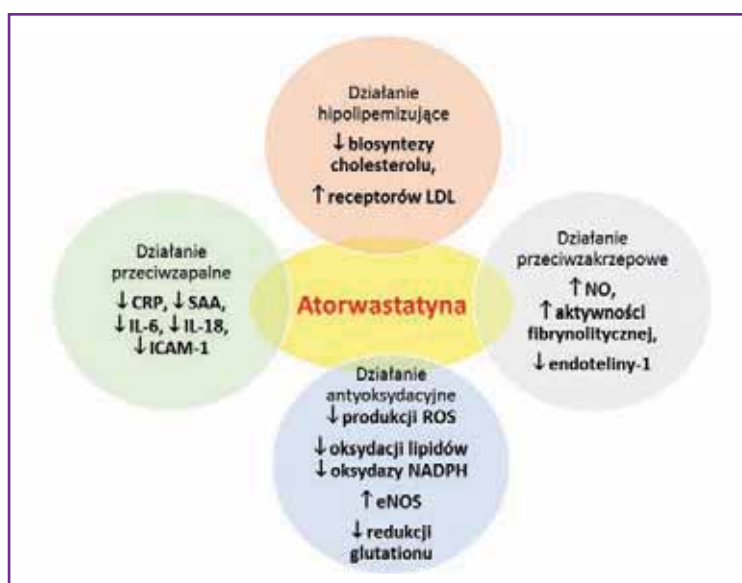
STATYNY A RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Z ogólnopolskiego badania NATPOL 2011 wynika, że jedynie 8% Polaków jest leczonych skutecznie z powodu dyslipidemii [33]. Leczenie zaburzeń lipidowych za pomocą statyn ma udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [34–38]. Im większa redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL, tym mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. W metaanalizie *Cholesterol Treatment Trialists'*, przeprowadzonej w grupie ponad 170 tys. pacjentów, zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o każde 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) wiązało się z ograniczeniem: 1) śmiertelności ogólnej o 10%; 2) śmiertelności

z powodu choroby wieńcowej o 20%; 3) częstości zdarzeń wieńcowych o 23% i 4) ryzyka udaru mózgu o 17% [39].

W wytycznych ESC dotyczących zaburzeń lipidowych z 2016 roku ustalono nowe cele terapeutyczne w zakresie cholesterolu frakcji LDL dla pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoczynających terapię hipolipemizującą: należy dążyć do co najmniej 50-procentowego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, jeżeli jego wyjściowe stężenie wynosi między 100 a 200 mg/dl (ryzyko wysokie) lub między 70 a 135 mg/dl (ryzyko bardzo wysokie) [31]. Co więcej, zgodnie z aktualnym stanowiskiem Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, przedstawionym w III Deklaracji Sopockiej, chorzy z grup bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni osiągnąć stężenia cholesterolu frakcji LDL odpowiednio poniżej 55 mg/dl lub mniej niż 35 mg/dl [32]. Zatem u znacznej liczby pacjentów, nawet w przypadku stosunkowo niskiego wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy dążyć do jego dalszego obniżenia o co najmniej 50%. Tak dużą redukcję można osiągnąć jedynie poprzez zastosowanie tak zwanych silnych statyn — atorwastatyny lub rosuwastatyny. Co więcej, w opublikowanej niedawno metaanalizie, obejmującej dane ponad 94 tys. pacjentów, to właśnie te dwie statyny, stosowane w ramach prewencji pierwotnej, okazały się najskuteczniejsze w zakresie redukcji ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [38]. Jednocześnie atorwastatyna charakteryzowała się najlepszym profilem bezpieczeństwa [38].

Obniżenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem terapii statynami jest pochodną nie tylko redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, lecz także ich dodatkowych działań pleiotropowych [31, 32, 40, 41]. Na rycinie 2 przedstawiono pleiotropowe działanie statyn na przykładzie atorwastatyny. Zwiększa ona sekrecję i bioaktywność NO w komórkach śródbłonna oraz hamuje produkcję endoteliny, sprzyjając wazodylatacji [42]. Ponadto wykazuje działanie antyoksydacyjne i hamuje powstawanie utlenionych form cholesterolu (oksy-LDL), a w konsekwencji — komórek piankowatych [42]. Poprzez wpływ na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wykazuje efekt przeciwzapalny [40–44]. Wyniki badania MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) dowiodły, że atorwastatyna zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i innych cytokin prozapalnych [45]. Powoduje również spadek aktywności cząsteczek



Rycina 2. Pleiotropowe działanie atorwastatyny; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; SAA (*serum amyloid A*) — surowiczy amyloid A; IL-6 — interleukina 6; IL-8 — interleukina 8; ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule 1*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; NADPH (*reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) — zredukowany fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego; eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) — śródbłonkowa syntaza tlenku azotu

adhezyjnych i zmniejszenie stężenia metaloproteinaz. Wszystkie powyższe procesy prowadzą do stabilizacji blaszki miażdżycowej [41, 42–46]. Atorwastatyna zmniejsza sztywność naczyń krwionośnych także u osób bez hipercholesterolemii. Ponadto udowodniono korzystny wpływ atorwastatyny na układ krzepnięcia [41, 45, 46].

PRZYPADEK KLINICZNY

W przypadku 40-letniego palącego papierosy mężczyzny, z wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego 180 mm Hg oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym 270 mg/dl (7 mmol/l), na podstawie karty ryzyka SCORE całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe można ocenić jako umiarkowane (3-proc. ryzyko zgonu z powodu CVD w ciągu najbliższych 10 lat, *patrz* tab. 2). Taki wynik może się nie wydawać alarmujący i mógłby skłonić do tego, aby opóźnić wdrożenie intensywnej terapii czynników ryzyka. Mimo tego ocena wieku ryzyka (inaczej: wieku serca, wieku naczyń) u tego chorego ujawnia istotnie podwyższone ryzyko względne:

- w tabeli 2 przedstawiono orientacyjną ocenę wieku naczyń za pomocą „zwykłej” karty ryzyka SCORE — w tym przypadku wiek ryzyka wyniósł około 60 lat;
- na podstawie odpowiedniej skali (tab. 1) można precyzyjniej oszacować wiek serca — w tym przypadku wiek ryzyka wyniósł 62 lata;

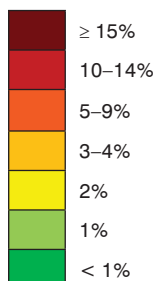
- na rycinie 3 przedstawiono ocenę pacjenta dokonaną za pomocą obu powyższych skal z wykorzystaniem kalkulatora dostępnego *online*.

W omawianym przypadku wiek serca okazał się o ponad 20 lat wyższy od wieku metrykalnego, co skłoniło lekarza prowadzącego do intensyfikacji działań prewencyjnych. Oprócz zaleceń nefarmakologicznych (obejmujących zaprzestanie palenia tytoniu i zmianę diety) włączono leczenie hipotensyjne. Jednocześnie, mimo oszacowania całkowitego ryzyka CVD za pomocą karty SCORE jako umiarkowanego, biorąc pod uwagę obecność znacznie podwyższonego pojedynczego czynnika ryzyka (nadciśnienie tętnicze 3. stopnia) oraz istotnie podwyższony wiek naczyń, ryzyko sercowo-naczyniowe u tego chorego należy ocenić jako wysokie. Dlatego w tym przypadku oprócz postępowania dietetycznego trzeba niezwłocznie rozpocząć terapię statyną, dążąc do osiągnięcia co najmniej 50-procentowej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL (wyjściowe stężenie cholesterolu frakcji LDL u tego chorego wynosiło 178 mg/dl). Włączono leczenie atorwastatyną: początkowo w dawce 40 mg/dobę, a następnie w dawce 80 mg/dobę, uzyskując redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL do 87 mg/dl, a cholesterolu całkowitego — do 171 mg/dl. Jednocześnie pod wpływem leczenia hipotensyjnego średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego obniżyły się do 135 mm Hg.

Tabela 2. Karta ryzyka SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) skalibrowana dla mężczyzn z krajów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, przedstawiająca, w jaki sposób można na jej podstawie odczytać wiek ryzyka. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat (opracowano na podstawie [1], zmodyfikowane)

		MĘŻCZYŹNI												
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Niepalący							Palący					Wiek
	180	14	16	19	22	26		180	26	30	35	41	47 <th rowspan="4">65</th>	65
	160	9	11	13	15	16		160	18	21	25	29	34	
	140	6	8	9	11	13		140	13	15	17	20	24	
	120	4	5	6	7	9		120	9	10	12	14	17	
	180	9	11	13	15	18		180	18	21	24	28	33 <th rowspan="4">60</th>	60
	160	6	7	9	10	12		160	12	14	17	20	24	
	140	4	5	6	7	9		140	8	10	12	14	17	
	120	3	3	4	5	6		120	6	7	8	10	12	
	180	6	7	8	10	12		180	12	13	16	19	22 <th rowspan="4">55</th>	55
	160	4	5	6	7	8		160	8	9	11	13	16	
	140	3	3	4	5	6		140	5	6	8	9	11	
	120	2	2	3	3	4		120	4	4	5	6	8	
	180	4	4	5	6	7		180	7	8	10	12	14 <th rowspan="4">50</th>	50
	160	2	3	3	4	5		160	5	6	7	8	10	
	140	2	2	2	3	3		140	3	4	5	6	7	
	120	1	1	2	2	2		120	2	3	3	4	5	
	180	1	1	1	2	2		180	2	2	3	3	4 <th rowspan="4">40</th>	40
	160	1	1	1	1	1		160	1	2	2	2	3	
	140	0	1	1	1	1		140	1	1	1	2	2	
	120	0	0	1	1	1		120	1	1	1	1	1	
		4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]			4 [mmol/l] 150 [mg/dl]	5 [mmol/l] 190 [mg/dl]	6 [mmol/l] 230 [mg/dl]	7 [mmol/l] 270 [mg/dl]	8 [mmol/l] 310 [mg/dl]	
	Cholesterol całkowity													

10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego:



W omawianym przypadku 40-letniego palącego mężczyzny ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią ryzyko sercowo-naczyniowe jest takie samo (3%) jak u 60-letniego mężczyzny z idealnie wyrównanymi czynnikami ryzyka, dlatego w tym przypadku wiek ryzyka (wiek naczyń) wynosi ok. 60 lat

W ten sposób wiek ryzyka u tego chorego obniżył się do 50 lat. Zaprzymanie palenia i dalsza redukcja wartości ciśnienia tętniczego mogłyby doprowadzić do zbliżenia wieku ryzyka do wieku metrykalnego pacjenta.

PODSUMOWANIE

Karta wieku ryzyka sercowo-naczyniowego jest przydatnym narzędziem umożliwiającym dodatkowo, precyzyjniejszą stratyfikację ryzyka rozwoju CVD,



Rycina 3. Ocena wieku ryzyka oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego na podstawie skali SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) u przykładowego pacjenta (imię i nazwisko zmienione) za pomocy kalkulatora dostępnego na www.heartscore.org

zwłaszcza u młodych osób, a jej zastosowanie może ułatwić komunikację i poprawić współpracę z pacjentem. W sytuacji, w której wiek ryzyka jest istotnie podwyższony w stosunku do wieku metrykalnego, należy wdrożyć intensywne działania prewencyjne obejmujące modyfikację czynników ryzyka. Statyny poprzez swoje funkcje pleiotropowe pozwalają zahamować progresję miażdżycy, a ich stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych także u osób bez stwierdzanej wyjściowo CVD.

KONFLIKT INTERESÓW

Agata Tymińska: honoraria za wykłady lub udział w badaniach klinicznych: Novartis, Boehringer Ingelheim.

Agnieszka Kapłon-Cieślicka: honoraria za wykłady, granty wyjazdowe lub udział w badaniach klinicznych: Abbott Laboratories, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Krka, MSD, Pfizer, Sandoz, Servier, Viventum.

PIŚMIENNICTWO

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members: Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy), Document Reviewers: ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies

- and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106, indexed in Pubmed: 27222591.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Comitato per Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13): 1635–1701, doi: 10.1093/eurheartj/ehs092, indexed in Pubmed: 22555213.
3. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21(2): 213–237, doi: 10.1080/15227950252852104, indexed in Pubmed: 11942537.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987–1003, doi: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3, indexed in Pubmed: 12788299.
5. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117(6): 743–753, doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.107.699579, indexed in Pubmed: 18212285.
6. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, et al. [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol.* 2015; 73(10): 958–961, doi: 10.5603/KP.2015.0182, indexed in Pubmed: 26521843.
7. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-

- analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2014; 384(9943): 591–598, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61212-5.
8. Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012; 111(2): 245–259, doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.111.261388, indexed in Pubmed: 22773427.
 9. Spina M, Garbisa S, Hinnie J, et al. Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta. *Arteriosclerosis*. 1983; 3(1): 64–76, indexed in Pubmed: 6824497.
 10. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(2): 252–256, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617, indexed in Pubmed: 25368028.
 11. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43(6): 1239–1245, doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa, indexed in Pubmed: 15123572.
 12. Toprak A, Reddy J, Chen W, et al. Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009; 103(7): 978–984, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.011, indexed in Pubmed: 19327426.
 13. Gradinaru D, Borsă C, Ionescu C, et al. Oxidized LDL and NO synthesis — biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015; 151: 101–113, doi: 10.1016/j.mad.2015.03.003, indexed in Pubmed: 25804383.
 14. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990; 81(2): 491–497, indexed in Pubmed: 2105174.
 15. Thijssen DHJ, Rongen GA, van Dijk A, et al. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2007; 103(3): 852–857, doi: 10.1152/jappphysiol.00357.2007, indexed in Pubmed: 17556493.
 16. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014; 28(2): 169–176, indexed in Pubmed: 25001649.
 17. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69 Suppl 1: S4–S9, doi: 10.1093/gerona/glu057, indexed in Pubmed: 24833586.
 18. Stamler JS, Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nat Struct Biol*. 1998; 5(4): 247–249, indexed in Pubmed: 9546208.
 19. Förstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5(6): 338–349, doi: 10.1038/ncpcardio1211, indexed in Pubmed: 18461048.
 20. Li YSJ, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech*. 2005; 38(10): 1949–1971, doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.09.030, indexed in Pubmed: 16084198.
 21. Wasilewski J, Kiljański T, Miszański-Jamka K. [Role of shear stress and endothelial mechanotransduction in atherogenesis]. *Kardiologia Pol*. 2011; 69(7): 717–720, indexed in Pubmed: 21769796.
 22. Potter DR, van Teeffelen J, Vink H, et al. Perturbed mechanotransduction by endothelial surface glycocalyx modification greatly impairs the arteriogenic process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(4): H711–H717, doi: 10.1152/ajpheart.00257.2015, indexed in Pubmed: 26071545.
 23. Stein Y, Stein O. Does therapeutic intervention achieve slowing of progression or bona fide regression of atherosclerotic lesions? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(2): 183–188, indexed in Pubmed: 11156850.
 24. van Oostrom O, Velema E, Schoneveld AH, et al. Age-related changes in plaque composition: a study in patients suffering from carotid artery stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2005; 14(3): 126–134, doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.002, indexed in Pubmed: 15914297.
 25. Grufman H, Schiopu A, Edsfieldt A, et al. Evidence for altered inflammatory and repair responses in symptomatic carotid plaques from elderly patients. *Atherosclerosis*. 2014; 237(1): 177–182, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.042, indexed in Pubmed: 25240113.
 26. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(1): 14–22, doi: 10.1056/NEJM199901073400103, indexed in Pubmed: 9878640.
 27. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308(8): 796–803, doi: 10.1001/jama.2012.9630, indexed in Pubmed: 22910757.
 28. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(13): 1318–1327, doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061, indexed in Pubmed: 20338492.
 29. Tinana A, Mintz GS, Weissman NJ. Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments. *Am J Cardiol*. 2002; 89(6): 757–760, indexed in Pubmed: 11897220.
 30. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *Int J Cardiol*. 2002; 82(3): 297–298; author reply 299, indexed in Pubmed: 11911919.
 31. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Additional Contributor, Authors/Task Force Members, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: 10.1093/eurheartj/ehw272, indexed in Pubmed: 27567407.
 32. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J*. 2018; 25(6): 655–665, doi: 10.5603/CJ.2018.0141, indexed in Pubmed: 30600830.
 33. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Pol*. 2016; 74(3): 213–223, doi: 10.5603/KP.2016.0029, indexed in Pubmed: 27004543.
 34. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(8): 1405–1410, doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077, indexed in Pubmed: 16226162.
 35. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004; 93(2): 154–158, indexed in Pubmed: 14715339.
 36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9435): 685–696, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5, indexed in Pubmed: 15325833.
 37. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators, ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361(9364): 1149–1158, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0, indexed in Pubmed: 12686036.
 38. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for

- primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019; 210: 18–28, doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007, indexed in Pubmed: 30716508.
39. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841): 581–590, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5, indexed in Pubmed: 22607822.
 40. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017; 120(1): 229–243, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537, indexed in Pubmed: 28057795.
 41. Hoshiga M, Arishiro K, Nakakoji T, et al. Switching to aggressive statin improves vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010; 17(7): 705–711, indexed in Pubmed: 20065610.
 42. Yamada Y, Takeuchi S, Yoneda M, et al. Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2017; 240: 332–338, doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.103, indexed in Pubmed: 28499669.
 43. Schirmer SH, Werner CM, Laufs U, et al. Nitric oxide-donating statins: a new concept to boost the lipid-independent effects. *Cardiovasc Res*. 2012; 94(3): 395–397, doi: 10.1093/cvr/cvs148, indexed in Pubmed: 22499774.
 44. Alber HF, Frick M, Süssenbacher A, et al. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease. *Wien Med Wochenschr*. 2007; 157(3-4): 73–78, doi: 10.1007/s10354-007-0377-y, indexed in Pubmed: 17340064.
 45. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003; 108(13): 1560–1566, doi: 10.1161/01.CIR.0000091404.09558.AF, indexed in Pubmed: 12975259.
 46. Xu X, Liu Yu, Li K, et al. Intensive atorvastatin improves endothelial function and decreases ADP-induced platelet aggregation in patients with STEMI undergoing primary PCI: A single-center randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 467–472, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.223, indexed in Pubmed: 27505335.

Komentarz. Wiek naczyń — nowe horyzonty wazoprotekcji w praktyce klinicznej

The commentary. Vascular age — new horizons of vasoprotection in clinical practice

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

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Czucie i wiara silniej mówią do mnie niż mędrca szkiełko i oko

Miej serce i patrzaj w serce

Adam Mickiewicz, „Romantyczność”, 1822

W artykule doc. Agnieszka Kapłon-Cieślicka i lek. Agata Tymińska omawiają, znane od czasu ukazania się ostatnich dwóch wydań europejskich wytycznych dotyczących prewencji, zagadnienie „wieku naczyń” — czasami przedstawiane w literaturze przedmiotu jako „wiek serca”. O ile to pierwsze sformułowanie jest zapewne dużo bardziej uzasadnione merytorycznie (w końcu mowa tutaj o czynnikach ryzyka miażdżycy, choroby dotyczącej wszystkich naczyń, a nie selektywnie naczyń wieńcowych w sercu), o tyle to drugie ma lepszy „PR”, marketingowo przemawia lepiej do naszych pacjentów, wywołuje silniejsze emocje, być może wtórnie — większą zapamiętywalność tego, co trzeba zrobić, by odmłodzić serce, a nie jakieś tam „naczynia” (*Miej serce i patrzaj w serce* — powiedziałby nasz narodowy wieszcz 200 lat temu).

Nam, kardiologom, wypada jednak nie hołdować jedynie sercu, ale popatrzeć na rozwój miażdżycy szerzej i kompleksowo, zgodnie z maksymą, że *człowiek jest na tyle stary, na ile stare są jego tętnice*. Po tym wstępie chciałbym przedstawić pięć argumentów, które moim zdaniem decydują o tym, że warto rozpowszechnić i w codziennej praktyce stosować pojęcie WIEK NACZYŃ.

ARGUMENT PIERWSZY

WIEK NACZYŃ przemawia do wyobraźni pacjentów lepiej niż pojęcie ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ określanie tego ryzyka staje się coraz bardziej skomplikowane.

Ryzyko sercowo-naczyniowe i jego ocena to rzeczywiście standard postępowania lekarskiego pozwalający nie tylko na stratyfikację ryzyka w szerokiej populacji, lecz także prawidłowe zastosowanie konkretnych elementów postępowania w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego. Ryzyko sercowo-naczyniowe staje się kategorią coraz bardziej skomplikowaną, jak choćby to, ogłoszone pod koniec 2018 roku przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), wyodrębniające pięć kategorii ryzyka w odniesieniu do celów leczenia hipolipemizującego (tab. 1).

Tak pogłębiona stratyfikacja ryzyka sprzyja łatwiejszym, praktyczniejszym rekomendacjom co do leczenia dla ordynujących je lekarzy, co ukazano w tabeli 2 podpowiadającej, jaki schemat leczenia hipolipemizującego należy wdrożyć u pacjenta. Schemat ten jest obecnie dyskutowany jako jeden z możliwych do zaproponowania w opracowywanych

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Tabela 1. Przykładowa kategoryzacja ryzyka sercowo-naczyniowego i zależna od niej, postulowana docelowa wartość cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C *low-density lipoproteins cholesterol*) (na podstawie [1])

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia — stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach Przełaskórné stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej) Miażdżycę uogólnioną — wielu łóżysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	Progresja choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szczykowych lub obwodowych Stan po rewaskularyzacji Ryzyko w skali Pol-SCORE > 20% Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka Hipercholesterolemia rodzinna Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet) Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	≥ 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10–20% Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE < 10%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	Bez dodatkowych czynników ryzyka	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

SCORE — *Systematic COronary Risk Evaluation*

przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego wytycznych, których opublikowanie zapowiadano na maj 2019 roku.

Stratyfikacja ryzyka staje się więc coraz bardziej skomplikowana, adresowana jest bowiem do lekarzy mających za zadanie podjąć właściwą, zindywidualizowaną decyzję terapeutyczną, a coraz bardziej złożone strategie stratyfikacji mogą się w przyszłości okazać swoistym „złotym środkiem” pomiędzy prostym postrzeganiem epidemiologicznym dużych grup pacjentów (np. krytykowana już dzisiaj prewencja pierwotna i wtórna) a hasłami medycyny całkowicie spersonalizowanej. Medycyna, wbrew apologetom obu wspomnianych haseł, nie znosi bowiem skrajności.

Skoro jednak systemy stratyfikacji ryzyka stają się coraz bardziej złożone, to możliwość ich niecaso-chłonnego wytłumaczenia pacjentom będzie malała. Potrzebne będą zatem proste, usystematyzowane tabele ze swoistym surogatem wszystkich punktów końcowych — takim idealnym surogatem jest WIEK NACZYŃ.

ARGUMENT DRUGI

WIEK NACZYŃ jako surogat (zamiennik) punktu końcowego przemawia do pacjenta bardziej niż ryzyko zgonu czy zdarzenia sercowo-naczyniowego, ponieważ łatwiej go sobie wyobrazić.

Ryzyko sercowo-naczyniowe może być przedstawiane jako ryzyko zgonu (systemy europejskie,

Tabela 2. Przykład praktycznych wskazówek dla lekarza odnośnie do wyboru terapii hipolipemizującej w zależności od przyporządkowanej kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (propozycja autorska poddana pod rozagę w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, 2019, w opracowaniu)

Kategoria ryzyka	Stan chorobowy, występowanie czynników ryzyka lub 10-letnie ryzyko w skali Pol-SCORE	Cel leczenia — stężenie LDL-C
Ekstremalnie wysokie	statyna w dużej dawce ezetimib inhibitor PCSK9	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
Bardzo wysokie	statyna w dużej dawce ezetimib	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	statyna w umiarkowanej/dużej dawce ezetimib	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	statyna w umiarkowanej/dużej dawce	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	statyna w małej dawce	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

SCORE — *Systematic COronary Risk Evaluation*; LDL-C (*low-density lipoproteins cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — konwertaza proproteinowej subtilizyny/keksyny typu 9

Euro-SCORE/Pol-SCORE) albo ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (systemy amerykańskie, np. system stratyfikacji ryzyka *Framingham*). O ile te pierwsze systemy w Europie tradycyjnie bardziej podobają się kardiologom, o tyle za tymi drugimi opowiadają się między innymi specjaliści leczenia nadciśnienia tętniczego. Nic dziwnego, ponieważ im niższe populacyjne ryzyko leczonej grupy (np. pacjentów z nadciśnieniem tętniczym), tym trudniej o „uzbieranie” adekwatnej liczby przepowiadanych tak zwanych twardych punktów końcowych (zawałów serca, udarów mózgu, zgonów z przyczyn miażdżycowych) — adekwatnej, a więc takiej, jaka wpływałaby na wyobraźnię pacjenta. Jeszcze trudniejsze w przypadku samych zgonów sercowo-naczyniowych jest powiedzenie pacjentowi, że ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 10 lat w jego przypadku wynosi na przykład 2%; niespecjalnie zrobi to wrażenie na osobie chorej, nie sprzyja długotrwałej z nią współpracy, jak również ugruntowaniu w niej przekonania o konieczności przewlekłego leczenia hipotensyjnego czy hipolipemizującego. Dlatego, pozostawiając w tyle odwieczne zmagania wyznawców europejskich skal SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) z wyznawcami skali *Framingham*, warto jeszcze raz zaproponować system zupełnie inny — system stratyfikacji określający WIEK NACZYŃ. Wydaje się, że można zaproponować nawet swoisty ranking, który odpowiadałby

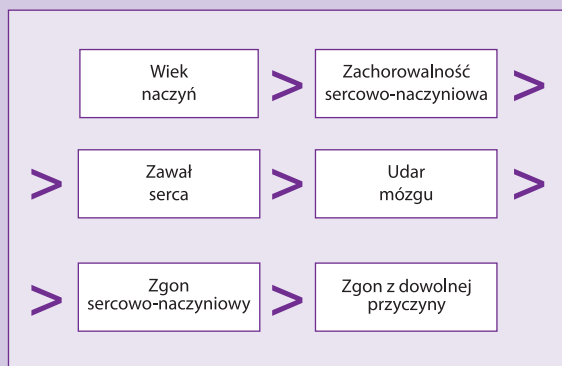
na pytanie: *Które z pojęć stosowanych przez lekarza może w największym stopniu dotyczyć właśnie mnie?* Taki ranking komentator widziałby tak, jak przedstawiono to na rycinie 1.

ARGUMENT TRZECI

WIEK NACZYŃ nabiera szczególnego znaczenia we współczesnej epidemiologii i prewencji, gdyż lepiej rozumiemy pojęcie ładunku danego czynnika ryzyka (iloczynu natężenia czynnika ryzyka i czasu ekspozycji na to natężenie).

Wyniki badań ostatnich lat dowiodły, że wiek biologiczny może być ważniejszy niż kalendarzowy. Jak podkreślają autorki artykułu, w 2012 roku w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji sercowo-naczyniowej po raz pierwszy wprowadzono pojęcie „**wiek ryzyka sercowo-naczyniowego**” (inaczej: **wiek ryzyka**, **wiek serca**, **wiek naczyń** [*vascular age*]), spośród których to terminów, namawiałbym jeszcze raz do stosowania określenia WIEK NACZYŃ, ewentualnie WIEK SERCA [2]. W kolejnej wersji dokumentu z 2016 roku utrzymano zalecenie dotyczące oceny wieku naczyń [3].

Jednocześnie coraz lepiej rozumiemy, że ryzyko sercowo-naczyniowe w odniesieniu na przykład do podwyższonego stężenia cholesterolu frakcji LDL zależy nie tylko od jego bezwzględnej wartości,



Rycina 1. Hipotetyczny ranking pojęć stosowanych przez lekarza w rozmowie z pacjentem w prewencji pierwotnej nieposiadającym wykształcenia medycznego pokazujący, które pojęcie wydaje się mu najbliższe — najbardziej dotyczące jego osoby, najłatwiejsze do wyobrażenia w odniesieniu do swojego stanu zdrowia i (lub) choroby (© by K.J. Filipiak, 2019)

lecz także od czasu ekspozycji ściany naczynia na te podwyższone wartości (tzw. ładunek cholesterolu). W praktyce ważne jest zatem nie tylko to „jak wysokie jest stężenie cholesterolu frakcji LDL”, lecz także „jak długo było takie wysokie”. Każdy rok leczenia statynami zmniejsza hipotetyczne ryzyko w stosunku do przerwania takiego leczenia. Warto zauważyć, że podobny „iloczyn” czynnika ryzyka i czasu ekspozycji stosowaliśmy przez dziesięciolecia w internecie, określając tak zwane paczkolata w przypadku palenia papierosów. W epoce, w której coraz częściej będziemy się odwoływać do tak skwantyfikowanych czynników ryzyka (*por.* „ładunek migotania przedsionków”, „ładunek ciśnienia tętniczego”), koncepcja starzenia się naczyń pod wpływem ekspozycji na te czynniki ryzyka (a więc *de facto* koncepcja WIEKU NACZYŃ) mieć będzie coraz większe znaczenie.

ARGUMENT CZWARTY

WIEK NACZYŃ i jego szybkie szacowanie w gabinecie lekarskim integruje podstawowe czynniki ryzyka (wiek, płeć, ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu, palenie papierosów).

WIEK NACZYŃ danej osoby obciążonej czynnikami ryzyka odpowiada wiekowi metrykalnemu osoby tej samej płci, ale bez czynników ryzyka lub z idealnie kontrolowanymi czynnikami ryzyka. Oszacowania wieku serca można dokonać

z zastosowaniem specjalnie dedykowanych tabel, wymienionych w załączniku internetowym przywoływanego tutaj dokumentu — europejskich wytycznych prewencyjnych ESC z 2016 roku [3].

Metoda ta umożliwia zwłaszcza identyfikację osób, które mimo niskiego lub umiarkowanego 10-letniego ryzyka bezwzględnie ocenionego za pomocą „zwykłej” skali SCORE są zagrożone, przy braku odpowiednich działań prewencyjnych, wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego w późniejszym okresie życia (tzw. paradoks zielonych pól: niby mam istotne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, ale jestem na tyle młody, że ryzyko zdarzenia jest procentowo bardzo niskie).

Integracja wszystkich pięciu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, *per analogiam* do znacznie bardziej „abstrakcyjnej dla pacjenta” skali EuroSCORE czy Pol-SCORE, daje możliwość szybkiego zrozumienia, po co walczyć z czynnikami ryzyka i co można zrobić z nadciśnieniem tętniczym, paleniem papierosów, stężeniem cholesterolu, aby „odmłodzić naczynia”, zmniejszyć WIEK NACZYŃ. Promowana w europejskich wytycznych tabela jest prosta, nie ma różnych wersji w zależności od kraju, nie wymaga kalibracji, nie tworzy nieporozumień i dyskusji, którą wersję SCORE należy stosować. Pacjenta nie interesują naukowe dysputy nad kalibracją, walidacją do polskich warunków czy innymi cechami stosowanych i proponowanych skal szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego (wspomniane *mędrca szkiełko i oko* z motta niniejszego komentarza). Pacjent woli uproszczoną komunikację, w której WIEK SERCA lub WIEK NACZYŃ lepiej do niego przemawia (*czucie i wiara silniej mówi do [Niego]*).

ARGUMENT PIĄTY

Integralne podejście do trzech najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka poprzez określanie WIEKU NACZYŃ wpisuje się doskonale w koncepcję ery SPC.

Karta WIEKU NACZYŃ jest przydatnym narzędziem, umożliwiającym dodatkową, precyzyjniejszą stratyfikację ryzyka rozwoju sercowo-naczyniowego w szerokiej populacji osób, pozwala też łatwo zrozumieć pacjentowi, jak ważny jest wpływ na wszystkie trzy modyfikowalne czynniki

ryzyka sercowo-naczyniowego. Skoro mamy aktualnie skuteczne i bezpieczne leki modyfikujące dwa z tych trzech czynników (nadciśnienie tętnicze oraz hipercholesterolemię), warto zgodnie z najnowszymi wytycznymi rozważyć stosowanie u takich chorych POJEDYNCZEGO leku modyfikującego WIEK NACZYŃ. Lekiem takim jest połączenie w jednej tabletce (SPC, *single-pill combination*) leku hipotensyjnego i statyny. Era SPC — czasy, w których kolejne towarzystwa naukowe w swoich rekomendacjach będą zalecać takie właśnie formy leczenia — idealnie zbiega się z koncepcją WIEKU SERCA.

O jakich SPC mowa? O SPC hybrydowych — łączących w sobie lek hipolipemizujący z lekiem hipotensyjnym. W przypadku statyny ma to być, zgodnie ze współczesną wiedzą, atorwastatyna lub rosuwastatyna, w przypadku leku hipotensyjnego — lek hamujący układ renina–angiotensyna–aldosteron lub od razu dwa leki hipotensyjne (lek hamujący układ renina–angiotensyna–aldosteron z diuretykiem lub z antagonistą wapnia).

W praktyce w Polsce są lub niebawem będą dostępne dwa takie nowoczesne połączenia statyny z lekiem hamującym układ renina–angiotensyna–aldosteron w charakterze hybrydowego SPC:

- walsartan z rosuwastatyną;
- perindopril z atorwastatyną,
- a także dwa preparaty hybrydowych SPC łączących ze sobą dwa leki hipotensyjne ze statyną, szczególnie ważne w koncepcji rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego od razu od dwóch leków, co zalecają wytyczne europejskie od 2018 roku:
- perindopril, amlodipina, atorwastatyna;
- perindopril, indapamid, rosuwastatyna.

Należy przypuszczać, że tego typu preparatów będzie coraz więcej, a potrzeba stosowania takich właśnie SPC pozostaje w zgodzie z promowaniem idei WIEKU NACZYŃ, Q.E.A.D.

KONFLIKT INTERESÓW

Nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J.* 2018; 25(6): 655–665, doi: 10.5603/CJ.2018.0141, indexed in Pubmed: 30600830.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. Comitato per Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33(13): 1635–1701, doi: 10.1093/eurheartj/ehs092, indexed in Pubmed: 22555213.
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members, Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy), Document Reviewers: ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106, indexed in Pubmed: 27222591.

Produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu (*heat-not-burn*) a zdrowie pacjentów — opinia grupy ekspertów

Heat-not-burn tobacco products and patient health: Expert Group opinion

Filip M. Szymański¹, Piotr Kuna², Anna E. Płatek^{1, 3}, Robert Kowalik¹, Joanna Gotlib⁴, Krzysztof J. Filipiak¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Zakład Dydaktyki i Efektów Kształcenia Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nikotynizm jest jednym z uznanych i szeroko zbadanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu. Palenie papierosów stanowi również jeden z najistotniejszych czynników ryzyka zachorowań oraz zgonu z powodu chorób serca i naczyń krwionośnych. Mimo dostępności wielu metod wspomagających leczenie uzależnienia od tytoniu ich skuteczność pozostaje niewystarczająca. Alternatywę dla palenia papierosów mogą stanowić produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu, których stosowanie może się łączyć z niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W niniejszym artykule przedstawiono podsumowanie aktualnego stanu wiedzy i zaleceń polskich ekspertów w zakresie bezpieczeństwa stosowania tych produktów.

Słowa kluczowe: *nikotynizm, produkty tytoniowe HnB, ryzyko sercowo-naczyniowe*

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 135–142

ABSTRACT

Smoking, especially of cigarettes, is one of the best-recognised and most widely studied risk factors for cardiovascular disease and death. Despite the availability of many methods of counteracting tobacco addiction, their effectiveness is still insufficient. An alternative to smoking cigarettes could be tobacco products based on heating tobacco ('heat-not-burn'), the use of which may be associated with a lower cardiovascular risk. This article presents a summary of the current state of knowledge and the recommendations of Polish experts regarding the safety of these products.

Key words: *cigarette smoking, heat-not-burn tobacco products, cardiovascular risk*

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2), 135–142

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna E. Płatek
Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Pawińskiego 3c, 02–097 Warszawa
e-mail: anna.platek@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Nikotynizm jest jednym z uznanych i szeroko zbadanych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zgonu. Palenie papierosów w wytycznych towarzystw naukowych, takich jak Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*), dotyczących prewencji nazywane jest „śmiertelnym uzależnieniem” [1]. Trwające blisko 50 lat badania obserwacyjne pokazały, że osoby palące (niezależnie od ilości paczkolet) umierały średnio o 10 lat wcześniej niż niepalące [2]. Kontrastuje to z faktem, że choroby, takie jak nadciśnienie tętnicze, powszechnie uznane za najważniejsze czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz aktywnie leczone przyczyniają się do utraty od roku do 3 lat życia [3]. Palenie odpowiada za 50% wszystkich możliwych do uniknięcia zgonów wśród palaczy, z czego połowę stanowią zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, a sam współczynnik ryzyka śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w okresie 10 lat jest około 2-krotnie wyższy u palaczy niż w populacji niepalącej [4]. Związek palenia papierosów z omawianym ryzykiem jest wielowymiarowy i niezmiennie istotny społecznie, dlatego ciągle podejmowane są nowe działania mające na celu organicznie niekorzystnego wpływu dymu papierosowego na zdrowie.

PATOFIZJOLOGICZNY ZWIĄZEK NIKOTYNIZMU Z USZKODZENIEM NARZĄDOWYM

Mechanizmy związane z paleniem tytoniu powodujące występowanie incydentów sercowo-naczyniowych obejmują zakrzepicę, dysfunkcję śródbłonna i stan zapalny. Większość tych efektów ustępuje dość szybko po zaprzestaniu palenia, jednak wiele z nich utrzymuje się przez długie lata, istotnie wpływając na występowanie wielu typów chorób układu sercowo-naczyniowego. Trzy składniki dymu papierosowego są uważane za potencjalne czynniki przyczyniające się do chorób układu sercowo-naczyniowego. Są to nikotyna, tlenek węgla i gazy utleniające. Przeprowadzono także badania nad wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi, substancjami smolistymi i innymi składnikami dymu tytoniowego, które mogą przyczyniać się do rozwoju aterosogenezy [5].

Nikotyna szybko wchłania się z dymu tytoniowego, generując stężenia we krwi tętniczej 40–100 ng/ml po wypaleniu jednego papierosa [6]. Dawka nikotyny absorbowanej z każdego papierosa wynosi zazwyczaj 1–2 mg. Chociaż po każdym papierosie występują przejściowe

ostre wzrosty w stężeniu nikotyny w osoczu, to przy regularnym paleniu mają również tendencję do utrzymywania się stałe stężenia spoczynkowe [7]. Ten wzór akumulacji jest zgodny z okresem półtrwania eliminacji nikotyny wynoszącym 2 godziny [8]. Mimo to istotne stężenia nikotyny w osoczu utrzymują się nawet po całonocnej przerwie w godzinach porannych. Człowiek palący regularnie jest więc narażony na znaczną ekspozycję na nikotynę 24 godziny/dobę. Konsekwencją takiej ekspozycji jest dysfunkcja śródbłonna, zaburzenia lipidowe i insulinooporność powszechnie występujące u palaczy.

Tlenek węgla jest głównym składnikiem dymu papierosowego. U regularnych palaczy stężenie karboksyhemoglobiny wynosi średnio około 5%, ale może wynosić 10% lub więcej u osób palących regularnie znaczne ilości papierosów. Kontrastuje to ze stężeniem wynoszącym 0,5–2% w przypadku osób niepalących, w zależności od stopnia narażenia na spaliny samochodowe. Tlenek węgla wiąże się gwałtownie z hemoglobiną, zmniejszając ilość hemoglobiny dostępnej do przenoszenia tlenu i hamując jego uwalnianie. Wdychanie tlenu węgla w stężeniach porównywalnych ze stężeniami występującymi u palaczy papierosów zmniejsza tolerancję wysiłku u pacjentów z dławicą piersiową, chromaniem przestankowym i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [9, 10].

Dym papierosowy dostarcza palaczowi ponadto dużego stężenia substancji chemicznych o potencjale utleniającym [11]. Substancje te obejmują: tlenki azotu i wiele różnych wolnych rodników, występujących zarówno w fazie gazowej, jak i smolistej w dymie papierosowym. Ekspozycja na utleniacze w dymie wiąże się z wyczerpaniem endogennych zasobów przeciwutleniaczy, objawiającym się na przykład niższym stężeniem witaminy C we krwi u palaczy niż u osób niepalących [12]. Palenie papierosów zwiększa również stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu i moczu [13]. Uważa się, że stres oksydacyjny przyczynia się do wielu potencjalnych mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zapalenia, dysfunkcji śródbłonna, zaburzeń lipidowych (oksydacja lipoprotein o niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*]) i aktywacji płytek krwi [14]. Inne substancje zawarte w dymie tytoniowym, takie jak wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne występujące we frakcji smołowej w dymie papierosowym, w modelach eksperymentalnych wykazują natomiast wpływ na przyspieszenie rozwoju miażdżycy.

Wiele z opisanych powyżej efektów zdrowotnych w ogromnej mierze zależy od drogi, jaką nikotyna dostarczana jest do organizmu, oraz sposobu uwalniania nikotyny. Sprawia to, że niektóre produkty tytoniowe są znacznie mniej szkodliwe od innych. W związku z tym opracowano liczne rozwiązania oraz alternatywne formy podaży nikotyny mające na celu redukcję niekorzystnego wpływu palenia papierosów na zdrowie.

MOŻLIWE FORMY TERAPII UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY

Wyniki badania wskazują na to, że nieco mniej niż połowa palaczy będzie palić aż do śmierci. Około 70% osób palących papierosy deklaruje chęć rzucenia nałogu w przyszłości, a około 40% próbowało rzucić palenie przynajmniej raz w ciągu roku poprzedzającego badanie. Statystyki świadczą jednak o tym, że jedynie 2–3% populacji udaje się na stałe rzucić palenie [15]. Zmniejszenie liczny wypalanych papierosów również nie przyczynia się do poprawy parametrów zdrowotnych. Nawet umiarkowane i rzadkie palenie papierosów powoduje podwyższenie ryzyka sercowo-naczyniowego [16]. Choć liczba osób palących systematycznie się zmniejsza w Europie, to nikotynizm pozostaje bardzo powszechny, a co istotniejsze — jego występowanie wzrasta wśród kobiet, nastolatków i dzieci [17]. W badaniu EUROASPIRE IV prowadzonym wśród pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego 16% osób paliło papierosy po średnim czasie obserwacji 16 miesięcy od incydentu wieńcowego, a prawie połowa uczestników była aktywnymi palaczami w czasie incydentu wieńcowego [18].

Wytyczne wskazują na bezwzględną potrzebę zaniechania palenia, udowadniając, że medyczne programy interwencyjne mogą zwiększyć szansę na zaprzestanie palenia o około 60%, zwłaszcza gdy bodziec do zerwania z nałogiem pojawia się w momencie diagnozowania choroby układu sercowo-naczyniowego [19]. Programy zaprzestania palenia rozpoczęte podczas przyjęcia do szpitala powinny być kontynuowane przez dłuższy czas po wypisaniu pacjenta. W przypadku niepowodzenia zachęty i interwencji motywacyjnych można pacjentom zaproponować leczenie farmakologiczne wykorzystujące preparaty nikotynozastępcze (NRT, *nicotine replacement therapy*), wareniklinę lub bupropion [20]. Dostępny jest również preparat złożony bupropionu z naltreksonem (*Mysimba*®), a także preparaty pochodzenia roślinnego — wyciągi z nasion złotokapu zwyczajnego — cytizyna (*Tabex*®, *Desmoxan*®). Farmakoterapia w przybliżeniu

podwaja szansę pacjentów na rzucenie palenia, a substancje farmakologiczne pierwszego wyboru, zatwierdzone opcje farmakoterapii, obejmują gumę nikotynową, pastylkę do ssania, plaster, aerozol do nosa i inhalator, jak również leki wymienione wyżej. Terapie drugiego rzutu (stosowane m.in. w Stanach Zjednoczonych) obejmują leki starsze, o wielu działaniach niepożądanych — nortriptylinę i klonidynę [21]. Najnowsze dane pokazują natomiast, że farmakologiczne leczenie uzależnienia od nikotyny oparte na preparatach nikotynozastępczych jest mniej skuteczne od elektronicznych papierosów [22].

Należy jednak zauważyć, że sposoby te zwiększają jedynie szansę powodzenia terapii, w żadnym wypadku nie zapewniając skuteczności rzucenia palenia papierosów. Część pacjentów, niezależnie od wysiłków przedstawicieli służby zdrowia i wszelkiej pomocy farmakologicznej, paliło i dalej będzie palić papierosy. U tych osób można byłoby rozważyć strategię zmniejszania narażenia na skutki palenia tradycyjnych papierosów poprzez zastosowanie bezdymnych produktów dostarczających nikotynę o obniżonym ryzyku, tak zwanych produktów *heat-not-burn* (HnB).

PRODUKTY TYPU *HEAT-NOT-BURN* NA TLE KLASYCZNYCH PRODUKTÓW TYTONIOWYCH

Produkty HnB są obecnie jednymi z nowszych rodzajów produktów tytoniowych. *Heat-not-burn* to urządzenia elektroniczne, które podgrzewając przetworzony tytoń, nie dopuszczają do zachodzenia procesu spalania. Mają one powodować to, że dostarczany w tym procesie do płuc aerozol zawiera istotnie mniejsze stężenia substancji toksycznych niż dym papierosowy. W Polsce zarejestrowano obecnie dwa tego typu produkty: glo (produkowane przez *British American Tobacco*) oraz IQOS (zaprojektowane przez *Philip Morris International*). Urządzenia te wyposażone są w ładowarkę, podgrzewacz oraz wkłady tytoniowe. Wsunęte do podgrzewacza wkłady ogrzewa sterowany elektronicznie element grzejny. *Heat-not-burn* nie są rodzajem papierosów elektronicznych (e-papierosów), które wykorzystują opary nikotyny zawieszone w substancjach pochłaniających wilgoć (tzw. liquidach). Stanowią nowocześniejszą i potencjalnie mniej szkodliwą formę używania tytoniu, w pewnym stopniu podobną do stosowanej w klasycznych papierosach, jednak istotnie ograniczającą emisję wielu szkodliwych substancji.

Pierwsze produkty HnB pojawiły się na rynku w 2014 roku i wówczas zaczęły zdobywać coraz większą

popularność [23]. W tym czasie, dzięki rosnącej świadomości społecznej i zdrowotnej dotyczącej wpływu palenia na zdrowie, produkty HnB stały się obiektem kilku szerszych, rzetelnych badań naukowych, dzięki którym opisano bliżej ich wpływ na zdrowie człowieka.

Niezależne randomizowane badania kontrolne wykazały, że przejście z palenia papierosów na stosowanie produktów HnB powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na potencjalnie szkodliwe substancje zawarte w dymie tytoniowym. Należy jednak zauważyć, że nie można tych wyników uogólniać na wszystkie urządzenia typu HnB, ponieważ znacząca większość z tych badań dotyczyła 3 licencjonowanych produktów [24, 25]. Z tego powodu poniższe dane należy interpretować tylko w odniesieniu do tych produktów.

W cytowanych badaniach wykazano, że jednorazowe zastosowanie produktu HnB dostarcza nikotynę równie szybko, jak palenie papierosów, a jednocześnie nie pozwala na osiągnięcie tak wysokiego maksymalnego stężenia, jak w przypadku papierosów oraz zmniejsza całkowitą ekspozycję na liczne związki toksyczne (m.in. akroleina, benzen, benzo(a)piren, 4-aminobifenyl, aldehyd krotonowy, toluen), zbliżając się niekiedy do wartości obserwowanych w grupie stosującej całkowitą abstynencję tytoniową (m.in. tlenek węgla, piren, akrylonitryl, aminonafталeny). Redukcja poziomu karboksyhemoglobiny we krwi u pacjentów, którzy zastąpili palenie papierosów produktem HnB, wynosiła po 5 dniach średnio około 50% wartości wyjściowej [24–26]. Wiązało się to z korzystnym osłabieniem chęci zapalenia kolejnego papierosa, jednak w opinii badanych pacjentów dawało mniejszy poziom satysfakcji ocenianej na podstawie kwestionariuszy niż ten obserwowany w przypadku klasycznych papierosów [27]. Powyższe obserwacje przełożyły się na zmianę nawyków włączonych do badań pacjentów. Wykazano, że zaproponowanie dotychczasowym palaczom zamiany klasycznych papierosów na produkt HnB powodowało ograniczenie zużycia wkładów tytoniowych o około 20% w stosunku do liczby wypalanych dziennie papierosów [28]. Włączeni do badań pacjenci chętnie kontynuowali stosowanie produktu (blisko 90%), a odsetek osób równocześnie palących papierosy i stosujących IQOS® był niski [29].

Z punktu widzenia lekarzy praktyków zajmujących się interwencjami zdrowotnymi u pacjentów palących papierosy najważniejsza jest odpowiedź na następujące pytanie: „W jaki sposób zmniejszona ekspozycja na

dym tytoniowy oraz substancje smoliste związana ze stosowaniem produktów HnB przekłada się na zdrowie i rokowanie pacjentów?”. Pierwszych odpowiedzi, na razie uzyskanych w krótkim czasie, na to zagadnienie dostarczyły wyniki badań przeprowadzonych *in vivo* u osób niepalących, palaczy papierosów oraz osób stosujących produkt HnB.

U zdrowych ochotników badano wiele biomarkerów sercowo-naczyniowych, które są powszechnie stosowane w ocenie metabolizmu lipidów (cholesterol frakcji LDL i triglicerydy), zapalenia (fibrinogen, białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą [*hs-CRP*, *high-sensitivity C-reactive protein*], liczba białych krwinek), stresu oksydacyjnego (8-epi-prostaglandyna F2 [*8-epi-PGF2*], malonodialdehyd [*MDA*, *malondialdehyde*], oksydowane LDL [*ox-LDL*] i peroksydaza glutationu [*GPx*, *glutathione peroxidase*] itp.), oraz ich potencjalny związek z paleniem tytoniu [30]. Wykazano, że palenie papierosów łączy się z istotnym wzrostem stężenia tych biomarkerów, co przekłada się na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego. Zamiana papierosów na produkt typu HnB powoduje natomiast już po 5 dniach istotne zmniejszenie stężenia biomarkerów świadczących o ekspozycji na dym papierosowy [31]. Zmiany obserwuje się przede wszystkim w klinicznie istotnych biomarkerach stresu oksydacyjnego (8-epi-PGF2α), aktywności płytek, funkcji śródbłonna, metabolizmu lipidów oraz czynności płuc (wymuszona objętość wydechu w ciągu 1. sekundy [*FEV1*, *forced expiratory volume in 1 second*]). Co więcej, te parametry już po tak krótkim czasie stają się porównywalne do obserwowanych u pacjentów, którzy nie palą papierosów. Podobne spostrzeżenia dotyczą zawartości czynników rakotwórczych w aerozolu HnB [32]. Obserwowane wyniki badań sugerują, że przejście na produkty typu HnB u osób długotrwale palących może potencjalnie zmniejszyć niekorzystny wpływ na zdrowie konwencjonalnych papierosów. Podobne wyniki badań naukowych stały się podstawą do wprowadzenia w niektórych krajach zapisów prawnych regulujących stosowanie produktów HnB. Alternatywne produkty tytoniowe, do których są zaliczane produkty HnB, bywają nawet określane w piśmiennictwie mianem „produktów tytoniowych obniżonego ryzyka” (*RRP*, *reduced risk tobacco product*). Ich wprowadzenie w Japonii i Korei Południowej przyczyniło się nawet do istotnego spadku sprzedaży klasycznych papierosów [33, 34].

REGULACJE PRAWNE DOTYCZĄCE PRODUKTÓW TYTONIOWYCH

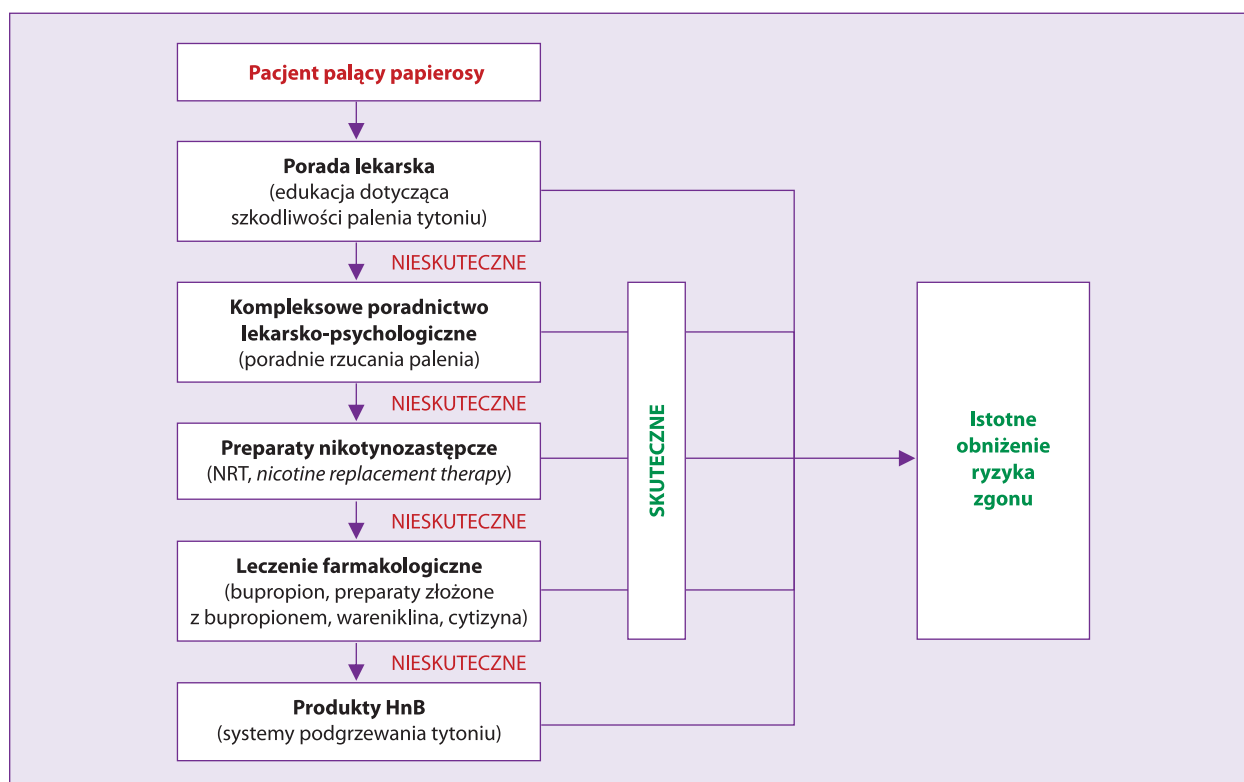
Ogromne środki finansowe zainwestowano w programy prozdrowotne mające na celu redukcję narażenia na dym tytoniowy. Podejścia do omawianego zagadnienia różnią się istotnie w zależności od analizowanego kraju.

W Polsce jeszcze w latach 80. ubiegłego wieku około 40% dorosłych paliło wyroby tytoniowe, w ostatnich latach liczba ta spadła do około 24% i — jak wskazują dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego — odsetek ten od 2015 roku stabilizuje się na tym samym poziomie [35]. Jednym z istotnych czynników, które wpłynęły na taki spadek palenia tytoniu, była ustawa z 1997 roku o ochronie zdrowia przed następstwami używania tytoniu i wyrobów tytoniowych. Po jej wprowadzeniu pojawił się całkowity zakaz reklamowania wyrobów tytoniowych w mediach, zabroniono również palenia na terenie takich instytucji jak szpitale, zakłady pracy, środki transportu publicznego czy lokale gastronomiczno-rozrywkowe. Stosowane obecnie metody zwalczania uzależnienia od tytoniu, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), obejmują: monitorowanie postaw wobec tytoniu, ochronę przed dymem tytoniowym, oferowanie pomocy w leczeniu uzależnienia, informowanie o ryzyku zdrowotnym związanym z używaniem tytoniu i ostrzeganie przed tym ryzykiem, eliminowanie praktyk marketingowych naruszających zakaz reklamy i promocji wyrobów tytoniowych, stymulowanie wzrostu cen wyrobów tytoniowych [36]. Obecnie Polska jest jednym z liderów wdrażania tych postulatów na świecie. Jest także jednym z liderów wprowadzania polityki antynikotynowej. Ministerstwo Zdrowia kontynuuje działania mające na celu ograniczanie palenia wyrobów tytoniowych. Ustanowiono między innymi zakaz wprowadzania do obrotu papierosów mających charakterystyczny aromat, ostrzeżenia obecne na opakowaniach papierosów oraz regulację dotyczącą papierosów elektronicznych. Dalsze działania społeczne i edukacyjne są jednak niezbędne dla pełnego wyeliminowania dymu tytoniowego w Polsce.

Podejście do problemu palenia tytoniu na poziomie społecznym różni się istotnie pomiędzy poszczególnymi krajami. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w lipcu 2017 roku zwróciła uwagę na konieczność ograniczenia stężenia nikotyny w papierosach, podkreślając jednocześnie rolę alternatywnych, przebadanych technologii

dostarczających nikotynę [37]. Celem kompleksowego planu redukcji uzależnienia od nikotyny jest odzwyczajenie palaczy od wyrobów tytoniowych i doprowadzenie do zerwania z nałogiem lub skierowanie ich w stronę mniej szkodliwych, alternatywnych form nikotyny, takich jak produkty HnB [38].

Jednym z krajów, w którym szczególną wagę przywiązuje się do ustawodawstwa nikotynowego, jest Wielka Brytania. Wydano już dokumenty sygnowane przez takie organizacje, jak *the Royal College of Physicians*, *House of Commons Science and Technology Committee*, *National Institute of Clinical Excellence*, oraz naukowe ciała doradcze brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia: *Committees on Toxicity, Carcinogenicity and Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment* czy *Public Health England* [39–42]. Wszystkie wskazują na potrzebę wspierania długoterminowych programów badawczych, aby zapewnić, że dowody związane z oddziaływaniem produktów HnB na zdrowie nie zależą wyłącznie od wpływu na rzetelność badań przemysłu tytoniowego lub producentów e-papierosów. Organizacje te podkreślają, że redukcja ekspozycji pacjenta na związki szkodliwe płynąca ze zmiany klasycznych papierosów na produkty HnB może potencjalnie skutkować zmniejszeniem ryzyka powodowanego przez produkty tytoniowe, w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów, jednak musi być to przedmiotem dalszych badań. Łączy się to z faktem, że stężenie nikotyny w aerozolu licencjonowanych produktów HnB jest niższe niż w dymie papierosowym. Stwierdzono także znacząco niższe (średnio o > 90%) stężenia kluczowych związków szkodliwych wymienianych na liście WHO [43–45]. Jak zapisano we wspomnianych dokumentach, licencjonowane, bezdymne produkty zawierające nikotynę są sposobem ograniczenia szkód powodowanych przez tytoń zarówno dla osób palących, jak i biernie narażonych na dym tytoniowy. Istotnie bezpieczniejsze niż palenie tytoniu jest używanie licencjonowanych, alternatywnych produktów zawierających nikotynę, mogących zastąpić groźny nałóg lub stać się tymczasowym pomostem do całkowitego rzucenia produktów zawierających nikotynę. Takie rozumowanie w sposób szczególny rozwiewa również etyczne wątpliwości co do udziału lekarzy w debacie nad produktami typu HnB. Medycyna już dawno zaakceptowała i z powodzeniem praktykuje na przykład stosowanie terapii metadonowej w odzwyczajaniu od ciężkich narkotyków. *Per analogiam* nawet najkrytyczniejsi względem jakichkolwiek produktów tytoniowych



Rycina 1. Propozycja schematu interwencji mających na celu rzucenie palenia; HnB (*heat-not-burn*) — produkty tytoniowe oparte na podgrzewaniu tytoniu

lekarze powinni dostrzegać rolę produktów typu HnB w walce z tradycyjnymi papierosami.

Podkreśla się jednocześnie niemożność dokonania precyzyjnej kwantyfikacji redukcji ryzyka z powodu braku danych dotyczących zależności pomiędzy przyjętą dawką poszczególnych substancji szkodliwych a potencjalnymi efektami zdrowotnymi. W konsekwencji niezbędne jest kontynuowanie badań, które pozwolą dokładniej ocenić efekty stosowania produktów HnB w perspektywie długofalowej.

PODSUMOWANIE

Palenie tytoniu jest bezsprzecznie jednym z najważniejszych czynników prowadzących do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Jest także niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju wielu typów nowotworów. Sprawia to, że palenie tytoniu również od wielu lat uznaje się za jeden z głównych powodów zgonu w populacji ogólnej. Każdy lekarz powinien walczyć wszelkimi dostępnymi metodami z paleniem papierosów jako przyczyną chorób serca i naczyń, płuc oraz nowotworów.

Pomimo szeroko zakrojonych działań prozdrowotnych, kampanii informacyjnych oraz rozwoju metod

farmakoterapii nikotynizm pozostaje nadal nierozwiązanym problemem społecznym. Niezależnie od przedsięwziętych interwencji pewien (ciągle wysoki) odsetek osób, często mających wyjściowo podwyższone ryzyko wystąpienia chorób zależnych od ekspozycji na tytoń, nie rezygnuje z palenia. Prawdopodobnie tego trendu nie można powstrzymać żadnymi metodami. Potencjalną pomocą, nie tyle w leczeniu nikotynizmu, ile redukcji niekorzystnych skutków zdrowotnych nałogu, mogą być produkty typu HnB. Jak wykazano powyżej, ich zastosowanie przez nałogowego palacza powoduje zmniejszenie ekspozycji na szkodliwe i potencjalnie szkodliwe substancje zawarte w dymie tytoniowym. Obserwacje dotyczące zainteresowania pacjentów tą formą produktów tytoniowych pokazują, że zyskują one coraz większą grupę odbiorców, a sami lekarze powinni posiadać wiedzę na temat produktów HnB i ich wpływu na zdrowie [46, 47]. Wyniki jednego z badań przeprowadzonych w Polsce wykazały, że 49,7% palaczy, którzy używali produktu HnB, nie powróciło już do palenia papierosów. W przypadku papierosów elektronicznych odsetek ten wyniósł jedynie 16,1% (badanie przeprowadzone w 2018 roku na zlecenie Biura do spraw Substancji

Chemicznych — agendy Ministerstwa Zdrowia) [48]. Deklaracje badanych wskazują zatem na to, że systemy podgrzewające tytoń sprawdzają się jako alternatywa dla tradycyjnych papierosów bardziej niż papierosy elektroniczne z liquidem. W świetle dotychczas opublikowanych dowodów naukowych wydaje się, że produkty HnB stanowić mogą bezpieczniejszą alternatywę dla nałogowo palących pacjentów, u których kompleksowe leczenie uzależnienia od nikotyny zakończyło się niepowodzeniem. Jednocześnie niezbędne jest kontynuowanie badań ukierunkowanych na ocenę długofalowego wpływu tych produktów na zdrowie ich użytkowników.

KONFLIKT INTERESÓW

Honoraria wykładowe lub uczestnictwo w grupach doradczych następujących producentów wyrobów tytoniowych lub leków stosowanych w uzależnieniu od tytoniu: Filip M. Szymański — nie zgłoszono, Piotr Kuna — nie zgłoszono, Anna E. Płatek — nie zgłoszono, Robert Kowalik — nie zgłoszono, Joanna Gotlib — nie zgłoszono, Krzysztof J. Filipiak — Pfizer, Valeant.

PIŚMIENNICTWO

- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: 10.1093/eurheartj/ehw106, indexed in Pubmed: 27222591.
- Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455): 1519, doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE, indexed in Pubmed: 15213107.
- Kiiskinen U, Vartiainen E, Puska P, et al. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16(8): 1103–1112, indexed in Pubmed: 9794712.
- Prescott E, Hippe M, Schnohr P, et al. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998; 316(7137): 1043–1047, doi: 10.1136/bmj.316.7137.1043, indexed in Pubmed: 9552903.
- Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46(1): 91–111, indexed in Pubmed: 12920702.
- Henningfield JE, Stapleton JM, Benowitz NL, et al. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend*. 1993; 33(1): 23–29, indexed in Pubmed: 8370337.
- Benowitz NL, Kuyt F, Jacob P, et al. Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 32(6): 758–764, doi: 10.1038/clpt.1982.233, indexed in Pubmed: 7140139.
- Benowitz NL, Jacob P, Denaro C, et al. Stable isotope studies of nicotine kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 49(3): 270–277, doi: 10.1038/clpt.1991.28, indexed in Pubmed: 2007322.
- Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1989; 321(21): 1426–1432, doi: 10.1056/NEJM198911233212102, indexed in Pubmed: 2682242.
- Calverley PM, Leggett RJ, Flenley DC. Carbon monoxide and exercise tolerance in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283(6296): 878–880, doi: 10.1136/bmj.283.6296.878, indexed in Pubmed: 6793157.
- Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect*. 1985; 64: 111–126, doi: 10.1289/ehp.8564111, indexed in Pubmed: 3007083.
- Lykkesfeldt J, Christen S, Wallock LM, et al. Ascorbate is depleted by smoking and replenished by moderate supplementation: a study in male smokers and nonsmokers with matched dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(2): 530–536, doi: 10.1093/ajcn/71.2.530, indexed in Pubmed: 10648268.
- Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med*. 1995; 332(18): 1198–1203, doi: 10.1056/NEJM199505043321804, indexed in Pubmed: 7700313.
- Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003; 46(1): 79–90, indexed in Pubmed: 12920701.
- Taylor TLD, Bryant A, Keyse L, Joloza MT. Smoking-related behaviour and attitudes, 2005. Office for National Statistics, London 2006.
- Prescott E, Scharling H, Osler M, et al. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56(9): 702–706, doi: 10.1136/jech.56.9.702, indexed in Pubmed: 12177089.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009; 16(2): 121–137, doi: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d, indexed in Pubmed: 19287307.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(6): 636–648, doi: 10.1177/2047487315569401, indexed in Pubmed: 25687109.
- Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2): CD000165, doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub3, indexed in Pubmed: 18425860.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991; 86(9): 1119–1127, indexed in Pubmed: 1932883.
- Barboza JL, Patel R, Patel P, et al. An update on the pharmacotherapeutic interventions for smoking cessation. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(11): 1483–1496, doi: 10.1080/14656566.2016.1197203, indexed in Pubmed: 27267498.
- Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 629–637, doi: 10.1056/NEJMoa1808779, indexed in Pubmed: 30699054.
- Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, et al. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control*. 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054419, indexed in Pubmed: 30181382.
- Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S, et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: a randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81: 489–499, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.014, indexed in Pubmed: 27693654.

25. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81 Suppl 2: S139–S150, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003, indexed in Pubmed: 27816672.
26. Gale N, McEwan M, Eldridge A, et al. Changes in biomarkers of exposure on switching from a conventional cigarette to tobacco heating products: a randomized, controlled study in healthy Japanese subjects. *Nicotine Tob Res*. 2018, doi: 10.1093/ntr/nty104, indexed in Pubmed: 29912406.
27. Cappelleri JC, Bushmakin AG, Baker CL, et al. Confirmatory factor analyses and reliability of the modified cigarette evaluation questionnaire. *Addict Behav*. 2007; 32(5): 912–923, doi: 10.1016/j.addbeh.2006.06.028, indexed in Pubmed: 16875787.
28. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S, et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: a randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81: 489–499, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.014, indexed in Pubmed: 27693654.
29. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, et al. Effects of switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (part 1). *Nicotine Tob Res*. 2018; 20(2): 161–172, doi: 10.1093/ntr/ntw287, indexed in Pubmed: 28177489.
30. Lüdicke F, Magnette J, Baker G, et al. A Japanese cross-sectional multicentre study of biomarkers associated with cardiovascular disease in smokers and non-smokers. *Biomarkers*. 2015; 20(6-7): 411–421, doi: 10.3109/1354750X.2015.1096303, indexed in Pubmed: 26616146.
31. Lüdicke F, Picavet P, Baker G, et al. Effects of switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on clinically relevant risk markers: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (part 2). *Nicotine Tob Res*. 2017; 20(2): 173–182, doi: 10.1093/ntr/ntx028.
32. Mallock N, Böss L, Burk R, et al. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol*. 2018; 92(6): 2145–2149, doi: 10.1007/s00204-018-2215-y, indexed in Pubmed: 29730817.
33. <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20190127000090> (23.04.2019).
34. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273459/WHO-NMH-PND-18.7-eng.pdf> (23.04.2019).
35. <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polakow-do-palenia-tytoniu-Raport-2017.pdf> (23.04.2019).
36. Streszczenie Raportu Światowej Organizacji Zdrowia WHO. www.who.int/un.org.pl/common/files_download.php?fid=33 (23.04.2019).
37. Smith TT, Hatsukami DK, Benowitz NL, et al. Whether to push or pull? Nicotine reduction and non-combusted alternatives — two strategies for reducing smoking and improving public health. *Prev Med*. 2018; 117: 8–14, doi: 10.1016/j.ypmed.2018.03.021, indexed in Pubmed: 29604326.
38. Yang YT. FDA's regulatory shift on tobacco control. *Prev Med*. 2018; 113: 153–155, doi: 10.1016/j.ypmed.2018.02.003, indexed in Pubmed: 29866276.
39. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products (23.04.2019).
40. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/smoking-tobacco-harm-reduction-approaches> (23.04.2019).
41. <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmstech/505> (23.04.2019).
42. https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf (23.04.2019).
43. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation: Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulations. Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C. ed. Report on the scientific basis of tobacco product regulations. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3. In: Fifth report of a WHO Study Group. Technical Report Series 989. World Health Organization, Geneva 2015.
44. Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018; 93: 131.
45. Schaller JP, Keller D, Poget L, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016; 81 Suppl 2: S27–S47, doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.001, indexed in Pubmed: 27720919.
46. Caputi TL, Leas E, Dredze M, et al. They're heating up: Internet search query trends reveal significant public interest in heat-not-burn tobacco products. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185735, doi: 10.1371/journal.pone.0185735, indexed in Pubmed: 29020019.
47. Marynak KL, Wang TW, King BA, et al. Awareness and ever use of “heat-not-burn” tobacco products among U.S. Adults, 2017. *Am J Prev Med*. 2018; 55(4): 551–554, doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.031, indexed in Pubmed: 30033025.
48. https://www.chemikalia.gov.pl/monitorowanie_rynku_epapierosow.html (23.04.2019).

Zatorowość płucna AD 2019 — czego możemy się spodziewać po kolejnych wytycznych?

Pulmonary embolism AD 2019: what can we expect from forthcoming guidelines?

Marcin Tomasz Welnicki¹, Anna Sylwia Adamska-Welnicka²

¹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

STRESZCZENIE

Od opublikowania ostatnich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zatorowości płucnej (PE) minęło już 5 lat. Zagadnienia określone wówczas jako „obszary niepewności” to przede wszystkim wskazania do leczenia zatorowości drobnych naczyń oraz stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K. Wydaje się jednak, że obecnie wiele aspektów diagnostyki i terapii PE wymaga aktualizacji. Niniejszy artykuł powstał na kanwie wykładu o tym samym tytule wygłoszonego podczas X Konferencji Czasopisma „Choroby Serca i Naczyń”.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2): 143–146

Słowa kluczowe: przekłatkowa ultrasonografia płuc, reguła PERC, zatorowość drobnych naczyń

ABSTRACT

It has been four years since the publication of the latest guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary embolisms. Issues identified then as areas of uncertainty were, principally, indications for the treatment of a small vessel

embolism and the use of non-vitamin K antagonists as oral anticoagulants. It seems, however, that after four years many aspects of the diagnosis and therapy of pulmonary embolisms need updating. This article is based on a lecture of the same title delivered during the 10th Conference of the Journal “Choroby Serca i Naczyń”.

Choroby Serca i Naczyń 2019, 16 (2): 143–146

Key words: transthoracic lung ultrasound, PERC rule, small vessel embolism

Przewidywanie treści nowych, nieopublikowanych wytycznych zawsze przypomina „wrózenie z kart”. Od 2014 roku wiedza na temat zatorowości płucnej (PE, *pulmonary embolism*) znacznie się pogłębiła, chociażby w zakresie doświadczenia z zastosowaniem doustnych leków przeciwkrzepliwymi niebędącymi antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*). Zebraliśmy już więc pewne spostrzeżenia i mamy swoje oczekiwania. W subiektywnej ocenie dwojga internistów w nowym dokumencie warto by przede wszystkim rozwinąć zagadnienia zaliczone w 2014 roku do obszarów niepewności, tj. zasady leczenia zatorowości drobnych naczyń oraz rolę NOAC w terapii [1]. Patrząc na oba problemy szerzej, można dostrzec, że doprecyzowania wymagają zarówno zasady leczenia, jak i diagnostyki PE, zwłaszcza w pewnych szczególnych grupach pacjentów.

W wytycznych z 2014 roku wprowadzono uproszczone skale Wellsa i genewską [1]. W swoich pierwotnych

Adres do korespondencji:

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

wersjach zawierały one punktacje ułamkowe. Praktyczniejsza jest skala Wellsa (ma 7 zamiast 9 zmiennych, jedną wartość dla częstości rytmu serca [HR, *heart rate*]). Dużą jej zaletą, ale jednocześnie potencjalną pułapką, jest odwołanie się do intuicji i doświadczenia lekarza („alternatywna diagnoza mniej prawdopodobna niż PE”). Jeśli spełniona zostanie tylko ta przesłanka, to decydujące znaczenie w dalszym toku diagnostycznym będzie miało stężenie D-dimeru [1]. Może być ono jednak niespecyficycznie podwyższone w wielu przypadkach klinicznych. Doherty [2] w takiej sytuacji proponuje zastosowanie reguły PERC (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*) i odpowiedzenie sobie na pytania, czy:

- wiek wynosi poniżej 50 lat;
- HR jest mniejsza niż 100/min;
- wysycenie krwi tętniczej tlenem (SatO₂) przekracza 95%;
- nie występuje krwiotłucie;
- nie stosowano estrogenów;
- nie wykonywano zabiegów chirurgicznych i (lub) nie doszło urazów w ostatnich 4 tygodniach;
- w wywiadzie nie stwierdza się przebytej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*);
- nie występują asymetryczne obrzęki.

Jeśli pacjent według skali Wellsa uzyskałby co najwyżej 1 punkt (lub ≤ 4 pkt. w tradycyjnej wersji skali),

a w regule PERC wszystkie warunki byłyby spełnione (8 odpowiedzi na „tak”), to można by odstąpić od wykonania badania stężenia D-dimeru i uznać PE za wykluczoną [2].

Diagnostykę PE warto także uzupełnić o przekłatkowe badanie ultrasonograficzne płuc (LUS, *lung ultrasound*). Praktyczna rola LUS w diagnostyce PE została uwzględniona już w protokole BLUE (*Bedside Lung Ultrasound in Emergency*) [3]. Odnoszą się do niej także wytyczne LUS *point-of-care* z 2012 roku oraz polskie rekomendacje dotyczące zastosowania LUS w chorobach wewnętrznych (POLLUS-IM, *Polish Recommendations for Lung Ultrasound in Internal Medicine*) [4, 5]. Badanie LUS staje się szczególnie przydatne, jeśli angiografia metodą tomografii komputerowej (angio-CT, *angiography computed tomography*) jest przeciwwskazana (cięża, ciężkie uszkodzenie nerek) lub nieosiągalna w danym momencie. W przypadku uwidocznienia konsolidacji podopłucnowej można określić, czy ma ona charakter zapalny, niedodmowy czy też zawałowy [4]. W polskim dokumencie POLLUS-IM dokładnie opisano cechy konsolidacji zawałowej: zwykle zmiana ma owalny kształt, wyraźny zarys, w badaniu metodą kolorowego doplera amputowane u podstawy konsolidacji naczynie (tzw. *vascular sign*), nad konsolidacją, lokalnie, obecna jest niewielka objętość płynu w jamie opłucnowej (ryc. 1). Prawidłowy wynik badania LUS nie



Rycina 1. Typowa konsolidacja podopłucnowa w przebiegu zatorowości płucnej; A — płyn w jamie opłucnowej, B — linia opłucnej, C — owalna, hipoechogeniczna konsolidacja podopłucnowa, D — amputowane u podstawy konsolidacji naczynie (*vascular sign*). Badanie wykonano metodą kolorowego doplera sondą Convex z użyciem aparatu Philips Lumify (zbiory własne III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

wyklucza jednak PE [5]. W protokole BLUE przyjęto założenie, że w przypadku ostrej duszności i uzyskania prawidłowego obrazu w badaniu LUS należy przede wszystkim przeprowadzić różnicowanie między zaostreniem obturacyjnej choroby płuc oraz PE, uzupełniając badanie LUS o ocenę żył kończyn dolnych w ultrasonograficznym (USG) teście uciskowym [3–5]. Nazerian i wsp. [6] uwzględnili te sugestie w modyfikacji skali Wellsa, uzupełniając ją o LUS (stwierdzenie typowych konsolidacji premiowano 3 pkt.). Spośród 446 pacjentów z podejrzeniem PE rozpoznanie potwierdzono u 25% osób. Uzupełnienie skali Wellsa o LUS zwiększało czułość oceny z 57,6% do 69,6% i specyficzność z 68,2% do 88,2%. Autorzy badania oszacowali, że uzupełnienie oceny klinicznej o USG żył kończyn dolnych, LUS i oznaczenie stężenia D-dimeru pozwoliłoby uniknąć konieczności wykonania badania angio-CT u 50% w porównaniu z 27% osób w przypadku zastosowania standardowej obecnie procedury diagnostycznej [6].

Badanie LUS może także zwiększyć liczbę rozpoznanych subsegmentalnej i obwodowej PE. Postępowanie w takich przypadkach wciąż wzbudza jednak kontrowersje. W 2017 roku autorzy polskiego konsensusu uznali, że wykrycie izolowanej skrzepliny zlokalizowanej w tętnicy subsegmentalnej stanowi przesłankę do zastosowania leczenia przeciwzakrzepowego przez 3 miesiące, jeśli:

- pacjent przebywa w szpitalu z powodu innej patologii;
- chory jest unieruchomiony;
- współistnieje nowotwór złośliwy;
- stwierdzono małą rezerwę płucno-sercową;
- występują objawy kliniczne PE i wyklucza się ich powiązanie z inną patologią [7].

Stanowisko to jest wyważone i pozostaje w zgodzie z opiniami zagranicznych ekspertów [8]. Według Federico i wsp. [9] ryzyko zgonu lub nowego epizodu zakrzepowo-zatorowego u pacjentów z zatorowością w obrębie naczyń subsegmentalnych, którzy wstępnie w tradycyjnej skali Wellsa uzyskali przynajmniej 4 punkty, jest ponad 5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 5,5; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 2,4–12,6; $p < 0,001$). Warto uwzględnić te dane w nowych wytycznych.

Kolejnym interesującym zagadnieniem jest zastosowanie gazometrii krwi tętniczej w diagnostyce PE. W wytycznych z 2014 roku wspomina się tylko o wartości SatO_2 poniżej 90%, która jest negatywnym czynnikiem rokowniczym uwzględnionym w skali PESI

[1]. Wielu klinicystów uważa natomiast, że stwierdzenie hipoksemii z hipokapnią jest patognomiczne dla PE. W rzeczywistości jednak zasadowica oddechowa występuje w wielu innych chorobach, a u pacjentów z licznymi schorzeniami płuc (zapaleniem, płynem w jamach opłucnowych czy obturacją) niedostosowanie wentylacji pęcherzykowej do przepływu płucnego może mieć bardziej złożony charakter. Rodger i wsp. [10] oraz Matsukota i wsp. [11] w swoich badaniach nie zidentyfikowali żadnego parametru gazometrycznego, który miałby wystarczającą siłę predykcyjną do wykluczenia PE. Massoti i wsp. [12] dowodzą z kolei, że u pacjentów w podeszłym wieku istnieje związek między ciężką hipokseміą oraz pęcherzykowo-tętniczą różnicą ciśnień parcjalnych tlenu ($A-a\text{DO}_2$) a występowaniem PE. Jednocześnie autorzy ci zauważają, że zasadowica oddechowa w przebiegu PE pojawia się rzadziej u osób sędziwych niż u młodych [12]. Gazometria krwi tętniczej jest oczywiście bardzo ważnym badaniem, jej wynik nie pozwala jednak wykluczyć ani potwierdzić PE.

Pozostaje więc kwestia leczenia. Obecnie nikt chyba nie ma wątpliwości, że w nowych wytycznych znaczenie NOAC będzie większe niż antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*). Dyskusyjna pozostaje kwestia zamiany leczenia heparyną drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) na riwaroksaban lub apiksaban. Oba leki są podawane w zwiększonych dawkach przez pierwszy okres terapii — 21 dni w przypadku riwaroksabanu i 7 dni w przypadku apiksabanu. Intuicyjnie stosuje się często zasadę:

- riwaroksaban 2 razy 15 mg przez 30 dni minus liczba dni leczenia terapeutyczną dawką LMWH lub
- apiksaban 2 razy 10 mg przez 7 dni minus liczba dni leczenia terapeutyczną dawką LMWH.

Należałoby usankcjonować takie lub inne postępowanie odpowiednim zapisem w wytycznych. Wyzwaniem pozostaje również leczenie przeciwkrzepliwych pacjentów z chorobami onkologicznymi, u których stwierdzono VTE. Ryzyko jej wystąpienia w tej populacji jest 4–6-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [13]. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wraz z zakażeniami stanowią drugą pod względem częstości przyczynę zgonów pacjentów onkologicznych. W praktyce wyzwaniem jest nie tylko diagnostyka VTE, lecz także leczenie pacjentów z tą chorobą. Autorzy polskich wytycznych dotyczących pacjentów z chorobami onkologicznymi zalecają stosowanie w pierwszej kolejności LMWH w dawce terapeutycznej przez 1–3 miesiące od rozpoznania,

a następnie w dawce zmniejszonej do 75–80% do 6. miesiąca [13]. Po tym okresie można rozważyć stosowanie VKA, nie zaleca się jednak stosowania NOAC. W przypadku stosujących wcześniej NOAC z powodu migotania przedsionków u pacjentów onkologicznych, u których stwierdzono chorobę zakrzepowo-zatorową, wskazana jest konwersja do LMWH. Dotychczas w badaniach wykazano, że leki z grupy NOAC obniżają ryzyko progresji i nawrotu VTE, były to jednak oceny retrospektywne, a grupę kontrolną stanowili chorzy przyjmujący najpierw LMWH, a następnie VKA. W badaniu SELECT-D (*Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial*) rivaroksaban powodował z kolei więcej powikłań krwotocznych niż dalteparyna [14]. Być może trwające wciąż badania CALLISTO (*Cancer Associated thrombosis-expLoring soLutions for patlentS through Treatment and prevention with rivarOxaban*) dostarczą nowych danych na temat rivaroksabanu. W przededniu publikacji nowych wytycznych są już natomiast dostępne interesujące dane dotyczące apiksabanu. W badaniu AVERT, w porównaniu z placebo, apiksaban o 59% obniżał ryzyko wystąpienie VTE u pacjentów onkologicznych zakwalifikowanych do chemioterapii. Krwawienia w grupie otrzymującej apiksaban występowały 2-krotnie częściej, komparatorem było jednak placebo, fakt ten nie powinien więc dziwić [15]. Z kolei w badaniu ADAM-VTE, służącym porównaniu apiksabanu i dalteparyny, nie wykazano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa leczenia. W grupie otrzymującej apiksaban mniej było natomiast nawrotów VTE. Nie bez znaczenia jest również fakt, że pacjenci wyraźnie preferowali leczenie doustne [16].

Podsumowując, w nowych wytycznych dotyczących PE spodziewamy się ostatecznego wykluczenia VKA na rzecz stosowania NOAC. Liczymy również na rozbudowanie części poświęconej leczeniu pacjentów z chorobami onkologicznymi oraz zatorowości drobnych naczyń. Oczekujemy wreszcie uwzględnienia w diagnostyce możliwości, jakie daje badanie LUS. Czas pokaże, czy nowe wytyczne spełnią w tym zakresie nasze oczekiwania.

Piśmiennictwo

1. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości

- ci płucnej w 2014 roku. *Kardiologia Polska*. 2014; 72(11): 997–1053, doi: 10.5603/kp.2014.0211.
2. Doherty S. Pulmonary embolism: an update. *Aust Fam Physician*. 2017; 46(11): 816–820, indexed in Pubmed: 29101916.
3. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008; 134(1): 117–125, doi: 10.1378/chest.07-2800, indexed in Pubmed: 18403664.
4. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38(4): 577–591, doi: 10.1007/s00134-012-2513-4, indexed in Pubmed: 22392031.
5. Buda N, Kosiak W, Radzikowska E, et al. Polish Committee on Lung Ultrasound (PC-LUS) for POLLUS-IM. Polish recommendations for lung ultrasound in internal medicine (POLLUS-IM). *J Ultrason*. 2018; 18(74): 198–206, doi: 10.15557/JoU.2018.0030, indexed in Pubmed: 30451402.
6. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, et al. Ultrasound Wells Study Group. Diagnostic performance of wells score combined with point-of-care lung and venous ultrasound in suspected pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2017; 24(3): 270–280, doi: 10.1111/acem.13130, indexed in Pubmed: 27859891.
7. Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa — wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii. Konsensus Polski 2017. *Acta Angiol*. 2017; 23(2): 73–113.
8. Carrier M, Klok FA. Symptomatic subsegmental pulmonary embolism: to treat or not to treat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 237–241, doi: 10.1182/asheducation-2017.1.237, indexed in Pubmed: 29222261.
9. Angriman F, Ferreyro BL, Posadas-Martinez ML, et al. Wells score and poor outcomes among adult patients with subsegmental pulmonary embolism: a cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(6): 539–545, doi: 10.1177/1076029614559772, indexed in Pubmed: 25424529.
10. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6): 2105–2108, doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2004204, indexed in Pubmed: 11112122.
11. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, et al. Quantification of thin-section CT lung attenuation in acute pulmonary embolism: correlations with arterial blood gas levels and CT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186(5): 1272–1279, doi: 10.2214/AJR.05.0047, indexed in Pubmed: 16632718.
12. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, et al. Arterial blood gas analysis and alveolar-arterial oxygen gradient in diagnosis and prognosis of elderly patients with suspected pulmonary embolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000; 55(12): M761–M764, indexed in Pubmed: 11129400.
13. Wojtukiewicz MZ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with cancers treated conservatively. *Oncol Clin Pract*. 2016; 12: 67–91.
14. Young A i wsp., ASH 2017: Abstrakt 625. <http://www.clinicaltrialresults.org> (26.12.2018).
15. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: 10.1056/NEJMoa1814468, indexed in Pubmed: 30511879.
16. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, et al. Apixaban, dalteparin, in active cancer associated venous thromboembolism, the ADAM VTE trial. *Blood*. 2018; 132: 421.

PATRONAT MEDIALNY

**ACTA
ANGIOLOGICA**

tvmed

ORGANIZATOR



VIII Konferencja Postępy Terapii Przeciwnkrzepliwej i Przeciwpłytkowej

**22–23 listopada 2019 roku
Warszawa**

**Hotel Golden Tulip Warsaw Centre
ul. Towarowa 2**

VII KONFERENCJA CZASOPISMA

**ACTA
ANGIOLOGICA**



18-0279.001.011

Konferencja jest skierowana 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.)

www.ptpip.viamedica.pl

Co-Prestarium Initio tabletki (Perindoprilum argininum + Amlodipinum)

SKŁAD*, POSTĄĆ FARMACEUTYCZNA*: 3,5 mg + 2,5 mg. Jedna tabletki zawiera 2,378 mg perindoprylu, co odpowiada 3,5 mg perindoprylu z arginina oraz 3,4675 mg amlodypiny bezanu, co odpowiada 2,5 mg amlodypiny, 7 mg + 5 mg. Jedna tabletki zawiera 4,756 mg perindoprylu, co odpowiada 7 mg perindoprylu z arginina oraz 6,935 mg amlodypiny bezanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 31,62 mg/63,23 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki. Co-Prestarium Initio, 3,5 mg + 2,5 mg; biała, okrągła tabletki o średnicy 5 mm. Co-Prestarium Initio, 7 mg + 5 mg; biała, okrągła tabletki o średnicy 6 mm, z wytłoczonym znakiem „S” po jednej stronie.**WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Produkt Co-Prestarium Initio jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samotnego u dorosłych.**DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Dawkowanie: Podanie doustne. Produkt Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg jest przeznaczony do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Zalecana dawka początkowa produktu Co-Prestarium Initio to 3,5 mg + 2,5 mg raz na dobę. Po przynajmniej czterech tygodniach leczenia u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie można wystarczająco kontrolować za pomocą produktu Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg, dawkę można zwiększyć do 7 mg + 5 mg raz na dobę. **Szczególne grupy pacjentów:** *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek:* Produkt Co-Prestarium Initio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min), zalecaną dawkę początkową produktu Co-Prestarium Initio jest 3,5 mg + 2,5 mg co drugą dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane może stosować produkt Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć, jeśli ciśnienie pozostaje niekontrolowane. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi. *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Co-Prestarium Initio u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. *Pacjenci w podeszłym wieku:* U pacjentów w podeszłym wieku ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Co-Prestarium Initio. Podczas rozpoczynania leczenia, zalecane od czynności nerek, należy zachować ostrożność. Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować czynność nerek przed zwiększeniem dawki, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi. *Dzieci i młodzież:* Nie określono działań bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Co-Prestarium Initio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych. **Sposób podawania:** Tabletkę produktu Co-Prestarium Initio należy przyjmować w pojedynczej dawce, najlepiej rano i przed posiłkiem. **PRZECIWSKAZANIA:** Nadwrażliwość na substancje czynne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE), pochodne dihydropirydyn lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną. Ciężkie zaburzenie czynności nerek. Obrzęk naczyń nerwowych, związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE, w wywiadzie. Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczyń nerwowych. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Ciężkie niedociśnienie tętnicze. Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny, wznęzenie drogi odpływu z lewej komory (np. wznęzenie zastawki aorty dużego stopnia). Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebiegu ostrego zawału serca. Jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium Initio z aliskirem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współcześnie przeszacowane klębskowe, GFR <60 ml/min/1,73 m²). Pozostałowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne wznęzenie tętnic nerwowych lub wznęzenie tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki. Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** *Specjalne ostrzeżenia:* **Nadwrażliwość / Obrzęk naczyń nerwowych:** Rzadko zgłaszano obrzęk naczyń nerwowych, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosiń i (lub) krtań u pacjentów leczonych inhibitrami ACE, w tym perindoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Co-Prestarium Initio, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk objęło tylko twarz i wargi, zaburzenia zastygają ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwnastawowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczyń nerwowych krtań może spowodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk objęło język, głosiń lub krtań, co mogło spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udzielenie drogi oddechowej. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczyń nerwowych niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczyń nerwowych podczas leczenia produktem Co-Prestarium Initio. Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitrami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzą, a aktywność C-1 estazy była prawidłowa. Obrzęk naczyń nerwowych diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczyń nerwowych jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie perindoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczyń nerwowych. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitril i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów NEP np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczyń nerwowych. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitrami NEP (np. racekadotryl), u pacjentów leczonych perindoprylem, konieczna jest staranna ocena stosunku korzyści do ryzyka. **Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitor mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczyń nerwowych (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferez lipoprotein o małej gęstości (LDL):* U pacjentów poddanych aferez lipoprotein o małej gęstości z użyciem sirolimu dekstranu, przyjmujących jednocześnie inhibitory ACE, rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można jednak uniknąć przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferazą. *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia oddzielającego:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia oddzielającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można uniknąć występowania takich reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje narażają po niemyślnym wznowieniu leczenia. *Pacjenci poddawani hemodializacji:* U pacjentów poddawanych dializatorowi z użyciem błon o dużej przepuszczalności (high-flux) i leczonych jednocześnie inhibitrem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy. *Neutropenia / Agranulocytoza / Malopłytkowość / Niedokrwistość:* U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię, agranulocytozę, malopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Co-Prestarium Initio u pacjentów z kłopotami, pacjentów stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopuryolem lub prokainamidem albo gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenia czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były opane na intensywnym leczeniu antybiotykami. Jeśli produkt Co-Prestarium Initio jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczb krwinek białych, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. bólu gardła, gorączka). *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteronu (RAA):* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. *Pierwotny hiperaldosteronizm:* Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. *Ciąża:* Nie należy rozpoczynać podawania produktu Co-Prestarium Initio podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia produktem Co-Prestarium Initio nie jest niezbędna, u pacjentów planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża została rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Co-Prestarium Initio. Jeśli to właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne. *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:* Produkt Co-Prestarium Initio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana początkowa dawka produktu Co-Prestarium Initio wynosi 3,5 mg + 2,5 mg co drugą dobę. Standardowe postępowanie medyczne u tych pacjentów obejmuje monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi. U niektórych pacjentów z obustronnym wznęzieniem tętnic nerwowych lub wznęzieniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitrami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyniowej obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza jeśli perindopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczogonnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącą zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie podlega dializie. **Przeciśpienie nerek:** Nie zaleca się leczenia produktem Co-Prestarium Initio, ponieważ brak dowodów łączyło odnośnie stosowania tego produktu u pacjentów po niedawnym przebiegu przeciśpienia nerek. **Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe:** W przypadku leczenia pacjenta z obustronnym wznęzieniem tętnic nerwowych lub wznęzieniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki inhibitrami ACE, istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. Leczenie lekami moczogonnymi może być dodatkowym czynnikiem ryzyka. Niewydolność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym wznęzieniem tętnicy nerkowej. **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby:** Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do poronującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących produkt Co-Prestarium Initio, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem Co-Prestarium Initio i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Okres półtrwania produktu jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. **Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:** U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki, zależnie od czynności nerek. Przed zwiększeniem dawki należy monitorować czynność nerek. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi. **Środki ostrożności: Przelano nadciśnienie:** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przebiegu nadciśnienia tętniczego. **Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca:** Produkt Co-Prestarium Initio należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ amlodypina może zwiększyć ryzyko wystąpienia zatorów sercowo-naczyniowych oraz zgonu. **Niedociśnienie tętnicze:** Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawom niedociśnienia tętniczego występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczogodnych, diety z małą ilością soli, dializatorów, biegunk lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem renowacyjnym. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy w trakcie leczenia produktem Co-Prestarium Initio. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować: zawał mięśnia serca lub incydent naczyńnowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrzkrążeniowej. **Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej / Kardiomiopatia przerostowa:** Należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów ACE u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa. **Rasa:** Inhibitory ACE częściowo powodują obrzęk naczyń nerwowych u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Inhibitory ACE mogą być mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Kaszel:** U pacjentów leczonych produktem Co-Prestarium Initio obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE. **Zabieg chirurgiczny / Znieczulenie:** U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, perindopryl może blokować powstawanie angiotensyny II wódną do kompensacyjnego uwalniaenia reniny. Podawanie produktu Co-Prestarium Initio należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynu. **Hiperkalemia:** U niektórych pacjentów leczonych inhibitrami ACE, w tym perindoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkalemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), ciąża, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczogodnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu), suplementy potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, inne inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwpalczne, np. triamteren, amilorid), sole potasu; Lit: Dantrolen (we wlewie). **Szczególna ostrożność:** Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Bakofen; leki moczogodne nieoszczędzające potasu; leki moczogodne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton); Niesteroidowe leki przeciwalgiczne (NLNZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g na dobę; indolony CYP3A4; inhibitory CYP3A4. **Ostrożność:** Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia krwionośne. Głipityny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, witalagliptyna); Trijospirone oraz leki przeciwdrożdżycowe / Leki przeciwpłychnicze / Środki znieczulające; Leki sympatykomimetyczne; Kortykosteroidy; Tetrahydrozatyli; Leki przeciwciepłota receptory alfa-adrenergiczne (prazosyna, alfuzosyna, dokazosyna, tamsulosyna, terazosyna); Amifostyna; Sole żółta; Grejfrut; Takrolimus; Cyklosporyna.

WPŁYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*: Nie zaleca się stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Stosowanie jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ*: U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o odwracalnych zmianach biochemicznych w głowkach płemników. **WPŁYW NA ŻOŁNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, zmęczenie, zmęczenie lub nudności. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Profil bezpieczeństwa produktu Co-Prestarium Initio oceniano w trwającym 6 miesięcy badaniu kontrolowanym, z udziałem 1 771 pacjentów, z których 887 otrzymywali Co-Prestarium Initio, w trwającym 6 tygodni badaniu kontrolowanym, z udziałem 837 pacjentów, z których 279 otrzymywali Co-Prestarium Initio oraz w trwającym 6 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 1 581 pacjentów, z których 249 otrzymywali Co-Prestarium Initio. W badaniach klinicznych preparatu złożonego nie obserwowano istotnych nowych działań niepożądanych w porównaniu do znanych działań poszczególnych składników produktu leczniczego. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych to: zawroty głowy, kaszel i obrzęk. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane poszczególnych składników produktu Co-Prestarium Initio (perindoprylu i amlodypiny), zgłaszane najczęściej podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ mogą one wystąpić po zastosowaniu preparatu złożonego. Podczas leczenia produktem Co-Prestarium Initio, perindopryl oraz amlodypina podawany oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układu i narządów oraz według następujących częstotliwości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznaną częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Co-Prestarium Initio (Perindopryl + Amlodypina):** **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Nierzbyt często: Hiperkalemia. Hiperkalemia. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia). **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: Kaszel. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Często: Rumień wielopostaciowy. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Często: Obrzęk. Nierzbyt często: Zmęczenie. **Amlodypina:** **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Nierzbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Bardzo rzadko: leukopenia/neutropenia, malopłytkowość. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Bardzo rzadko: nadwrażliwość. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Bardzo rzadko: hiperkalemia. **Zaburzenia psychiczne:** Nierzbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. **Rzadko:** Stan spłątania. **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy. Nierzbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedociśnica, parestezja. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Bardzo rzadko: leukopenia/neutropenia, malopłytkowość. **Zaburzenia układu immunologicznego:** Bardzo rzadko: nadwrażliwość. **Zaburzenia widzenia:** Bardzo rzadko: zapalenie błony śluzowej oka i błędnie: Nierzbyt często: szum uszu. **Zaburzenia serca:** Często: kołatanie serca. Nierzbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). **Bardzo rzadko:** zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie w wyniku do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka. **Zaburzenia naczyniowe:** Często: nagłe zacementowanie, zwłaszcza twarzy. Nierzbyt często: niedociśnienie tętnicze i (objawy związane z niedociśnieniem). **Bardzo rzadko:** zapalenie naczyni. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: duszność. Nierzbyt często: kaszel. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: ból brzucha, nudności, niestrawność, biegunka, zaparcie, zmiana rytmu wypróżnień. Nierzbyt często: wymioty, suchoty błony śluzowej jamy ustnej. **Bardzo rzadko:** zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost drążek. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Nierzbyt często: wysypie, plamica, odwarstwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, oskoka, pokrzywka. **Bardzo rzadko:** Obrzęk naczyń nerwowych twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosiń i (lub) krtań, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczone, obrzęk Quincke'go. **Reakcja nadwrażliwości na światło:** Często: uczucie nieznoszenia. **Toksyczne matriwce oddziaływanie się na skórę:** **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Często: Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek), kurcze mięśni. Nierzbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** Nierzbyt często: Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** Nierzbyt często: zaburzenia erekcji, ginekomastia. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Bardzo często: obrzęk. Często: zmęczenie, astenia. Nierzbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, samopoczucie. **Bardzo rzadko:** zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. **Bardzo rzadko:** zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. **Perindopryl:** **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Nierzbyt często: obojętność. **Bardzo rzadko:** zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu, malopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia, Malopłytkowość, Niedokrwistość hemolityczna związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PDH). **Zaburzenia układu immunologicznego:** Nierzbyt często: Nadwrażliwość. **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Nierzbyt często: hiperkalemia*, hiponatremia*. **Zaburzenia psychiczne:** Nierzbyt często: zaburzenia nastroju (w tym lęk), zaburzenia snu. **Bardzo rzadko:** Stan spłątania **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia). Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zawroty głowy, parestezje, zaburzenia snu. Nierzbyt często: senność (zwłaszcza na początku leczenia)*, omdlenie*. **Incydent naczyńnowo-mózgowy, prawdopodobnie w wyniku do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka.** **Zaburzenia oka:** Często: Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie), zapalenie oka i błędnie: Często: szum uszu. **Zaburzenia serca:** Nierzbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. **Bardzo rzadko:** zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie w wyniku do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka. **Zaburzenia naczyniowe:** Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Nierzbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Często: kaszel, duszność. Nierzbyt często: skurcz oskrzeli. **Bardzo rzadko:** obojętność zapalenie płuc. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcie. Nierzbyt często: suchoty błony śluzowej jamy ustnej. **Bardzo rzadko:** zapalenie trzustki. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytotylczne lub cholestatyczne. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Często: wysypka, oskoka, świąd. Nierzbyt często: Obrzęk naczyń nerwowych twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosiń i (lub) krtań, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. **Bardzo rzadko:** rumień wielopostaciowy. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Często: obrzęk naczyń nerwowych twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosiń i (lub) krtań, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. **Bardzo rzadko:** ostra niewydolność nerek. **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:** Nierzbyt często: Zaburzenia erekcji. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Często: astenia. Nierzbyt często: ból w klatce piersiowej*, ból samopoczucie*, obrzęk*, gorączka*. **Badania diagnostyczne:** Nierzbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. **Rzadko:** Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. **Bardzo rzadko:** Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:** niezbyt często: upadki*. * Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niedającego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe działania niepożądane związane z leczeniem inhibitrem ACE, w tym perindoprylem. Dodatkowe informacje dotyczące preparatu złożonego zawierającego perindopryl i amlodypinę W randomizowanym, podwójnie zaślepienym, kontrolowanym placebo badaniu, trwającym 8 tygodni wykazano, że obrzęk obwodowy, rozpoznane działanie niepożądane amlodypiny, był obserwowany z większą częstością występowania u pacjentów otrzymujących preparat złożony zawierający 3,5 mg perindoprylu i 2,5 mg amlodypiny niż u pacjentów, który otrzymywali 5 mg amlodypiny w monoterapii (odpowiednio u 1,6% wobec 4,9%). Zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanego działania niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanego działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobioch, Al. Jerozolimskie 181C, 02-209 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndi@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDKAWOWANIE*** **WŁASCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*** Perindopryl jest inhibitrem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Amlodypina jest inhibitrem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyn (powny blok kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przebiegający przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błon mięśniowej naczyń. **OPAKOWANIE***: 30 tabletek Co-Prestarium Initio 3,5 mg + 2,5 mg, 7 mg + 10 mg Podmiot odpowiedzialny Les Laboratoires Servier S, rue Carnot 92284 Suresnes cedex France; Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia: Co-Prestarium Initio, 3,5 mg + 2,5 mg; Pozwolenie nr 22472, Co-Prestarium Initio, 7 mg + 5 mg; Pozwolenie nr 22473 Produktu leczniczego wydane na receptę. Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (02.2019)

***Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego**

CO-PRESTARIUM tabletki (Perindoprilum argininum + Amlodipinum)

SKŁAD, POSTĄĆ FARMACEUTYCZNA*: **5 mg + 5 mg:** Jedna tabletka zawiera 5 mg perynydroprylu z arginina, co odpowiada 3,395 mg perynydroprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (13,870 mg). **10 mg + 5 mg:** Jedna tabletka zawiera 10 mg perynydroprylu z arginina, co odpowiada 6,790 mg perynydroprylu oraz 10 mg amlodypiny w postaci amlodypiny bezylanu (13,870 mg). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna. **Tabletka, Biała, podłużna tabletka o długości 8,5 mm i szerokości 4,5 mm, z wytłoczonym napisem „5/5”** po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „S” po drugiej stronie. **Tabletka, Biała, trójkątna tabletka o wymiarach 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, z wytłoczonym napisem „10/5”** po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „S” po drugiej stronie. **Tabletka, Biała, okrągła tabletka o średnicy 8,5 mm, z wytłoczonym napisem „10/10”** po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem „S” po drugiej stronie. **WSKAZANIA DO STOSOWANIA:** Leczenie substytucyjne w terapii nadciśnienia tętniczego samotnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej u pacjentów, którzy już stosują perynydropryl i amlodypinę w takich samych dawkach. **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA:** Podanie doustne. Jedna tabletka na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce, najlepiej rano, przed posiłkiem. Stosowanie złożonego produktu o ustalonych dawkach nie jest odpowiednie do rozpoczęcia terapii. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, można zalecić zmodyfikowanie dawki produktu Co-Prestarium lub można rozważyć zastosowanie poszczególnych składników preparatu w postaci oddzielnych tabletek. **Szczegółowe grupy pacjentów:** **Zaburzenia czynności nerek oraz pacjenci w podeszłym wieku:** Wydalanie perynydroprylu u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z niewydolnością nerek jest zmniejszone. Dlatego też zazwyczaj stosowane postępowanie medyczne powinno obejmować częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu. Produkt Co-Prestarium może być stosowany u pacjentów z klirenssem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min, nie powinien być stosowany u pacjentów z klirenssem kreatyniny mniejszym niż 60 ml/min. U tych pacjentów dawkę należy dobierać indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu. Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych jest w tym samym stopniu dobrze tolerowana. U pacjentów w podeszłym wieku są zalecane zwykłe schematy dawkowania, ale zwiększania dawkowania należy dokonywać z ostrożnością. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. **Zaburzenia czynności wątroby:** Schemat dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie został ustalony, dlatego stosując dawki należy zachować ostrożność, dawka początkowa powinna być możliwie najmniejsza spośród wszystkich dostępnych. W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, należy oddzielić stosowaną dawkę amlodypiny i perynydroprylu. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkim zaburzeniu czynności wątroby. Stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. **Dzieci i młodzież:** Nie należy stosować produktu Co-Prestarium u dzieci oraz młodzieży, ponieważ nie ustalono skuteczności i tolerancji perynydroprylu w skojarzeniu z amlodypiną w tej grupie wiekowej. **PRZECIWSKAZANIA:** **Związane z perynydroprylem:** nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek inhibitor ACE; obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE, w wywiadzie; wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy; drugi i trzeci trymer ciąży. **Jednoczesne stosowanie Co-Prestarium z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przeszacowania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²):** jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan; pozastrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym; znaczne obustronne zwiększenie tętna nerkowych lub zwiększenie tętna zapośredniczonej jedną nerką. **Związane z amlodypiną:** ciężkie niedociśnienie; nadwrażliwość na substancję czynną lub pochodne dihydropirydyny, wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny; zwężenie dróg odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aortalnej) wysokiego stopnia; hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebiegu ostrego zawału serca. **Związane z Co-Prestarium:** Wszystkie wyżej wymienione przeciwwskazania odnoszące się do każdego składnika preparatu, również dotyczą produktu Co-Prestarium. Nadwrażliwość na którykolwiek substancję pomocniczą. **SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:** Wszystkie wymienione poniżej ostrzeżenia, dotyczące każdego składnika, odnoszą się także do Co-Prestarium. **Związane z perynydroprylem:** **Ostrzeżenia specjalne:** **Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy:** Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosni i (lub) krtań u chorych leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym perynydroprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Co-Prestarium, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje całą twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtań może być śmiertelny. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głosnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjenci powinni być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE. Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitrami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a poziom C-1 esterazy był prawidłowy. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie perynydroprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitril i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitril i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętniepeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. radekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitrami NEP (np. radekadotrylu), u pacjentów leczonych perynydroprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. **Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddechowymi lub bez takich zaburzeń). **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL):** U pacjentów poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, przyjmujących jednocześnie inhibitory ACE, rzadko obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. **Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia oddziałującego:** U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia oddziałującego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez czasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawały po niemyślnym wznowieniu leczenia. **Neutropenia/Agranulocytoza/Malopłytkowość/Niedokrwistość:** U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE była obserwowana neutropenia lub agranulocytoza, malopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować perynydropryl u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych antykoagulem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli perynydropryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka). **Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:** Podczas leczenia inhibitrami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zapośredniczonej jedną nerką istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. **Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):** Istnieją dowody, iż jednocześnie stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednocześnie stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. **Pierwotny aldosteronizm:** Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. **Ciąża:** Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia inhibitrem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitrami ACE i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie. **Zalecane środki ostrożności:** **Niedociśnienie tętnicze:** Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepokojącym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninazależnym. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w trakcie leczenia produktem Co-Prestarium. Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyniową mózgu, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrzkrążeniowej. **Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej/Kardiomiopatia przerostowa:** Perynydropryl, tak jak inne inhibitory ACE, należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej oraz ze zwężeniem dróg odpływu z lewej komory, jak również u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej i kardiomiopatią przerostową. **Zaburzenia czynności nerek:** U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) dawka powinna być ustalana indywidualnie z zastosowaniem pojedynczych składników produktu. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego. U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem jednostronnym tętnicy nerkowej, którzy byli leczeni inhibitrami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były przemijające po przerwanie leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyniowej obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy perynydropryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącą zaburzoną czynnością nerek. **Niewydolność wątroby:** Rzadko stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i prowadzącego do wzrostu porażeniowej martwicy wątroby i (czasami) śmiertelności. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitrem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. **Rasa:** Inhibitory ACE częściowo powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, perynydropryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Kaszlel:** U pacjentów leczonych inhibitrami ACE obserwowano kaszel. Charakterystyce są on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwanie leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE. **Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie:** U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, produkt Co-Prestarium może blokować powstawanie reakcji ACE i, jeśli jest to konieczne, należy rozpocząć inne leczenie. **Hiperkalemia:** U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym perynydroprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkalemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostre dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednocześnie stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu, a także zamienniki soli kuchennej zawierające potas, lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol - zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkalemia może powodować poważne, czasem śmiertelne zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednocześnie stosowanie perynydroprylu u któregośkolwiek z wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. **Pacjenci z cukrzycą:** U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitrem ACE. **Związane z amlodypiną:** **Środki ostrożności:** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przebiegu nadciśnienia. **Niewydolność serca:** Pacjenci z niewydolnością serca powinni być leczeni z zachowaniem środków ostrożności. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Lek i z grupy antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgno. **Zaburzenia czynności wątroby:** Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Z tego względu stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak również podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane stopniowe zwiększanie dawki oraz zapewnienie odpowiedniej kontroli. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Zwiększenie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności. **Niewydolność nerek:** U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek. Amlodypina nie podlega dializie. **Związane z produktem Co-Prestarium:** Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych składników, jakie wymieniono powyżej, należy także odnieść do produktu Co-Prestarium. **Środki ostrożności:** **Substancje pomocnicze:** Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **Interakcje:** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Co-Prestarium z item, lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu oraz dantrolenem. **INTERAKCJE*:** Przeciwwskazane: aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek; Pozastrojowe metody leczenia: Produkt złożony zawierający sakubitril i walsartan. Niezalecane: aliskiren (u pozostałych pacjentów), antagonisty receptora angiotensyny II, leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, lit, estramustyna, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lit, dantrolen (wlew). Szczególna ostrożność: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy > 3 g na dobę, leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące), leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton), radekadotryl, inhibitory mTOR (np. sirolimus, everolimus, temsirolimus), induktor CYP3A4, inhibitory CYP3, baklofen. Ostrożność: leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia, Głiny (inagliptyna, sakagligipityna, sitagliptyna, witalinagliptyna), trójpierścienowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpacjychotyczne/leki stosowane w znieczuleniu, leki sympatykomimetyczne, kortykosteroidy, tetrazokazyd, leki blokujące receptory alfa (gazysona, alfuzosyna, dokazosyna, tamulosyna, tazarosyna), amifostyna, złoto, takrolimus, cyklosporyna synwastatyna, inne produkty lecznicze o właściwościach przeciwnadciśnieniowych. **WPLYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** Produkt Co-Prestarium nie jest zalecany podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt Co-Prestarium jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. **WPLYW NA PŁODNOŚĆ*:** U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w głowkach płemków. **WPLYW NA ŻDŹNOŚĆ PROWADZENIA POJĄDZÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:** może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu perynydroprylu i amlodypiny to: obrzęk, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia), zaburzenie smaku, parestezja, zaburzenia widzenia (w tym podwojenie widzenia), szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy i szyi, niedociśnienie tętnicze i (objawy związane z niedociśnieniem), duszność, kaszel, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, świąd, wysypka, wykwit, obrzęk stawów (odczucie kostek), kurcze mięśni, zmęczenie, astenia. Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu perynydroprylu i amlodypiny, które wymieniono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową MedDRA oraz według następującej częstości występowania: bardzo często (>1/100); często (>1/1000 do <1/100); niezbyt często (>1/10000 do <1/1000); rzadko (>1/10000 do <1/100000); bardzo rzadko (<1/10000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). **Perynydropryl:** Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko malopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna na skutek zaburzeń enzymatycznych u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiperlipkemia przemijająca po przerwanie leczenia*, hiponatremia*. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: zmiany nastroju (w tym lęk), zaburzenia snu. Zaburzenia układu nerwowego: Często: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność, zwłaszcza na początku leczenia*, omdlenie*. Bardzo rzadko: incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie również o znacznego niedociśnienia u pacjentów z grup dużego ryzyka. Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia. Zaburzenia ucha i błędnika: Często: szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Zaburzenia serca: Niezbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie również do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Zaburzenia naczyniowe: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia tętna i jelit: Często: nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcie. Niezbyt często: suchotność w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytotyliczne lub cholestatyczne. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosni i (lub) krtań, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Rzadko: Nasilenie łuszczyzny. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: kurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niezbyt często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: zaburzenia erekcji. Zaburzenia ogólnie i stany w miejscu podania: Bardzo często: zakażenia. Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, bez samopoczucia*, obrzęk obwodowy*, gorączka*. **Badania diagnostyczne:** Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. **Uraz, zatrucia i powikłania po zabiegach:** niezbyt często: upadki*. **Amlodypina:** Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo rzadko: leukopenia/neutropenia, malopłytkowość. Zaburzenia układu immunologicznego: Bardzo rzadko: nadwrażliwość. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Bardzo rzadko: hiperglikemia. Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. Zaburzenia układu nerwowego: Często: senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (zwłaszcza na początku leczenia), ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia). Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje, omdlenie. Rzadko: stan splątania. Bardzo rzadko: wzmożone napięcie (hipertonia), neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: Zaburzenie pozapiramidowe (objawy pozapiramidowy). Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie. Zaburzenia ucha i błędnika: Niezbyt często: szum uszny. Zaburzenia serca: Często: kołatanie serca. Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie również do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. Zaburzenia naczyniowe: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. Zaburzenia tętna i jelit: Często: ból brzucha, nudności, niestrawność, biegunka, zaparcie, zmiana rytmu wypróżnień. Niezbyt często: wymioty, suchotność błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost drzazgi. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przeważnie związane z cholestazą). Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwit, pokrzywka. Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głosni i (lub) krtań, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry zstępujące, obrzęk Quincke'go, uczulenie na światło. Częstość nieznana: toksyczne martwicze oddziaływanie się naskórka. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: kurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Niezbyt często: niewydolność nerek. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, ból, bez samopoczucia. **Badania diagnostyczne:** Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. *Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitrem ACE, w tym perynydroprylem. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobiozycznych Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa Tel. + 48 22 49 21 301 Fax: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.plDziałania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **PRZEDAWKOWANIE* WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:** perynydropryl jest inhibitorem omoty konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należących do grupy dihydropirydyny (powolny blokator kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. **OPAKOWANIE:** 30 tabletek Co-Prestarium 5 mg +5 mg, 5 mg +10 mg, 10 mg +5 mg, 10 mg +10 mg. **Podmiot odpowiedzialny** Les Laboratoires Servier S. 0, rue Carnot 92284 Suresnes cedex **Francja** **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia** **Co-PRESTARIUM 5mg+5mg; nr 14896; Co-PRESTARIUM 5mg+10mg; nr 14899; Co-PRESTARIUM 10mg+5mg; nr 14897; Co-PRESTARIUM 10mg+10mg; nr 14898** Cena detaliczna wynosi odpowiednio: 21,05 PLN dla Co-Prestarium 5/5 mg i Co-Prestarium 5/10 mg; 32,43 PLN dla Co-Prestarium 10/10mg, Odpłatność dla pacjenta wynosi: 18,42 PLN dla Co-Prestarium 5/5 mg i Co-Prestarium 5/10 mg; 27,16 PLN dla Co-Prestarium 10/10mg oraz dla Co-Prestarium 10/10mg. Poziom płatności dla pacjenta R (ryczałt). Bezpłatnie dla pacjentów, którzy ukończyli 75 lat. Wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wchodzących w życie 1 maja 2019r; **Produkty lecznicze wydawane na receptę. Adres korespondencyjny:** Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (09.2018)

**Pełna informacja zawiera jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego*

Indywidualnie dobrana terapia **OD SAMEGO POCZĄTKU**



Lista S

CO-PRESTARIUM®
perindoprilum argininum + amlodipinum

Docelowo*
INTENSYFIKACJA leczenia



CO-PRESTARIUM® INITIO®
perindoprilum argininum + amlodipinum

INICJACJA leczenia



*docelowo u pacjentów, którzy już stosują peryndopryl i amlodypinę w takich samych dawkach

Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r.