

CHOROBY CYWILIZACYJNE W PRAKTYCE LEKARSKIEJ

KARDIOLOGIA i **DIABETOLOGIA**

ISSN 2391-7318

467415

CZASOPISMO DOSTĘPNE W PRENUMERACIE

SIERPIEŃ 3/2018 (15)

W NUMERZE:

Rola intensyfikacji leczenia cukrzycy w świetle wyników badania Steno-2

Przewaga eplerenonu
nad spironolaktonem
u chorych na cukrzycę

Czy insulinoterapia może
zwiększać ryzyko powikłań
sercowo-naczyniowych
u pacjentów z cukrzycą typu 2?

Kanagliflozyna i jej działanie
kardioprotekcyjne –
podsumowanie wyników
badania CANVAS

VI OGÓLNOPOLSKA KONFERENCJA **CUKRZYCA**

OD TEORII DO CODZIENNEJ PRAKTYKI

1.03.2019 - 2.03.2019 r.

Hotel Angelo Katowice



Organizator konferencji:
Forum Media Polska Sp. z o.o.

Zarejestruj się!
www.konferencja-cukrzyca.pl

Kierownik Naukowy Konferencji:

— prof. dr hab. n. med. Krzysztof Stojek

Patronat naukowy Konferencji:

— III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego,
Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Schorzeń
Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca



BEZ CUKRU. DO CELU.

FORXIGA® WYKAZAŁA:



Istotną redukcję HbA_{1c}^{*2}
obniżenie o 0,84% w ciągu 24 tygodni

DODATKOWE KORZYŚCI



Istotną redukcję masy ciała^{*+2}
spadek masy ciała o 2,9 kg w ciągu 24 tygodni



Redukcję ciśnienia tętniczego⁺²
redukcja o 5,1 mm Hg w ciągu 24 tygodni



^{*} Średnia zmiana od wartości wyjściowych; p<0,0001 w porównaniu z placebo, jako dodatek do metforminy.

[†] Redukcja masy ciała i leczenie nadciśnienia tętniczego nie są zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Forxiga. Zmiana masy ciała była drugorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych. Zmiana ciśnienia tętniczego była oceniana jako punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa lub eksploracyjny.

1. RECEPTometr Sequence™ – 08/2016.

2. Bailey CJ i wsp. Lancet 2010; 375: 2223-2233.

Forxiga (dapagliflozyna) – 5 mg lub 10 mg, tabletki powlekane **Skład jakościowy i ilościowy: Forxiga 5 mg tabletki powlekane** Jedna tabletka zawiera dapagliflozynę propandiolu jednowodny odpowiadający 5 mg dapagliflozyny. *Substancje pomocnicze o znanym działaniu:* Jedna tabletka 5 mg zawiera 25 mg laktozy bezwodnej. **Forxiga 10 mg tabletki powlekane** Jedna tabletka zawiera dapagliflozynę propandiolu jednowodny odpowiadający 10 mg dapagliflozyny. *Substancje pomocnicze o znanym działaniu:* Jedna tabletka 10 mg zawiera 50 mg laktozy bezwodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletki). **Forxiga 5 mg tabletki powlekane** Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 0,7 cm, z jednej strony oznaczone „5”, z drugiej „1427”. **Forxiga 10 mg tabletki powlekane** Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletki powlekane o wymiarach 1,1 x 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „10”, z drugiej „1428”. **Wskazania do stosowania:** Forxiga jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat: w monoterapii. Jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; w leczeniu skojarzonym W skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 w ChPL – dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych). **Dawkowanie i sposób podawania:** **Dawkowanie:** **Monoterapia i leczenie skojarzone** Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę, stosowana w monoterapii lub jako leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną. W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonylomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.5 i 4.8 w ChPL). **Specjalne grupy pacjentów:** **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Skuteczność dapagliflozyny zależy od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma. Produkt Leczniczy Forxiga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min lub oszacowany stopień filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 60 ml/min/1,73 m², (patrz punkt 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 w ChPL). Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowo to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawka może zwiększyć się do 10 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2 w ChPL). **Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)** Ogólnie, nie zaleca się dostosowywania dawki leku jedynie na podstawie wieku pacjenta. Ustalając dawkę należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko niedoboru płynów (patrz punkt 4.4 i 5.2 w ChPL). Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, nie zaleca się rozpraczyniania leczenia dapagliflozyną. **Dzieci** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania:** Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** **Zaburzenia czynności nerek:** Skuteczność dapagliflozyny zależeć może od czynności nerek, dlatego u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek jej skuteczność jest zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma (patrz punkt 4.2 w ChPL). U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) w większej liczbie pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min lub eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD). Czynność nerek należy kontrolować zgodnie z poniższym schematem: - Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a następnie przynajmniej raz w roku (patrz punkt 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2 w ChPL). - Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania innych leków mogących zaburzać czynność nerek, a następnie okresowo przez cały czas leczenia. - W przypadku, gdy czynność nerek zbliża się do umiarkowanej niewydolności, przynajmniej 2 do 4 razy w roku. Jeśli wskaźniki czynności nerek zmniejszą się odpowiednio CrCl < 60 ml/min lub eGFR < 60 ml/min/1,73 m², należy przerwać stosowanie dapagliflozyny. **Zaburzenia czynności wątroby:** Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2 i 5.2 w ChPL). **Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów, hipotensji i/lub zaburzeń równowagi elektrolitowej:** W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę związaną z jednoczesnym, nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego (patrz punkt 5.1 w ChPL), co wyraźnie obserwuje się u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy. Dapagliflozyna nie jest zalecana do stosowania u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe (patrz punkt 4.5 w ChPL) lub z niedoborem płynów, tj. z powodu ostrego stanu chorobowego (np. chorobą układu pokarmowego). Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą serca, pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów stosujących dapagliflozynę, w przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowy) i stężenia elektrolitów. U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie (patrz punkt 4.8 w ChPL). **Cukrzycowa kwasica ketonowa** U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis – DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo czy zastosowanie większych dawek dapagliflozyny zwiększa ryzyko DKA. Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, spłątanie, niewykłucie zmęczenia lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie dapagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem DKA zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek bęta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub z późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. latent autoimmune diabetes in adults – LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem, pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny i pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zaburzeń chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitor SGLT2. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Nie należy stosować dapagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i jej skuteczności u tych pacjentów. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje częściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych inhibitorami SGLT2. **Zakażenia układu moczowego:** Sumarycznej analizy badań klinicznych trwających do 24 tygodni (patrz punkt 4.8 w ChPL) wynika, iż zakażenia układu moczowego zgłaszano częściej podczas stosowania 10 mg dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Niebýt często obserwowano przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek, a częstość występowania była zbliżona do częstości występowania w grupie kontrolnej. Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywołanego przez 2 drogi moczowe. **Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)** U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować taki lek jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpłynąć na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1 w ChPL). W przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, działania niepożądane związane z zaburzeniami czynności lub niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w porównaniu z placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z czynnością nerek było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale w większości przypadków było ono przemijające i odwracalne (patrz punkt 4.8 w ChPL). U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i częściej są leczeni diuretykami. Działania niepożądane związane z niedoborem płynów u pacjentów stosujących dapagliflozynę występowały częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 4.8 w ChPL). Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczone. Nie zaleca się rozpraczyniania leczenia dapagliflozyną w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2 i 5.2 w ChPL). **Niewydolność serca:** Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów z niewydolnością serca z grupy I-II według NYHA jest ograniczone, brak również doświadczenia z badań klinicznych z dapagliflozyną u pacjentów z grupy III-IV według NYHA. **Pacjenci leczeni pigułkami:** Nie zaleca się stosowania dapagliflozyny u pacjentów leczonych jednocześnie pigułkami do czasu ustalenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a przypadkami raka pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8 i 5.3 w ChPL). Istniejące dane epidemiologiczne dotyczące pigułkowania sugerują, że nieznacznie wzrosła ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego u pacjentów chorych na cukrzycę leczonych pigułkami. **Zwiększony hematokryt:** Podczas leczenia dapagliflozyną było obserwowane zwiększenie hematokrytu (patrz punkt 4.8 w ChPL), dlatego u pacjentów, u których stwierdzono zwiększony hematokryt przed leczeniem, niezbędne jest zachowanie ostrożności. **Amputacje w obrębie kończyn dolnych:** W trwających, długoterminowych badaniach klinicznych incozo inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie paluch). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, istotną jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp. **Badanie moczu:** Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku. **Laktoza:** Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** We wspólnie dostępnej analizie 13 badań klinicznych kontrolowanych placebo, 2360 ochotników stosowało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 2295 stosowało placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia, która zależała od rodzaju stosowanej w każdym badaniu terapii podstawowej. Częstość występowania niepożądanej hipoglikemii była zbliżona w badanych grupach, w tym w grupie placebo, z wyjątkiem badań dotyczących terapii skojarzonej, dodaniu do istniejącej terapii pochodną sulfonylomocznika (SU) lub insuliny. Przypadki hipoglikemii obserwowano w przypadku terapii skojarzonych z pochodną sulfonylomocznika i insuliną (patrz poniżej punkt Hipoglikemia). **Tabletaryczne zestawienie działań niepożądanych:** Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych pacjentów leczonych placebo. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niestandardowo często (≥ 1/1000 do < 1/100), bardzo rzadko (< 1/10 000 do < 1/10 000) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Układy i narządy	Barczo często	Często ^c	Niezbyt często ^c	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zakażenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{b,c}	zakażenia grzybicze ^c	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^b wzmoczone pragnienie ^c	cukrzycowa kwasica ketonowa ^a
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia ^a suchość w ustach ^c	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^a		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców ^a		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		dysuria wielomocz ^a	nykturia ^a niewydolność nerek ^{c,b}	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy ^c świąd narządów płciowych ^c	
Badania diagnostyczne		zwiększony hematokryt ^b obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny ^b dyslipidemia ^b	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^b zwiększenie stężenia mocznika we krwi ^c zmniejszenie masy ciała ^a	

^a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkoterwał) bez względu na ochronę glikemiczną. ^b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji. ^c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia żołądki i jelit, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie grzybicze, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu. ^a Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstotności raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkątka pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego. ^b Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie. ^c Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu. ^d Średnie zmiany procentowe względem początkowych u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wyniosły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej. ^e Średnie zmiany procentowe względem początkowych u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wyniosły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%. ^f Patrz punkt 4.4 w ChPL. ^g Działania niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstotności występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowata, wysypka kropelkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%). ^h Zgłaszano u ≥ 2% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo. ⁱ Zgłaszano przy badaniach jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u ≥ 0,2% ochotników i u ≥ 1% częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leżących dapagliflozyną w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika. ^j **Niedobór płynów** Reakcje związane z niedoborem płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obwydu grupach, z dapagliflozyną i z placebo (patrz punkt 4.4 w ChPL). ^k **Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych** Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęcie standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegały zakażeniom nawracającym. ^l **Zakażenia układu moczowego** Zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4 w ChPL). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegały zakażeniom nawracającym. ^m **Wzrost wartości kreatyniny** Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były grupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR ≥ 30 i < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo). Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy ≤ 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowanej terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia. ⁿ **Parathormon (PTH)** Obserwowano niewielki wzrost stężenia parathormonu w surowicy, przy czym wzrost stężenia był większy u pacjentów z większą wartością wyjściową parathormonu. Po dwulitnim leczeniu pacjentów z normalną lub łagodnie zaburzoną czynnością nerek, pomiary częstości kości nie wykazywały utraty masy. ^o **Niewydolność serca** W badaniach klinicznych, ogólny odsetek pacjentów z nowotworami złośliwymi lub nowotworami o nieokreślonej złośliwości był zbliżony wśród leczonych dapagliflozyną (1,50%) i placebo lub lekiem porównawczym (1,50%), a w badaniach na zwierzętach nie obserwowano objawów działania rakotwórczego lub mutagenego (patrz punkt 5.3 w ChPL). Rozważając przypadki nowotworów występujących w różnych narządach, ryzyko związane z dapagliflozyną przekroczyło 1 dla niektórych nowotworów (guzy pęcherza moczowego, prostaty, piersi) i było poniżej 1 dla innych (np. nowotwory krwi i układu chłonnego, jajnika, nerk), co nie wpłynęło na ogólny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu związanego z przyjmowaniem dapagliflozyny. Zwiększone lub zmniejszone ryzyko nie było zamienne statystycznie w żadnym z narządów. Ze względu na brak stwierdzanego rakotwórczego działania w badaniach nieklinicznych, jak również krótki czas, który występował między pierwszą ekspozycją na lek a diagnozowaniem nowotworów, związek przyczynowo-skutkowy jest mało prawdopodobny. Stwierdzano numeryczną przewagę nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty musi być interpretowana z ostrożnością, dlatego badanie nad tym zagadnieniem będą kontynuowane po wprowadzeniu do obrotu. ^p **Specjalne grupy pacjentów** **Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)** W tej grupie działań niepożądane związane z zaburzeniami czynności nerek lub ich niewydolnością wystąpiły u 7,9% pacjentów leczonych dapagliflozyną i u 3,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4 w ChPL). ^q **Pacjenci** obserwowanym działaniem niepożądanym było zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. W większości przypadków te działania niepożądane były przemijające i odwracalne. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym był zwiększony niedobór płynów był spadek ciśnienia krwi; dotyczyło to 1,7% pacjentów leczonych dapagliflozyną i 0,8% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4 w ChPL). ^r **Zgłaszanie podejrzaných działań niepożądanych** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia dotyczące działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działan 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: ndl@urpl.gov.pl. ^s **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje; Szwecja **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** Forxiga 5 mg tabletki powlekane EU/1/12/795/001 - 14 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/002 - 28 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/003 - 98 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/004 - 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych; EU/1/12/795/005 - 90 x 1 (dawka) tabletek powlekanych. ^t **Forxiga 10 mg tabletki powlekane** EU/1/12/795/006 - 14 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/007 - 28 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/008 - 98 tabletek powlekanych; EU/1/12/795/009 - 30 x 1 (dawka) tabletek powlekanych. ^u **Produkt leczniczy wydany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 12-10-2017 r. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa
tel. (22) 2457300, fax (22) 4853007, www.astrazeneca.pl

Szanowni Czytelnicy

Powakacyjny numer „Chorób Cywilizacyjnych w Praktyce Lekarskiej” ukazuje się tuż przed niezwykle ważnym wydarzeniem, jakim jest XXII Międzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. W imieniu redakcji zapraszamy Państwa do uczestnictwa w tym corocznym spotkaniu lekarzy, ponieważ tradycyjnie zostaną zaprezentowane najnowsze doniesienia ze świata kardiologów pod kątem leczenia chorób układu krążenia. Kongres, jak co roku, będzie stanowił wyjątkową okazję, by wysłuchać wykładów wybitnych ekspertów z kraju i z zagranicy.

Oddajemy w Państwa ręce kolejny numer naszego czasopisma. Zawarto w nim omówienie zagadnień związanych ze znaczeniem nowych leków hipoglikemizujących w terapii, a także kwestie optymalizacji leczenia. Poruszane są również problemy powikłań kardiologicznych związanych z cukrzycą. Należy pamiętać, że cukrzyca, zwłaszcza typu 2, to nie tylko hiperglikemia, lecz problem następstw licznych zaburzeń metabolicznych, które prowadzą do rozwoju powikłań, szczególnie sercowo-naczyniowych. A zatem zapotrzebowanie na informacje w tej dziedzinie wydaje się kluczowe.

Zapraszamy do lektury,



prof. dr hab. n. med. **Zbigniew Kalarus**



prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Strojek**

Bieżące informacje o czasopiśmie dostępne na stronie: www.kardiologia-i-diabetologia.pl



WYDAWCA & REDAKCJA

Forum Media Polska Sp. z o.o.
Sąd Rejonowy Nowe Miasto
i Wilda w Poznaniu
VIII Wydział Gospodarczy KRS
KRS nr 0000037307
NIP 781 15 51 223
Kapitał zakładowy: 300 000 zł

ADRES REDAKCJI

ul. Polska 13, 60-595 Poznań

PREZES ZARZĄDU

Magdalena Balanicka

DYREKTOR WYDAWNICZY

Radosław Lewandowski

REDAKTOR NACZELNY

Monika Przybysz

REDAKTOR PROWADZĄCY

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

KOORDYNATOR WYDAWNICZY

Alicja Januszkiewicz

NADZÓR GRAFICZNY

Agnieszka Szulc

REKLAMA

Zaneta Góralczyk
tel. kom. 603 036 368
zaneta.goralczyk@forum-media.pl

OBSŁUGA KLIENTA I PRENUMERATA

tel. 61 66 55 800
faks: 61 66 55 888
e-mail: bok@forum-media.pl

SKŁAD I ŁAMANIE

Yezioro

DRUK

Drukarnia Poligrafia
Janusz Nowak

NAKŁAD

5000 egz.

SERWIS ZDJĘCIOWY

Dreamstime.com
Fotolia.com

Spis treści

KARDIOLOGIA

BETA-ADRENOLITYKI – NIEODZOWNY ELEMENT TERAPII U PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA

lek. Dominika Dąbrowska, prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

/ 6

PRZEWAGA EPLERENONU NAD SPIRONOLAKTONEM U CHORYCH NA CUKRZYCĘ

dr n. med. Katarzyna Mitręga, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

/ 10

CO MOŻNA ZROBIĆ, ABY POPRAWIĆ ROKOWANIE PACJENTÓW Z NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA ZE ZMNIEJSZONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ?

dr n. med. Monika Koziół, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus

/ 18

WSPÓŁCZESNE POSTĘPOWANIE W DYSLIPIDEMII

prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski

/ 24

DIABETOLOGIA

KANAGLIFLOZYNA I JEJ DZIAŁANIE KARDIOPROTEKCYJNE – PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADANIA CANVAS

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

/ 31

STOSOWANIE ANTYBIOTYKÓW A RYZYKO ROZWOJU CUKRZYCY

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

/ 41

ROLA INTENSYFIKACJI LECZENIA CUKRZYCY W ŚWIELE WYNIKÓW BADANIA STENO-2

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek, dr n. med. Aleksandra Szymborska-Kajaneck,
dr n. med. Dominika Rokicka, dr n. med. Marta Wróbel

/ 48

CZY INSULINOTERAPIA MOŻE ZWIĘKSZAĆ RYZYKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2?

dr n. med. Dariusz Naskręt, prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

/ 52

CO JEST PIERWSZE W RETINOPATII CUKRZYCOWEJ – ZMIANY O CHARAKTERZE ANGIOPATYCZNYM CZY NEUROPATYCZNYM?

dr n. med. Joanna Dolar-Szczasny

/ 59

STAN PRZEDCUKRZYCOWY?

MOŻESZ POWIEDZIEĆ STOP

Złożony preparat pochodzenia naturalnego (suplement diety), którego składniki:
berberyna, ekstrakt z liści Banaba oraz chrom wspomagają:

- ▶ **UTRZYMANIE PRAWDŁOWEGO POZIOMU GLUKOZY WE KRWI**
- ▶ **PRAWDŁOWY METABOLIZM WĘGLOWODANÓW**



Stada Poland Sp. z o.o. / Aleja 3 Maja 6, 05-501 Piaseczno
e-mail: sekretariat.pl@stada.com / tel.: +48 22 737 79 20

Suplement diety nie może być stosowany jako substytut (zamiennik) zróżnicowanej diety.

Beta-adrenolityki – nieodzowny element terapii u pacjentów z niewydolnością serca

Beta-adrenolytics – an indispensable element of therapy in patients with heart failure

TEKST: **lek. Dominika Dąbrowska, prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz**
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II WL WUM,
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

STRESZCZENIE

Wstęp: Beta-adrenolityki to jedna z najczęściej przepisywanych grup leków na świecie. Charakteryzują się one wysoką skutecznością w terapii wielu schorzeń kardiologicznych. Od kilkudziesięciu lat prowadzone są badania nad stosowaniem leków blokujących receptory beta-adrenergiczne u pacjentów z niewydolnością serca. Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca potwierdzają dobrze ugruntowaną rolę beta-adrenolityków w redukcji śmiertelności u objawowych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną EF. Niezależnie od leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACE-I) czy diuretykami terapię lekami blokującymi receptory adrenergiczne powinno rozpoczynać się u chorych stabilnych i systematycznie zwiększać dawkę tak, aby osiągnąć maksymalną tolerowaną u danego pacjenta.

Abstract: Beta-adrenolytics is one of the most frequently prescribed drug groups in the world, with high effectiveness in the treatment of many cardiac diseases. For several decades, research has been conducted on the use of beta-adrenergic blockers in patients with heart failure. The latest ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure confirm the well-established role of beta-blockers in reducing mortality in symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction. Regardless of ACE-I therapy or diuretics, adrenergic receptor blocking drugs should start in a stable state and systematically increase the dose in order to reach the maximum tolerated.

SŁOWA KLUCZOWE:

- niewydolność serca
- beta-adrenolityki
- terapia farmakologiczna

KEYWORDS:

- heart failure
- beta-adrenolytics
- pharmacological therapy

Niewydolność serca to stan, w którym uszkodzony strukturalnie lub funkcjonalnie mięsień sercowy nie dostarcza odpowiedniej ilości krwi zgodnie z zapotrzebowaniem organizmu bądź utrzymuje właściwą pojemność minutową kosztem podwyższonego ciśnienia napętniania, co powoduje pojawienie się objawów klinicznych.

W literaturze występuje wiele podziałów niewydolności serca, choć najbardziej przydatny w kontekście farmakoterapii wydaje się podział na niewydolność serca skurczową i rozkurczową, czyli podział ze względu na dysfunkcję poszczególnych faz cyklu hemodynamicznego. Szczegółowy podział obejmuje:

- niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory (HFpEF),
- niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczową – HFrEF),
- niewydolność serca z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF).

Niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory (HFpEF) to inaczej rozkurczowa niewydolność serca. Mówi się o niej wtedy, gdy występują objawy kliniczne, nieprawidłowa relaksacja czy sztywność lewej komory przy zachowanej funkcji skurczowej oraz gdy współistnieją podwyższone parametry biochemiczne, tj. BNP/NT-proBNP. W tych przypadkach choroba ujawnia się najczęściej podczas wysiłku fizycznego, ponieważ towarzysząca mu tachykardia skraca czas rozkurczu, co zmniejsza napętnianie komory. Prawidłowa częstość rytmu serca jest więc niezwykle istotna w farmakoterapii tego typu niewydolności serca [1, 2].

Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (skurczową – HFrEF) to rodzaj dysfunkcji mięśnia sercowego, który może być przejściowy lub trwały i charakteryzuje się zmniejszoną frakcją wyrzutową, a więc spadkiem pojemności minutowej serca i konsekwencjami wynikającymi z niedostatecznego natlenienia tkanek.

Ostatni typ niewydolności serca uwzględniający powyższy podział to **niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną (pośrednią) frakcją wyrzutową (HFmrEF)**. Jest to zróżnicowana postać niewydolności serca, w której przeważa dysfunkcja rozkurczowa przy równoczesnym współistnieniu niewielkiej dysfunkcji skurczowej. Ten podział dotyczy również tych chorych, u których wyjściowo stwierdzono skurczową niewydolność serca, ale podczas leczenia doszło do poprawy EF. W tym przypadku można mówić o odrębnym typie niewydolności serca, czyli tzw. **niewydolności serca z poprawą frakcji wyrzutowej (HFrecEF)**. Formalnie ostatni typ niewydolności serca nie jest uwzględniany w podziałach podręcznikowych, choć możliwe, że w przyszłości zyska na znaczeniu [1–3].

W przebiegu niewydolności serca w organizmie rozwijają się mechanizmy kompensacyjne, dzięki którym utrzymywana jest równowaga w dystrybucji krwi. Jednak wraz z pogłębianiem się niewydolności serca wcześniej rozwinięte i zapewniające homeostazę ustroju procesy adaptacyjne zaczynają zawodzić, ostatecznie rozwijając tzw. mechanizm błędnego koła chorobowego. Wyróżnia się procesy adaptacyjne ośrodkowe i obwodowe. Wśród ośrodkowych najważniejszym jest mechanizm Franka-Starlinga, polegający na zwiększeniu siły i zakresu skurczu mięśnia sercowego pod wpływem zwiększonego napływu krwi do serca. W miarę upływu czasu dochodzi do przerostu mięśnia sercowego, czyli tzw. remodelingu, pojawienia się kardiomiocytów o fenotypie płodowym z wadliwymi białkami kurczliwymi i wtórnie – upośledzenia podatności mięśnia sercowego, nasilenia objawów klinicznych i pogłębienia niewydolności serca [4, 5]. Wśród mechanizmów obwodowych dominują zmiany neurohormonalne. Dochodzi m.in. do wzrostu aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), wzrostu wydzielania wazopresyny, aktywacji układu współczulnego oraz wzrostu wydzielania peptydów natriuretycznych pod wpływem zwiększenia obciążenia wstępnego. Wszystkie

te mechanizmy poprawiają warunki hemodynamiczne poprzez wzrost objętości krwi krążącej, zwiększenie napięcia naczyń tętniczych, przyspieszenie częstości rytmu serca, poprawę kurczliwości oraz wzrost napięcia układu żylnego. Wyżej wymienione mechanizmy w miarę pogłębiania się niewydolności serca nieuchronnie prowadzą do nasilenia objawów klinicznych. Na szczególną uwagę zasługuje aktywacja układu adrenergicznego rozwijająca się na wczesnym etapie niewydolności serca i odgrywająca w patogenezie tego zespołu niezwykle istotną rolę. Spadek pojemności minutowej aktywuje baroreceptory, czyli adresatów zmian ciśnienia i objętości krwi. Odbarczenie baroreceptorów powoduje aktywację układu współczulnego i przyspieszenie częstości rytmu serca oraz poprawę kurczliwości miokardium. Tachykardia wraz z postępem choroby doprowadza do wzrostu zapotrzebowania serca na tlen i pogłębia deficyt tlenowy. Co niezwykle istotne, w przeciwieństwie do zdrowego serca, w którym tachykardii towarzyszy wzrost kurczliwości (efekt Bowditcha), w chorym sercu wzrost częstości akcji serca powoduje spadek kurczliwości miokardium. Aminy katecholowe wydzielane w dużych ilościach podczas aktywacji układu adrenergicznego pogłębiają przerost mięśnia sercowego, działają proarytmogennie i nasilają apoptozę kardiomiocytów. Ponadto wyrzut katecholamin w tak dużych stężeniach prowadzi do zmiany proporcji receptorów β_1 i β_2 w kardiomiocytach komórek. Zjawisko to określane jest jako tzw. *down regulation*. Ten proces desensytyzacji receptorów β_1 może zostać ograniczony przez stosowanie beta-adrenolityków [4, 5].

Beta-adrenolityki w terapii niewydolności serca

Od kilkudziesięciu lat prowadzone są badania nad stosowaniem leków blokujących receptory beta-adrenergiczne u pacjentów z niewydolnością serca. Udowodniono, że beta-adrenolityki wykazują złożony mechanizm działania, m.in. hamują nadaktywność białka Gi, co przyczynia się do rozluźnienia mięśnia sercowego i w konsekwencji poprawia wypełnienie lewej komory oraz perfuzję w warstwie podwsięrdziowej. Co więcej, wyniki badań potwierdziły, że beta-adrenolityki ograniczają proarytmiczne działanie katecholamin oraz hamują martwicę kardiomiocytów. Jedną z pierwszych metaanaliz oceniających

skuteczność leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów z niewydolnością serca została opublikowana w 1996 r. Było to badanie *U.S. Carvedilol Heart Failure Study*, które pokazało, że stosowanie karwedilolu istotnie zmniejsza śmiertelność i ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca. W badaniu wzięto udział ponad tysiąc pacjentów i choć wyniki były nadzwyczajnie pozytywne, badanie przez lata krytykowano z powodu niejednorodnej grupy [6]. Kilka lat później pojawiły się pierwsze wyniki

Proces desensytyzacji receptorów β_1 – zjawisko tzw. *down regulation* – może zostać ograniczony przez stosowanie beta-adrenolityków.

badania CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*), wielośrodkowej, podwójnie zaślepionej próby na grupie 2647 pacjentów z objawami w klasie III lub IV NYHA (*New York Heart Association*), z EF lewej komory wynoszącą 35% lub < 35% otrzymujących leczenie diuretykami i ACE-I. Losowo przypisano pacjentów do dwóch grup: stosujących bisoprolol lub placebo raz na dobę, następnie zwiększając dawkę do maksymalnej na dobę. Badanie zostało wstrzymane przez komisję etyczną z powodu istotnej redukcji śmiertelności ze wszystkich przyczyn w grupie leczonej bisoprololem ($p < 0,0001$). Leczenie beta-adrenolitykiem powodowało ponadto zmniejszenie liczby nagłych zgonów ($p = 0,0011$) oraz redukcję częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca [7]. Podobnym badaniem, które również zostało przerwane na wniosek komisji etycznej, było MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) opublikowane w czasopiśmie „Lancet”. W tym przypadku stwierdzono znaczną redukcję śmiertelności u chorych przyjmujących metoprolol z niewydolnością serca w klasie NYHA II–IV z EF nieprzekraczającą 40% [8].

W 2001 r. na łamach NEJM („The New England Journal of Medicine”) pojawiły się wyniki dwóch dużych badań – COPENICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study*) i BEST (*Beta-blocker Evaluation of Survival Trial*). W pierwszym z nich wzięto udział 2289 pacjentów z objawami niewydolności serca w spoczynku lub przy minimalnym wysiłku, klinicznie wyrównanych,

z EF < 25%. Metodą podwójnie ślepej próby przydzielono pacjentów do dwóch grup: placebo ($n = 1133$) i do grupy leczonej karwedilolem ($n = 1156$). Opinia Komisji do Spraw Monitorowania i Bezpieczeństwa spowodowała przedwczesne przerwanie również tego badania. Przyczyną była redukcja ryzyka zgonu w grupie przyjmującej karwediolol o 35%. Z kolei w badaniu BEST stosowano bucindolol. Uczestniczyło w nim 2708 pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA III–IV przy EF = 35% lub mniej. Jedna grupa otrzymywała bucindolol, a druga placebo. Stwierdzono tendencję do redukcji śmiertelności w grupie leczonej beta-adrenolitykiem, ale nie była to różnica istotna statystycznie. Badanie wykazało wartość dodaną, ujawniając różnice w odpowiedzi na leczenie w demograficznie zróżnicowanych grupach, a osoby rasy białej uzyskiwały większe korzyści z leczenia [9, 10].

W kolejnych latach pojawiły się wyniki badania COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*), gdzie porównywano terapię karwedilolem i metoprololem u chorych z niewydolnością serca (NYHA II–IV, EF < 35%), w którym wykazano, że oba leki wpływały na redukcję zgonu, z przewagą karwedilolu w redukcji zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [11]. Badanie SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*), podczas którego oceniano wpływ nebiwololu u pacjentów w wieku ≥ 70 , wykazało, że u chorych w podeszłym wieku z niewydolnością serca nebiwolol zmniejszył ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z placebo [12]. Inne badanie o akronimie CIBIS III, jedno z pierwszych oceniających strategię farmakoterapii rozpoczynającej się od dwóch różnych leków – beta-adrenolityku lub ACEI w przewlekłej niewydolności serca, udowodniło, że obie metody są tak samo skuteczne i bezpieczne, choć w grupie stosującej wyjściowo bisoprolol odnotowano mniejszą liczbę nagłych zgonów sercowych [13].

W ostatnich latach opublikowano wyniki metaanalizy uwzględniającej rolę beta-adrenolityków w terapii niewydolności serca ze współistniejącym migotaniem przedsionków. W tym badaniu, w którym uczestniczyło 18 tys. pacjentów, leczenie beta-adrenolitykiem spowodowało zmniejszenie śmiertelności ze wszystkich przyczyn u pacjentów z rytmem zatokowym ($p < 0,001$), natomiast u pacjentów z migotaniem przedsionków nie stwierdzono takiej zależności ($p = 0,73$). Wydaje się więc, że u pacjentów z niewydolnością serca i współistniejącym migotaniem przedsionków ta grupa leków może nie być lekiem pierwszego rzutu w kontroli częstości rytmu serca [14].

Tab. 1. Docelowe dawki leków beta-adrenolitycznych stosowanych w terapii niewydolności serca

Nazwa leku	Dawka (mg)
bisoprolol	10
karwedilol	2×25
bursztynian metoprololu (CR/XL)	200
nebiwolol	10

Najnowsze wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca potwierdzają dobrze ugruntowaną rolę beta-adrenolityków w redukcji śmiertelności u objawowych pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną EF. Niezależnie od leczenia ACE-I czy diuretykami terapię lekami blokującymi receptory adrenergiczne powinno się rozpoczynać u chorych stabilnych, gdyż stosowanie beta-adrenolityków u chorych przewodnionych lub zdekompensowanych jest niepewne i wymaga dużej ostrożności [1].

Niezwykle istotne przy stosowaniu beta-adrenolityków jest również systematyczne zwiększanie dawki, tak by osiągnąć maksymalną tolerowaną u danego pacjenta. Wyniki badania BIOSTAT (*The Biology Study to Tailored Treatment*) opublikowane w 2017 r. pokazały, że leki będące podstawą terapii niewydolności serca, czyli beta-adrenolityki i ACE-I/sartany, wymagają leczenia dawkami będącymi co najmniej 50% dawek stosowanych i skutecznych w badaniach klinicznych. Praktyka kliniczna pokazuje, że niejednokrotnie nie można osiągnąć 100% dawki z powodu działań niepożądanych. Badanie BIO-STAT pokazało, że dawka w przedziale 50–100% wystarcza, by zapewnić ochronę i jest dopuszczana w sytuacji ograniczonej tolerancji na leczenie [15].

Podsumowanie

Beta-adrenolityki to jedna z najczęściej przepisywanych grup leków na świecie. Mają one wysoką skuteczność w terapii wielu schorzeń kardiologicznych. Z uwagi na wpływ leków beta-adrenolitycznych na przeżywalność oraz poprawę jakości życia u chorych obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi nie sposób dziś w praktyce klinicznej pominąć ich ogromną rolę. Istnieje jednak wiele obszarów, w których wiedza na temat beta-adrenolityków wymaga dalszych badań klinicznych.

Bibliografia załączona do artykułu dostępna w redakcji.

Przewaga eplerenonu nad spironolaktonem u chorych na cukrzycę

The advantage of eplerenone over spironolactone in patients with diabetes

TEKST: dr n. med. Katarzyna Mitreǵa, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus
Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

STRESZCZENIE

Wstęp: Antagoniści receptora mineralokortykoidowego, w tym głównie eplerenon i spironolakton, znajdują zastosowanie w leczeniu m.in. nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, zespołu nerczycowego oraz marskości wątroby z towarzyszącymi obrzękami. Różnica w budowie, a tym samym i w selektywności względem receptorów tych leków, sprawia, że pomimo podobnego zasadniczego działania, spektrum siły ich wpływu, działań ubocznych i niepożądanych jest znacząco różne. Ze względu na korzystniejszy profil działania metabolicznego wydaje się, że to eplerenon powinien stanowić lek pierwszego wyboru w grupie szczególnie trudnych i obciążonych pacjentów, jakimi są m.in. chorzy z cukrzycą lub zespołem metabolicznym.

Abstract: Mineralocorticoid receptor antagonists, which are eplerenone and spironolactone, are potentially used in many diseases, such as hypertension, chronic heart failure, nephrotic syndrome or cirrhosis with edema. The difference in structure and hence in selectivity for the receptors, despite a similar basic action, makes the spectrum of their potency of action and side effects significantly different. Due to the more favorable profile of action, it seems that eplerenone should be the first choice drug in the group of particularly difficult and burdened patients, such as patients with diabetes or metabolic syndrome.

SŁOWA KLUCZOWE:

- eplerenon
- spironolakton
- cukrzyca

KEYWORDS:

- eplerenone
- spironolactone
- diabetes mellitus

Blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) stanowi strategiczny punkt postępowania w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca (*heart failure* – HF) oraz odgrywa ważną rolę w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Za patomechanizm obu tych jednostek chorobowych odpowiada m.in. stężenie aldosteronu i angiotensyny II (Ang II). Po wszechnie znany, szkodliwy wpływ zarówno aldosteronu, jak i Ang II wynika m.in. z zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, redukcji syntezy tlenu azotu, co wtórnie prowadzi do zwiększenia stężenia rodników stresu oksydacyjnego i rozwoju miażdżycy oraz z nasilenia procesu włóknienia i niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego poprzez zmniejszenie stężenia metaloproteinaz i tym samym zmniejszenie degradacji kolagenu w kardiomiocytach. U pacjentów po zawale mięśnia sercowego duże stężenie aldosteronu bezpośrednio przekłada się na gorsze rokowanie, zwłaszcza w kontekście rozwijającej się niewydolności serca oraz wystąpienia arytmii komorowych i nadkomorowych związanych z wahaniami stężenia potasu w surowicy.

Szczególną grupę chorych stanowią pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, u których dodatkowo, na skutek zwiększonego stężenia aldosteronu, dochodzi do istotnego nasilenia procesów prozapalnych naczyń oraz włóknienia i przebudowy mięśnia sercowego. Niekorzystny wpływ aldosteronu w tej grupie chorych jest szczególnie istotny. W badaniach przeprowadzonych zarówno u ludzi, jak i na zwierzętach stwierdzono niezależną korelację pomiędzy stężeniem aldosteronu a występowaniem zespołu metabolicznego. Wykazano również m.in. odwrotną korelację pomiędzy stężeniem aldosteronu a ochronnym wpływem lipidów o wysokiej gęstości (*high-density lipoprotein* – HDL) na układ sercowo-naczyniowy. Ponadto dotychczasowe badania sugerują, że duże stężenie aldosteronu zaburza homeostazę gospodarki węglowodanowej i nasila insulinooporność, jak również niekorzystnie wpływa na gospodarkę lipidową. Stąd też to właśnie w tej grupie chorych leki blokujące

układ RAA, głównie z uwagi na ich protekcyjny charakter, są szczególnie zalecane.

Obecnie zarejestrowane są w Polsce dwa leki z grupy antagonistów aldosteronu (*mineralocorticoid receptor antagonists* – MRA) – eplerenon i spironolakton. Pomimo wspólnego mechanizmu działania leki te zasadniczo różnią się co do profilu farmakokinetycznego, interakcji lekowych i działań niepożądanych. Odmienna budowa, a tym samym powinowactwo do receptorów, zasadniczo determinuje zakres i efekt działania poszczególnych MRA. Zastosowanie określonego antagonisty aldosteronu pozwala na osiągnięcie celów strategii terapii oraz potencjalnych innych korzyści w określonych grupach chorych.

Eplerenon vs. spironolakton

Spironolakton, nieselektywny antagonist receptorów mineralokortykoidowych, zsyntetyzowany z progesteronu, był pierwszym wprowadzonym do leczenia przedstawicielem tej grupy leków. Z uwagi na budowę spironolaktonu poza działaniem antagonizującym aldosteron wykazuje również potencjał androgeny, co bezpośrednio przekłada się na wystąpienie wielu działań niepożądanych, tj. m.in. ginekomastii, spadku libido, impotencji oraz zaburzeń miesiączkowania.

Z kolei zastosowanie selektywnego antagonisty aldosteronu – eplerenonu wiąże się z istotnie mniejszą liczbą działań niepożądanych, zwłaszcza w aspekcie działania androgennego, jak również łączy się z rzadziej wstępującymi zaburzeniami hematologicznymi pod postacią agranulocytozy oraz mniejszymi wahaniami stężenia potasu i kreatyniny. Bardziej korzystny i stabilny profil działania eplerenonu wynika m.in. z jego krótszego okresu półtrwania, mniejszego stopnia wiązania z białkami, braku konieczności konwersji do aktywnych metabolitów oraz istotnie mniejszą zdolnością indukcji izoenzymów cytochromu P-450 czy też wpływu na aktywność glikoproteiny P. Eplerenon ma średnio 370 razy mniejsze powinowactwo wiązania do receptorów androgenowych

niż spironolakton i w przeciwieństwie do spironolaktonu nie wiąże się z progesteronem i receptorami dla glikokortykosteroidów, nawet wówczas, gdy podawany jest w dużych stężeniach.

Aktualnie zarówno spironolakton, jak i eplerenon znajdują miejsce w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących zarówno postępowania u chorych z przewlekłą niewydolnością serca, jak i tych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego.

Podstawą tych rekomendacji były trzy badania: badanie RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), w którym obserwowano istotną redukcję ryzyka nagłego zgonu sercowego oraz zgonu z powodu niewydolności serca w grupie leczonej spironolaktonem w porównaniu do grupy leczonej placebo wśród chorych z HF w klasie NYHA (New York Heart Association) III–IV i istotnie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory serca (*ejection fraction left ventricular* – EFLV) $\leq 35\%$, badanie EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), na podstawie którego wykazano istotną redukcję rocznej śmiertelności i hospitalizacji w grupie chorych z pozawałową HF i EFLV $\leq 40\%$ otrzymującej eplerenon jako terapię dodaną do terapii podstawowej oraz badanie EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), na podstawie którego stwierdzono skuteczność eplerenonu w redukcji śmiertelności i hospitalizacji w grupie objawowych chorych z HF i EFLV $\leq 35\%$.

Również w obowiązujących wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 r. antagoniści aldosteronu znajdują miejsce w leczeniu złożonym opornego nadciśnienia tętniczego w sytuacji, gdy leki pierwszego i drugiego rzutu nie przynoszą oczekiwanych korzyści.

Miejsce antagonistów aldosteronu w leczeniu chorych z cukrzycą

O ile miejsce antagonistów aldosteronu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca jest bezdyskusyjne, o tyle stale brak jest wiarygodnych danych na temat optymalnego momentu włączenia tych leków w terapii nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z cukrzycą i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego są antagoniści kon-

wertazy angiotensyny (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – ACE-I) lub antagoniści receptora dla angiotensyny (*angiotensin receptor blockers* – ARB). W 2016 r. opublikowano wyniki metaanalizy mającej na celu wykazanie efektu hipotensyjnego antagonistów aldosteronu dodanych do terapii ACE-I/ARB u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Najbardziej istotnym wnioskiem z metaanalizy opartej na wynikach dziewięciu badań z randomizacją było stwierdzenie istotnej, dodatkowej redukcji zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego po dodaniu do leczenia MRA oraz zmniejszenie albuminurii przy nieznacznie zwiększonym stężeniu potasu w surowicy. Wszystkie publikacje wprowadzone do metaanalizy potwierdzają korzystny hipotensyjny efekt spironolaktonu dodanego do terapii ACE-I/ARB, jednak brak jest danych publikowanych porównujących skuteczność hipotensyjnego działania eplerenonu. Niezależnie jednak autorzy metaanalizy uważają, że zastosowanie eplerenonu w odpowiednio wysokich dawkach również pozwoli na osiągnięcie podobnego do spironolaktonu efektu hipotensyjnego, a biorąc pod

Korzyści, jakie pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami profilu lipidowego mogą odnieść w trakcie terapii eplerenonem w porównaniu do leczenia spironolaktonem, są niewspółmiernie wyższe.

uwagę jego korzystny efekt metaboliczny – może okazać się on szczególnie preferowany wśród chorych z cukrzycą. Znajduje to poparcie m.in. w badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na otyłych myszach, gdzie wykazano, że eplerenon zmniejsza insulinooporność. Ponadto w kolejnych badaniach przeprowadzonych na szczurach udokumentowano negatywny wpływ spironolaktonu na stężenie glukozy w surowicy, czego nie potwierdzono dla eplerenonu. Podobnie wyniki badania CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) wskazują, że zastosowanie spironolaktonu może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Zastosowanie eplerenonu może zatem okazać się lepsze niż spironolaktonu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą lub nietolerancją glukozy. Hipotensyjny mechanizm działania antagonistów aldosteronu jest wielokierunkowy i obejmuje

 **espiro**[®]
eplerenon



być czy **żyć!**

Espiro pozwoli **ŻYĆ a nie tylko być pacjentom z pozawałową niewydolnością serca i niewydolnością serca NYHA II**





Espirop (eplerenonum). **Skład i postać:** 1 tabletkę powlekana zawiera odpowiednio 25 mg lub 50 mg eplerenonu oraz substancję pomocniczą o znanym działaniu – laktozę jedynową odpowiednio: 39,51 mg i 79,02 mg.

Wskazania: Eplerenon jest wskazany jako terapia dodana do standardowego leczenia obejmującego stosowanie beta-adrenolityków, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności lewej komory serca (LVEF [frakcja wyrzutowa lewej komory] $\leq 40\%$) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawałach serca oraz jako terapia dodana do standardowego leczenia, w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z (przewlekłą) niewydolnością serca (klasa II wg NYHA) oraz z zaburzeniami czynności lewej komory serca (LVEF $\leq 30\%$). **Dawkowanie i sposób podawania:** *Dawkowanie* W celu umożliwienia indywidualnego dostosowywania dawki dostępne są postacie zawierające 25 mg i 50 mg substancji czynnej. Maksymalna dawka wynosi 50 mg na dobę. *Pacjenci z niewydolnością serca po przebytych zawałach serca* Zalecana dawka podtrzymująca eplerenonu wynosi 50 mg raz na dobę. Leczenie należy zacząć od dawki 25 mg raz na dobę, którą należy stopniowo zwiększać, najlepiej w ciągu 4 tygodni, kontrolując stężenie potasu w surowicy, do dawki docelowej 50 mg raz na dobę. Leczenie eplerenonem należy zazwyczaj rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę, a następnie stopniowo zwiększać, najlepiej w ciągu 4 tygodni, kontrolując stężenie potasu w surowicy, do dawki docelowej 50 mg raz na dobę. U pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy wynosi $>5,0$ mmol/l, nie należy rozpoczynać leczenia eplerenonem. Stężenie potasu w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia eplerenonem, w ciągu pierwszego tygodnia leczenia i po miesiącu od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawki. Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo w zależności od potrzeb. Po rozpoczęciu leczenia, dawkę należy dostosować zależnie od stężenia potasu w surowicy, zgodnie z poniższym schematem: jeśli stężenie potasu w surowicy jest <5 mmol/l, należy zwiększyć dawkę z 25 mg co drugi dzień do 25 mg raz na dobę lub z 25 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę; jeśli stężenie potasu w surowicy mieści się w przedziale 5-5,4 mmol/l, nie należy zmieniać dawki; jeśli stężenie potasu w surowicy mieści się w przedziale 5,5-5,9 mmol/l, należy zmniejszyć dawkę z 50 mg raz na dobę do 25 mg raz na dobę lub z 25 mg raz na dobę do 25 mg co drugi dzień lub 25 mg co drugi dzień do odstawienia; jeśli stężenie potasu w surowicy jest ≥ 6 mmol/l, lek należy odstawić. Po odstawieniu eplerenonu z powodu stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l, można ponownie rozpocząć stosowanie eplerenonu w dawce 25 mg co drugi dzień, kiedy stężenie potasu zmniejszy się poniżej 5,0 mmol/l. *Dzieci i młodzież* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania eplerenonu u dzieci i młodzieży. *Pacjenci w podeszłym wieku* Dostosowanie dawki początkowej u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne. Z powodu osłabienia czynności nerek związanej z wiekiem, u osób w wieku podeszłym występuje zwiększone ryzyko hiperkalemii. To ryzyko może być dodatkowo zwiększone przez współistniejące choroby, które zwiększają ekspozycję organizmu na produkt leczniczy, w szczególności przez łagodną do umiarkowanej niewydolności wątroby. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy. *Niewydolność nerek* Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy oraz dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) początkowa dawka wynosi 25 mg podawana co drugi dzień, i powinna być dostosowana zależnie od stężenia potasu. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Brak doświadczenia u pacjentów z klirens kreatyniny <50 ml/min z niewydolnością serca po przebytych zawałach serca. Podczas stosowania eplerenonu u tych pacjentów należy zachować ostrożność. Stosowanie dawki większej niż 25 mg raz na dobę u pacjentów z klirens kreatyniny <50 ml/min nie zostało zbadane. Stosowanie eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest przeciwwskazane. Eplerenon nie ulega dializie. *Niewydolność wątroby* Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Z powodu zwiększenia ekspozycji organizmu na eplerenon u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, zaleca się u tych pacjentów częste i regularne kontrole stężenia potasu w surowicy, szczególnie gdy są to pacjenci w wieku podeszłym. *Pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze* W przypadku jednoczesnego stosowania słabych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, np. amiodaronu, diltiazemu i werapamilu, leczenie można rozpoczynać od dawki 25 mg raz na dobę. Dawka nie powinna być większa niż 25 mg raz na dobę. Eplerenon może być podawany podczas lub niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stężenie potasu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia $> 5,0$ mmol/l. Ciężka niewydolność nerek, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 ml na minutę na $1,73$ m² (ang. estimated glomerular filtration rate – eGFR). Ciężka niewydolność wątroby (klasa C w skali Child Pugh). Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas, preparatów potasu lub silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itakonazol, ketokonazol, rytonawir, nefinawir, klarytromycyna, tetrylomycyna i nefazodon). Leczenie skojarzone inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) i antagonistą receptora angiotensyny II (ARB) i eplerenonem. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Hiperkalemia: Ze względu na mechanizm działania eplerenonu, podczas jego stosowania może wystąpić hiperkalemia. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy u wszystkich pacjentów na początku leczenia oraz po zmianie dawki. W trakcie dalszego leczenia okresowe monitorowanie stężenia potasu jest szczególnie zalecane u pacjentów narażonych na rozwój hiperkalemii takich jak pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością nerek oraz pacjenci z cukrzycą. Stosowanie preparatów potasu po rozpoczęciu leczenia eplerenonem nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalemii. Wykazano, że zmniejszenie dawki eplerenonu zmniejsza stężenie potasu w surowicy. Jedno badanie wykazało, że dodanie hydrochlorotiazdu do leczenia eplerenonem kompensuje zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Stosowanie eplerenonu łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny i (lub) antagonistami receptora angiotensyny II może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkalemii. Nie należy stosować eplerenonu jednocześnie z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz antagonistami receptora dla angiotensyny II. Zaburzona czynność nerek: Stężenie potasu należy regularnie monitorować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, także z mikroalbuminurią w przebiegu cukrzycy. Ryzyko hiperkalemii zwiększa się wraz ze zmniejszeniem wydolności nerek. Dane z badania EPHEsus dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 2 i mikroalbuminurią są ograniczone, jednak zaobserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkalemii w tej grupie pacjentów. Z tego względu pacjenci ci powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Eplerenon nie jest eliminowany przez hemodializę. Zaburzona czynność wątroby: Nie zaobserwowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A i B w skali Child Pugh). Należy monitorować stężenie elektrolitów u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie badano stosowania eplerenonu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, w związku z czym jest ono przeciwwskazane. Substancje indukujące CYP3A4: Jednoczesne stosowanie eplerenonu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 nie jest zalecane. Należy unikać stosowania litu, cyklosporyny, takrolimu podczas leczenia eplerenonem. Laktoza: Tabletki zawierają laktozę i nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** W dwóch badaniach (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study [EPHEsus] i Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure [EMPHASIS-HF]), ogólna częstość występowania objawów niepożądanych po zastosowaniu eplerenonu była podobna do obserwowanej po przyjęciu placebo. Działania niepożądane podane poniżej (podejrzewa się ich związek z leczeniem, gdyż występowały częściej niż w grupie otrzymującej placebo lub są ciężkie i występowały istotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były obserwowane po wprowadzeniu eplerenonu do obrotu. Działania niepożądane zostały pogrupowane według układów i narządów, których dotyczą oraz bezwzględnej częstości. Częstości określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Niezbyt często: odmienniczkowe zapalenie nerek, zapalenie gardła. Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyt często: eozynofilia. Zaburzenia endokrynologiczne Niezbyt często: niedoczynność tarczycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często: hiperkalemia, hipercholesterolemia Niezbyt często: hiponatremia, odwodnienie, hipertriglicerydemia. Zaburzenia psychiczne Niezbyt często: bezsenność. Zaburzenia układu nerwowego Często: omdlenie, zawroty głowy, ból głowy. Niezbyt często: niedoczułica. Zaburzenia serca Często: lewokomorowa niewydolność serca, migotanie przedsionków. Niezbyt często: tachykardia. Zaburzenia naczyniowe Często: niedociśnienie tętnicze Niezbyt często: zakrzepica tętnic kończyn, niedociśnienie ortostacyjne. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często: kaszel. Zaburzenia żołądka i jelit Często: biegunka, nudności, zaparcie, wymioty Niezbyt często: wzdęcie. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często: wysypka, świąd Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, nadmierne pocenie. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często: kurcze mięśni, ból pleców. Niezbyt często: ból mięśni i kości. Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często: niewydolność nerek. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Niezbyt często: zapalenie pęcherzyka żółciowego. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często: ginekomastia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często: osłabienie. Niezbyt często: złe samopoczucie. Badania diagnostyczne Często: zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi Niezbyt często: zmniejszenie ilości receptora naskórkowego czynnika wzrostu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi. W badaniu EPHEsus odnotowano większą liczbę przypadków udaru mózgu wśród osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat). Nie było jednak istotnej statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania udaru w grupie otrzymującej eplerenon (30) wobec grupy otrzymującej placebo (22). W badaniu EMPHASIS-HF liczba przypadków udaru mózgu u chorych w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) wyniosła 9 w grupie pacjentów stosujących eplerenon i 8 w grupie przyjmującej placebo. 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 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. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Espirop: 25 mg, 50 mg odpowiednio nr: 20068, 20069 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2017.12.22.

m.in. działanie moczopędne, poprawę funkcji mięśniówki gładkiej naczyń i śródbłonna, zahamowanie aktywności współczulnej ośrodkowego układu nerwowego oraz zmniejszenie syntezy nerkowego aldosteronu.

Istotne wydaje się, że podanie eplerenonu w dawce 25–50 mg wykazuje wyraźne działanie hipotensyjne przy niewielkiej jednoczasowej aktywności diuretycznej. Stąd też skuteczność MRA w obniżeniu ciśnienia tętniczego może być jeszcze większa po dodaniu leku do jednocześnie stosowanego diuretyku. Ważnym aspektem warunkującym prawidłową odpowiedź na terapię MRA u chorych z cukrzycą jest również współistniejąca otyłość lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej. Cytokiny pochodzące z tkanki tłuszczowej mogą niezależnie stymulować korę nadnerczy do zwiększenia syntezy aldosteronu, który bierze udział w regulacji funkcji adipocytów. Stąd też nadmierna produkcja adipocytokin może zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio przekładać się na wzrost ciśnienia tętniczego. Zatem zastosowanie antagonistów aldosteronu w tej grupie osób wydaje się szczególnie istotne.

Kolejne badanie mające na celu ocenę wpływu blokady mineralokortykosteroidów (poprzez podanie eplerenonu) na zaburzenia metaboliczne nie pokazało negatywnego wpływu tego leku – zarówno na parametry lipidowe, jak i węglowodanowe. Co więcej, obserwowano, że trójglicerydy i lipidy o bardzo niskiej gęstości (*very low density lipoprotein* – VLDL) mogą zdecydowanie szybciej osiągać docelowe stężenia po podaniu eplerenonu, co ma szczególnie znaczenie u chorych z zespołem metabolicznym lub cukrzycą typu 2, gdzie zaburzenia regulacji tych parametrów są zazwyczaj istotnie upośledzone.

Z kolei oceniając wpływ eplerenonu na wartości ciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym, analizie poddano 99 pacjentów (54 z zespołem metabolicznym i 44 bez) z nieprawidłowo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, uprzednio leczonych przynajmniej jednym lekiem hipotensyjnym z grupy antagonistów RAA lub kanatów wapniowych. Po roku obserwacji autorzy stwierdzili, że już po miesiącu przyjmowania eplerenonu wartości ciśnienia tętniczego uległy redukcji w obu badanych grupach, ale w grupie chorych z zespołem metabolicznym dodanie eplerenonu do terapii skutkowało dodatkowo istotną redukcją albuminurii, czego nie obserwowano w grupie chorych bez zespołu metabolicznego. Stąd też dodanie eplerenonu do już istniejącej terapii hipotensyjnej może efektywnie wpłynąć na leczenie nie tylko w kontekście protekcji narządowej poprzez redukcję wartości ciśnienia tętniczego, ale również na zmniejszenie stopnia mikroalbuminurii u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym zespołem metabolicznym.

Podsumowanie

Zarówno eplerenon, jak i spironolakton znajdują zastosowanie w terapii chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego i współistniejącą cukrzycą. Jednak korzyści, jakie pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniami profilu lipidowego mogą odnieść w trakcie terapii eplerenonem w porównaniu do leczenia spironolaktonem są niewspółmiernie wyższe. Stąd też wskazane jest, by w określonych grupach chorych, w tym szczególnie wśród osób chorujących na cukrzycę, preferować eplerenon.

PIŚMIENNICTWO

1. 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). EHJ 2016; 37: 2129–2200.
2. Takahashi S., Katada J., Daida H. i wsp. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with hypertension and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Journal of Human Hypertension 2016; 30: 534–542.
3. Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q. i wsp. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. Circulation 2008; 117: 2253–2261.
4. Homma T., Fujisawa M., Arai K. i wsp. Spironolactone, but not eplerenone, impairs glucose tolerance in a rat model of metabolic syndrome. J Vet Med Sci 2012; 74: 1015–1022.
5. Preiss D., Zetterstrand S., McMurray J.J. i wsp. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. Diabetes Care 2009; 32: 915–920.
6. Pitt B. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. NEJM 2003; 348: 1309–1321.
7. Preiss D., van Veldhuisen D.J., Sattar N. i wsp. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Eur J Heart Fail. 2012; 14: 909–15.
8. Krug A.W., Stelzner L., Rao A.D. i wsp. Effect of low dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on glucose and lipid metabolism in healthy adult males. Metabolism. 2013; 62 (3): 386–391.
9. Suzuki H., Shuto H., Shuto Ch. i wsp. Eplerenone, an aldosterone blocker, is more effective in reducing blood pressure in patients with, than without, metabolic syndrome. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2012; 6: 141–14.

Nedal[®] nebiwolol na medal!

Nedal (Nebivololum). **Skład i postać:** Każda tabletka zawiera 5 mg nebiwololu, co odpowiada 5,45 mg nebiwololu chlorowodoru. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 85,96 mg laktozy jednowodnej w 1 tablecie. **Wskazania:**

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego. Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej, przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowej terapii u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej). Leczenie objawowe stabilnej choroby wieńcowej serca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Nadciśnienie tętnicze: Dorosli: Dawka wynosi jedną tabletkę (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowaną o stałej porze każdego dnia. 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: Leki blokujące 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 Nedal 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. 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 Nedal 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. 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 przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Przewlekła niewydolność serca: Leczenie stabilnej przewlekłej niewydolności serca należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej, określonej dla każdego pacjenta. Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności przez ostatnie sześć tygodni. Zaleca się, aby lekarz prowadzący leki zwiększał w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory ACE, i (lub) antagonisty receptora angiotensyny II, dawkowanie tych leków powinno być ustalane pod nadzorem doświadczanego lekarza, trwającym co najmniej 2 godziny, dla upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny (zwłaszcza ciśnienie tętnicze krwi, częstość akcji serca, zaburzenia przewodzenia, objawy nasilenia niewydolności serca). Występowanie działań niepożądanych może uniemożliwiać leczenie maksymalną zalecaną dawką leku. W razie konieczności dawkę podtrzymującą można również stopniowo zwiększać i ponownie zwiększać, jeżeli jest to wskazane. Podczas stopniowego zwiększania dawki, w przypadku nasilenia niewydolności serca lub nietolerancji leku, najpierw zalecane jest 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 przejściowego 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane. Pacjenci z niewydolnością wątroby: Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nedal 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 u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Choroba wieńcowa: Dorosli - Leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy rozpocząć poprzez stopniowe zwiększanie dawki, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej określonej dla każdego pacjenta. 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, 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. 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 $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Dlatego stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane. Pacjenci z niewydolnością wątroby - Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone. Dlatego stosowanie leku Nedal 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 u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. Sposób podawania: Tabletkę lub jej część należy połknąć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody). Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby. Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub epizody niewyównanej niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim. Dodatkowo, podobnie jak inne leki beta-adrenergiczne, Nedal jest przeciwwskazany w zespole chorej zatoki, w tym bloku zatokowo-przedsionkowym; bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez rozrusznika); skurczu oskrzeli i astmie oskrzelowej w wywiadzie; nieleczonym guzie chromochłonnym nadnerzy; kwasicy metabolicznej; bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń na minutę przed rozpoczęciem leczenia); niedociśnieniu tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi $< 90 \text{ mmHg}$); ciężkich zaburzeniach krążenia obwodowego.

Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności: Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą wszystkich leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Znieczulenie ogólne: Utrzymującą się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko arytmii w czasie wprowadzenia do znieczulenia oraz intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerywana w celu przygotowania pacjenta do zabiegu chirurgicznego, należy przerwać podawanie beta-adrenolityków co najmniej na 24 godziny przed zabiegiem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych środków znieczulających, wpływających depresyjnie na mięsień sercowy. Można zapobiec wystąpieniu reakcji ze strony nerwu błędnego poprzez dożylną podanie atropiny. Układ sercowo-naczyniowy: Nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoijną niewydolnością serca, aż do ustabilizowania się ich stanu. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykami należy przerywać stopniowo, tj. przez ponad 1-2 tygodnie. W razie konieczności należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostreniu dławicy piersiowej. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą wywołać bradykardię: jeśli częstość tętna wynosi poniżej 50-55 uderzeń na minutę w spoczynku i (lub) pacjent odczuwa objawy wskazujące na bradykardię, dawkę należy zmniejszyć. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków betaadrenolitycznych: u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub objaw Raynauda, chromanie przestankowe), ponieważ może wystąpić zaostrenie tych zaburzeń; u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, z powodu wydłużenia przez betaadrenolityki czasu przewodzenia; u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala z powodu ryzyka niehamowanego skurczu tętnic wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa: leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać liczbę i czas trwania napadów dławicowych. Zwykle nie zaleca się jednoczesnego podawania nebiwololu z antagonistami wapnia typu werapamilu i diltiazemu, z lekami przeciwarterycznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi osłódkowo. Metabolizm/układ endokrynologiczny: Nedal nie wpływa na stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Mimo to należy zachować ostrożność u tych pacjentów, ponieważ nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (tachykardia, kołatanie serca). Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy tachykardii w nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie preparatu może nasilić objawy. Układ oddechowy: U pacjentów z przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc leki blokujące receptory beta-adrenergiczne należy stosować ostrożnie, ponieważ leki te mogą nasilać zwężenie dróg oddechowych. Inne: Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie powinni przyjmować beta-adrenolityki jedynie po dokładnym rozważeniu. Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny oraz zwiększać ryzyko anafilaktycznych. Rozpoczęcie leczenia przewlekłej niewydolności serca nebiwolem wymaga regularnej obserwacji. Nie należy nagłe przerywać leczenia, chyba że jest to wyraźnie zalecane. Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem lakazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Działania niepożądane: Oddzielnie wymieniono objawy niepożądane występujące podczas leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłej niewydolności serca ze względu na różnice pomiędzy chorobami podstawowymi. Nadciśnienie tętnicze Zgłoszone działania niepożądane, które w większości przypadków miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, wymieniono poniżej według klasyfikacji układowo-narządowej oraz częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/1000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie danych klinicznych). Zaburzenia układu immunologicznego: Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość; Zaburzenia psychiczne: Niezbyt często: koszmary senne, depresja; Zaburzenia układu nerwowego: Często: bóle głowy, zawroty głowy, parestezie; Bardzo rzadko: omdlenia; Zaburzenia oka: Niezbyt często: zaburzenia widzenia; Zaburzenia serca: Niezbyt często: bradykardia, niewydolność serca, spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego/blok przedsionkowo-komorowy; Zaburzenia naczyniowe: Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, chromanie przestankowe (lub jego nasilenie); Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność; Niezbyt często: skurcz oskrzeli; Zaburzenia żołądka i jelit: Często: zaparcia, nudności, biegunka; Niezbyt często: niestrawność, wzdęcia, wymioty; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: świąd, wysypka rumieniowa; Bardzo rzadko: nasilenie łuszczycy; Częstość nieznana: pokrzywka. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: impotencja; Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: zmęczenie, obrzęk. Podczas stosowania niektórych leków blokujących receptory betaadrenergiczne obserwowano także następujące działania niepożądane: omamy, psychozy, splątanie, ożębienie/zasinienie kończyn, objaw Raynauda, suchota oczu i zespół oczno-słuzówkowo-skrótny typowy dla praktololu. Przewlekła niewydolność serca Dostępne są dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca pochodzące z jednego kontrolowanego placebo badania klinicznego z udziałem 1067 pacjentów otrzymujących nebiwolol i 1061 pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym działania niepożądane, których związek z leczeniem oceniano jako możliwy, zostały zgłoszone łącznie przez 449 pacjentów otrzymujących nebiwolol (42,1%) w porównaniu do 334 pacjentów otrzymujących placebo (31,5%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi u pacjentów otrzymujących nebiwolol były bradykardia i zawroty głowy, oba wystąpiły u około 11% pacjentów. Częstość występowania wśród pacjentów otrzymujących placebo wynosiła odpowiednio około 2% i 7%. Stwierdzono następujące częstości występowania działań niepożądanych (których związek z lekiem oceniano przynajmniej jako możliwy), które uznano za specyficznie związane z leczeniem przewlekłej niewydolności serca: nasilenie niewydolności serca wystąpiło u 5,8% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 5,2% pacjentów otrzymujących placebo; ortostatyczne niedociśnienie tętnicze odnotowano u 2,1% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 1,0% pacjentów otrzymujących placebo; nietolerancja leku wystąpiła u 1,6% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo; blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia wystąpił u 1,4% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,9% pacjentów otrzymujących placebo; obrzęki kończyn dolnych odnotowano u 1,0% pacjentów otrzymujących nebiwolol w porównaniu do 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. 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 Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 49 21 301; faks: +48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Polfa Warszawa S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 14542 wydane przez MZ. Dodatkowe informacje o leku udzieli: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Cena urządzenia detaliczna leku Nedal, 5 mg x 28 tabl. wynosi w PLN: 17,58. Kwota dopłaty pacjenta wynosi w PLN: 10,95. ChPL: 2017.11.13.

avedol

karwedilol



Avedol (Carvedilolum) Skład i postać: Tabletki powlekane; jedna tabletka zawiera 6,25 mg; 12,5 mg lub 25 mg karwedylolu. **Wskazania:** Nadciśnienie tętnicze samoistne. Przewlekła, stabilna dławica piersiowa. Leczenie wspomagające umiarkowanej do ciężkiej stabilnej niewydolności serca. **Dawkowanie i sposób podawania:** Avedol jest dostępny w 3 mocach: 6,25 mg; 12,5 mg oraz 25 mg. Dawkowanie: Nadciśnienie tętnicze samoistne: Preparat Avedol może być stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, szczególnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi. Zaleca się dawkowanie raz na dobę, jednak zalecana maksymalna dawka jednorazowa wynosi 25 mg, natomiast zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 50 mg. Dorosli: Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze 2 dni. Następnie leczenie kontynuuje się w dawce 25 mg na dobę. Jeśli konieczne, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Pacjenci w podeszłym wieku: Zalecana dawka początkowa w przypadku nadciśnienia tętniczego wynosi 12,5 mg raz na dobę; takie dawkowanie może być wystarczające również w dalszym leczeniu. Jeśli jednak reakcja pacjenta na leczenie podczas stosowania tej dawki jest niewystarczająca, dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Przewlekła, stabilna dławica piersiowa: Dorosli: Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg raz na dobę przez pierwsze dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się z zastosowaniem dawki 25 mg dwa razy na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej. Zalecana maksymalna dawka dobową wynosi 100 mg podawana w dawkach podzielonych (dwa razy na dobę). Pacjenci w podeszłym wieku: Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg dwa razy na dobę przez dwa dni. Następnie leczenie kontynuuje się stosując dawkę 25 mg dwa razy na dobę, jest to zalecana maksymalna dawka dobową. Niewydolność serca: Leczenie umiarkowanej do ostrej niewydolności serca jako uzupełnienie konwencjonalnej terapii podstawowej za pomocą leków moczopędnych, inhibitorów konwertyazy angiotensyny, glikozydów naparstnicy i (lub) leków rozszerzających naczynia. Pacjent powinien być w stabilnym stanie klinicznym (bez zmian klasy NYHA, bez hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a terapia podstawowa musi być ustalona od co najmniej 4 tygodni przed podjęciem stosowania karwedylolu. Dodatkowo u pacjenta powinna występować zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory serca, częstość serca powinna wynosić >50 uderzeń na minutę, a skurczowe ciśnienie krwi >85 mmHg. Dawka początkowa wynosi 3,125 mg dwa razy na dobę przez dwa tygodnie. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją zwiększać w odstępach dwutygodniowych lub rzadziej, najpierw do dawki 6,25 mg dwa razy na dobę, następnie do 12,5 mg dwa razy na dobę aż do dawki 25 mg dwa razy na dobę. Zaleca się, aby dawkę zwiększać do największej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zalecana maksymalna dawka u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 85 kg wynosi 25 mg dwa razy na dobę, u pacjentów o masie ciała większej niż 85 kg wynosi 50 mg dwa razy na dobę, pod warunkiem, że niewydolność serca nie jest ciężka. Zwiększenie dawki do 50 mg dwa razy na dobę powinno być prowadzone ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską. Na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, szczególnie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca i (lub) leczonych dużymi dawkami leków moczopędnych. Zwykle nie wymaga to przerwania leczenia, a tylko zaprzestania dalszego zwiększania dawki. Pacjent powinien być kontrolowany przez lekarza kardiologa po rozpoczęciu leczenia karwedylem oraz po zwiększeniu dawki. Przed każdym zwiększeniem dawki należy wykonać badanie w celu wykrycia objawów zaostrzenia niewydolności serca lub objawów nadmiernego rozszerzenia naczyń (np. czynność nerek, masa ciała, ciśnienie krwi, częstość akcji serca i rytm serca). Zaostrzenie niewydolności serca lub zatrzymanie płynów leczy się zwiększeniem dawki leku moczopędnego, natomiast dawki karwedylolu nie należy zwiększać do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia bradykardii lub wydłużenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, w pierwszej kolejności należy oznaczać stężenie digoksyny. Czasami konieczne może być zmniejszenie dawki karwedylolu lub tymczasowe przerwanie leczenia. Nawet w tych przypadkach dostosowywanie dawki karwedylolu może być często z powodzeniem kontynuowane. Jeśli terapia karwedylem zostanie przerwana na ponad dwa tygodnie, należy ją ponownie rozpocząć od dawki 3,125 mg dwa razy na dobę i stopniowo zwiększać, zgodnie z powyższymi zaleceniami. Niewydolność nerek: Dawkowanie należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, ale biorąc pod uwagę parametry farmakokinetyczne nie ma dowodów na konieczność modyfikacji dawkowania karwedylolu u pacjentów z niewydolnością nerek. Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: Konieczna może być modyfikacja dawkowania. Dzieci i młodzież: Brak danych dotyczących stosowania karwedylolu u dzieci i młodzieży. Pacjenci w podeszłym wieku: Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu dlatego powinni być starannie kontrolowani. Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków i szczególnie u pacjentów z chorobą wieńcową, odstawianie karwedylolu powinno być przeprowadzane stopniowo. Sposób podawania: Nie jest konieczne przyjmowanie tabletek z posiłkiem. Jednak zalecane jest, aby pacjenci z niewydolnością serca przyjmowali karwedylol z posiłkiem, w celu spowolnienia jego wchłaniania i zmniejszenia ryzyka niedociśnienia ortostatycznego. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu. Niestabilna i (lub) niewyrównana niewydolność serca należąca do klasy IV według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA IV), wymagająca stosowania dużych ilości moczopędnych. Ostrzaająca choroba dróg oddechowych. Objawiające się klinicznie zaburzenia czynności wątroby. Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie. Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (u pacjentów bez wszczepionego stimulatora serca). Ciężka bradykardia (<50 uderzeń na minutę). Wstrząs kardiogeny. Zespół chorego węzła zatokowego (z blokiem zatokowo-przedsionkowym włącznie). Ciężkie niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze krw. poniżej 85 mmHg). Kwasica metaboliczna. Nieleczony guz chromochłonny. Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych. Jednoczesne dożylne stosowanie weraipamilu lub diltiazemu. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Przewlekła zastoinowa niewydolność serca: U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie objawów niewydolności serca lub zatrzymanie płynów. W przypadku wystąpienia takich objawów należy zwiększyć dawkę leku moczopędnego, a dawkę karwedylolu nie powinna być zwiększana do czasu przywrócenia stabilnego stanu klinicznego pacjenta. Sporadycznie, konieczne może okazać się zmniejszenie dawki karwedylolu lub, w rzadkich przypadkach, czasowe przerwanie stosowania produktu. Epizody takie nie wykluczają możliwości ponownego zwiększania dawki karwedylolu w przyszłości. Należy zachować ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów leczonych glikozydami naparstnicy ponieważ oba leki wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Karwedylol należy podawać głównie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi, inhibitorami konwertyazy angiotensyny, glikozydami naparstnicy i (lub) lekami rozszerzającymi naczynia. Leczenie można rozpocząć jedynie wtedy, gdy stan pacjenta pozostaje stabilny przez co najmniej cztery tygodnie stosowania konwencjonalnego leczenia podstawowego. Pacjentów z niewyrównaną niewydolnością należy doprowadzić do stanu stabilnego. Pacjent z ciężką niewydolnością serca, niedoborem elektrolitów i hipowolemii, w podeszłym wieku lub z niskim wyrównaniem ciśnienia tętniczego powinni pozostać pod obserwacją przez około 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, ponieważ może u nich wystąpić niedociśnienie tętnicze. Niedociśnienie tętnicze spowodowane nadmiernym rozszerzeniem naczyń należy początkowo leczyć poprzez zmniejszenie dawek leków moczopędnych. W przypadku utrzymywania się objawów można zmniejszyć dawkę dowolnego inhibitora konwertyazy angiotensyny. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub czasowo przerwać podawanie leku. Dawki karwedylolu nie należy zwiększać, dopóki nie opamię się objawów pogorszenia niewydolności serca lub niedociśnienia ze względu na rozszerzenie naczyń. Czynność nerek w przewlekłej zastoinowej niewydolności serca: Obserwowano odwracalne pogorszenie czynności nerek podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i niskim ciśnieniem krwi (skurczowe <100 mmHg), w chorobie niedokrwiennej serca oraz rosnącymi zmianami naczyniowymi i (lub) współistniejącą niewydolnością nerek. U pacjentów z niewydolnością serca oraz powyższymi czynnikami ryzyka, należy kontrolować czynność nerek podczas zwiększania dawki karwedylolu. W przypadku pojawienia się znaczącego pogorszenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu lub przerwać leczenie. Zaburzenia czynności lewej komory po ostrym zawale mięśnia sercowego: Przed rozpoczęciem leczenia karwedylem, konieczna jest stabilizacja stanu klinicznego pacjenta oraz podawanie inhibitora konwertyazy angiotensyny (ACE) przez co najmniej 48 godzin wcześniej, przy czym dawka inhibitora musi zostać dostosowana na co najmniej 24 godziny przed podaniem karwedylolu. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP): Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) i skłonnością do skurczu oskrzeli, którzy nie są leczeni lekami dostępnymi lub wziętymi i wyłącznie w tych przypadkach gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko. U pacjentów ze skłonnością do skurczu oskrzeli może wystąpić zespół zaburzeń oddechowych w wyniku potencjalnego zwiększenia oporu dróg oddechowych. W początkowym okresie leczenia oraz podczas zwiększania dawki karwedylolu należy używać monitorów rzekomych. W przypadku zaobserwowania objawów skurczu oskrzeli w trakcie leczenia, dawkę należy zmniejszyć. Cukrzyca: Zaleca się ostrożność podczas stosowania karwedylolu u pacjentów z cukrzycą, ponieważ karwedylol może maskować lub zmniejszać wczesne objawy przedmiotowe i podmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i cukrzycą stosowanie karwedylolu może być związane z pogorszeniem kontroli stężenia glukozy we krwi. Choroby naczyń obwodowych: Karwedylol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami naczyń obwodowych, ponieważ leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać lub nasilać objawy niewydolności tętniczej. Zespół Raynauda: Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom z zaburzeniami krążenia obwodowego (np. zespołem Raynauda), ponieważ może on spowodować zaostrzenie objawów. Nadczynność tarczycy: Karwedylol może maskować objawy nadczynności tarczycy. Znieczulenie i duże zabiegi chirurgiczne: Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, ze względu na synergistyczny, ujemny efekt inotropowy karwedylolu i leków znieczulających. Bradykardia: Karwedylol może wywoływać bradykardię. Jeśli tętno pacjenta zmniejszy się poniżej 55 uderzeń na minutę, należy zmniejszyć dawkę karwedylolu. Nadwrażliwość: Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karwedylolu u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów w trakcie leczenia odczuwającego, ponieważ beta-adrenolityki mogą zarówno zwiększać wrażliwość na alergen jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Łuszczyca: U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie leki beta-adrenolityczne można stosować wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka i spodziewanych korzyści. Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanałów wapniowych: W przypadku pacjentów leczonych jednocześnie karwedylem i antagonistami kanałów wapniowych typu diltiazemu i weraipamilu oraz innymi lekami przeciwartemiatycznymi, konieczne jest ścisłe monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego. Należy unikać dożylnego podawania tych leków. Guz chromochłonny nadnerczy: U pacjentów z guzem chromochłonnym nadnerczy, przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek beta-adrenolitykiem należy rozpocząć podawanie leku alfa-adrenolitycznego. Chociaż karwedylol wykazuje zarówno alfa-adrenolityczne, jak i beta-adrenolityczne właściwości farmakologiczne, brak doświadczenia w podawaniu karwedylolu pacjentom z tym schorzeniem. W związku z tym należy zachować ostrożność podając karwedylol pacjentom, u których podejrzewa się występowanie guza chromochłonnego nadnerczy. Dławica Prinzmetala: Nieselektywne leki beta-adrenolityczne mogą wywoływać ból w klatce piersiowej u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala. Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu karwedylolu u tych pacjentów, choć możliwe jest, że działanie alfa-adrenolityczne karwedylolu zapobiegnie występowaniu takich objawów. Zaleca się ostrożność podczas podawania karwedylolu pacjentom, u których zachodzi podejrzenie występowania dławicy piersiowej Prinzmetala. Soczewki kontaktowe: Pacjentów noszących soczewki kontaktowe należy uprzedzić o możliwości zmniejszonego wydzielania łez. Zespół z odstawienia: Leczenie karwedylem nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwiennej serca. Karwedylol należy odstawiać stopniowo (w ciągu 2 tygodni). Cymetydynę można stosować jednocześnie tylko przy zachowaniu szczególnej ostrożności, gdyż może ona nasilać działanie karwedylolu. Pacjenci, u których stwierdzono powolny metabolizm debrzychny powinni być starannie obserwowani podczas wdrażania leczenia. Z uwagi na niewystarczające doświadczenia kliniczne, karwedylolu nie należy stosować u pacjentów z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrą chorobą zapalną serca, istotnym hemodynamicznym zwiększeniem zastawek serca lub drogi odpływu, końcowym stadium chorób tętnic obwodowych, oraz u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistą receptora α_1 -adrenergicznego lub antagonistą receptora α_2 -adrenergicznego. Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, karwedylol należy podawać ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia. Ten produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem lakazy typu Lapp lub zespołem gwałtownego wchłaniania galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Częstość występowania działań niepożądanych nie jest zależna od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia oraz bradykardii. Zestawiona lista działań niepożądanych: Ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych z karwedylem jest podobne dla wszystkich wskazań. Wyjątki opisane są w podpunkcie po zestawieniu działań niepożądanych. Kategorie częstości występowania zostały zdefiniowane następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często $\geq 1/100$ do $<1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ i $<1/100$, rzadko $\geq 1/10000$ i $<1/1000$, bardzo rzadko $<1/10000$. Zakazania i zarażenia pasożytnicze: Często: zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Często: niedokrwistość. Rzadko: mialopiktykizm, Bardzo rzadko: leukopenia. Zaburzenia układu immunologicznego: Bardzo rzadko: nadwrażliwość (reakcje alergiczne). Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Często: zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia, pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia, hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą. Zaburzenia psychiczne: Często: depresja, obniżenie nastroju, Niezbyt często: zaburzenia snu. Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo często: zawroty głowy, bóle głowy; Niezbyt często: stany przedmiedniowe, omdlenia, parestezie. Zaburzenia oka: Często: zaburzenia widzenia, zmniejszone wydzielanie łez (zespół suchego oka), podrażnienie oka. Zaburzenia serca: Bardzo często: niewydolność serca; Często: bradykardia, obrzęk, hipowolemia, zatrzymanie płynów; Niezbyt często: blok przedsionkowo-komorowy, dławica piersiowa. Zaburzenia naczyni: Bardzo często: niedociśnienie tętnicze; Często: niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia krążenia obwodowego (zimne dłonie i stopy, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie choroby zastawek i objaw Raynauda). Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Często: duszność, obrzęk płucny, astma u predysponowanych pacjentów; Rzadko: niedrożność nosa. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, bóle brzucha; Rzadko: suchość w ustach. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz gamma-glutamylotransferazy (GGT) w surowicy krwi. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: Reakcje skórne (np. osutka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka, świąd, zmiany skórne o charakterze łuszczykowatym lub liszaja płaskim), wypadanie włosów; Bardzo rzadko: ciężkie skórne działania niepożądane (np. rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: bóle krzyżowe. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Często: niewydolność nerek i zaburzenie czynności nerek u pacjentów z uogólnioną miąższością i (lub) zaburzoną czynnością nerek, trudności w oddawaniu moczu; Bardzo rzadko: nietrzymanie moczu u kobiet. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Niezbyt często: zaburzenia wzdrużu; Bardzo rzadko: impotencja. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często: osłabienie (uczucie zmęczenia); Często: ból. Opis wybranych działań niepożądanych: Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, podczas zwiększania dawki karwedylolu może wystąpić nasilenie niewydolności serca i zatrzymanie płynów. Niewydolność serca to często obserwowane działanie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo jak i u pacjentów leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% i 15,4%, w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca). Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca, uogólnioną miąższością i (lub) zaburzeniami czynności nerek. Leki beta-adrenolityczne, mogą powodować ujawnienie utajonej cukrzycy, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po zakończeniu leczenia. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku ryzyka 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 Biobiochemicznych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: adr@urpl.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Avedol: 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg odpowiednio nr: 14124, 14123, 14122 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa, tel.: +48223646100; fax: +48223646102. www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny uzupelnione detalizacje leku Avedol: 6,25 mg x 30 tabl. powł., 12,5 mg x 30 tabl. powł., 25 mg x 30 tabl. powł. wynoszą w PLN odpowiednio: 7,54; 10,24; 14,02. Kwoty dopłaty pacjenta wynoszą w PLN odpowiednio: 6,31; 7,78; 9,11. ChPL: 2014.07.16.

*Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

AVE/305/08-2018



Co można zrobić, aby poprawić rokowanie pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową?

How can we improve outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction?

TEKST: dr n. med. Monika Kozieł, prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus
Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii,
Oddział Kliniczny Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Wstęp: Na podstawie publikowanych danych uważa się, że niewydolność serca (*heart failure* – HF) występuje u ok. 1–2% populacji ogólnej, a jej częstość rośnie wraz z wiekiem ($\geq 10\%$ wśród osób powyżej 70. roku życia). Artykuł dotyczy populacji chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (*left ventricular ejection fraction* – LVEF) $< 40\%$. Do priorytetów w leczeniu chorych z HF należą: poprawa ich stanu klinicznego, zwiększenie ich wydolności wysiłkowej, poprawa jakości życia, zapobieganie hospitalizacjom oraz zmniejszenie śmiertelności całkowitej. Podstawowe leczenie farmakologiczne pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) obejmuje: inhibitory konwertazy angiotensyny (*angiotensin-converting enzyme inhibitor* – ACEI) oraz leki beta-adrenolityczne. Zaleca się stopniowe zwiększanie wyżej wymienionych leków do maksymalnie tolerowanych dawek. Antagonistów receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego (MRA) zaleca się u chorych z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEI i beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu. Leki moczopędne zaleca się w celu redukcji objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u chorych z cechami i/lub objawami zastoiny. Sakubitryl/walsartan stanowi alternatywę dla ACEI w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych chorych z HFrEF, u których występują objawy mimo optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą ACEI, leku beta-adrenolitycznego i MRA (*mineralocorticoid receptor antagonist*).

Abstract: The prevalence of heart failure is estimated from 1 to 2% of the adult population in developed countries. The aims of treatment in patients with heart failure are to improve their clinical status, quality of life functional capacity, prevent hospital admission and reduce mortality. An ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitor) is recommended with beta-blocker for symptomatic patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) to reduce the risk of HF hospitalization and death. A beta-blocker is recommended with ACEI for patients with stable symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. An MRA (mineralocorticoid receptor antagonist) is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACEI and a beta-blocker to reduce the risk of HF hospitalization and death.

SŁOWA KLUCZOWE:

- niewydolność serca
- frakcja wyrzutowa
- leczenie farmakologiczne
- wytyczne

KEYWORDS:

- heart failure
- ejection fraction
- pharmacotherapy
- guidelines

Według publikowanych danych niewydolność serca (HF) występuje u ok. 1–2% populacji ogólnej, a w grupie osób powyżej 70. roku życia obejmuje ponad 10% populacji.

Niniejszy artykuł dotyczy populacji chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF < 40%). Istotna większość publikacji, które powstały po 1990 r., dotyczyła pacjentów z obniżoną LVEF, najczęściej określoną za pomocą echokardiografii, technik medycyny nuklearnej lub rezonansu magnetycznego serca. Korzystny wpływ terapii na redukcję zarówno chorobowości, jak i śmiertelności wykazano wyłącznie w wyżej wymienionej grupie chorych. Jednak pomimo poprawy przeżywalności i redukcji liczby hospitalizacji pacjentów z HF w ciągu ostatnich 30 lat, wyniki leczenia wciąż pozostawiają wiele do życzenia.

Aktualnie obowiązujące wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) dotyczące niewydolności serca szczególnie podkreślają możliwość spowolnienia lub zapobiegania wystąpieniu objawowej HF poprzez działania skoncentrowane na modyfikowaniu czynników ryzyka HF lub leczeniu bezobjawowej dysfunkcji skurczowej lewej komory (LV) (tab. 1) [1].

Leczenie farmakologiczne niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Celem niniejszego artykułu jest omówienie głównych aspektów leczenia farmakologicznego niewydolności serca w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne ESC [1].

Priorytetami w leczeniu pacjentów z HF są:

- poprawa stanu klinicznego,
- zwiększenie wydolności wysiłkowej,
- poprawa jakości życia,
- zapobieganie hospitalizacjom,
- zmniejszenie śmiertelności całkowitej.

Podstawy leczenia objawowej HF z obniżoną LVEF przedstawiono w tab. 2.

Objawową HF zdefiniowano jako niewydolność serca w klasie II–IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association – NYHA).

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

Publikowane dane potwierdzają znaczenie ACEI w zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności u pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). W związku z powyższym ich stosowanie jest wskazane u wszystkich objawowych chorych, u których nie stwierdza się przeciwwskazań i braku tolerancji leku. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawkowania do maksymalnie tolerowanych dawek, aby uzyskać odpowiednią blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku chorych z istotną hiperkaliemią (stężenie potasu > 5 mmol/l) i/lub istotną dysfunkcją nerek [kreatynina > 221 µmol/l (2,5 mg/dl) lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego < 30 ml/min/1,73 m²]. Dawkowanie leków modyfikujących przebieg HFrEF oparte na dowodach z najważniejszych badań klinicznych przedstawiono w tab. 3.

Leki beta-adrenolityczne

Istnieją liczne dowody oparte na badaniach klinicznych wykazujące, że leki beta-adrenolityczne zmniejszają chorobowość i śmiertelność u objawowych chorych z HFrEF, niezależnie od stosowania ACEI, a u większości pacjentów niezależnie od stosowania leków moczopędnych. Działania leków beta-adrenolitycznych nie zbadano w populacji chorych przewodnionych lub zdekompensowanych. Autorzy wytycznych ESC proponują jednoczesne rozpoczęcie leczenia z zastosowaniem obu grup leków w jak najkrótszym czasie od postawienia rozpoznania HFrEF. Leki beta-adrenolityczne należy włączyć do leczenia u stabilnych pacjentów, rozpoczynając od małych dawek, a następnie stopniowo zwiększać je do maksymalnych tolerowanych dawek.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego (MRA)

Stosowanie spironolaktonu lub eplerenonu wskazane jest u wszystkich objawowych pacjentów z HF z LVEF ≤ 35%, pomimo leczenia ACEI i lekiem beta-adrenoli-

tycznym w celu zmniejszenia śmiertelności i częstości hospitalizacji z powodu HF. Stosując powyższe leki, należy zachować ostrożność u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek oraz ze stężeniem potasu > 5 mmol/l. U wyżej wymienionej grupy pacjentów wskazana jest regularna kontrola stężenia potasu i czynności nerek zgodnie ze stanem klinicznym chorego.

Leki moczopędne

Leki moczopędne są wskazane w celu zmniejszenia objawów zastoju u pacjentów z HFrEF, aczkolwiek ich wpływ na chorobowość i śmiertelność nie został nigdy oceniony w badaniach klinicznych z randomizacją. Diureza będąca wynikiem działania pętlowych leków moczopędnych jest bardziej intensywna i krótkotrwała w porównaniu z lekami

Tab. 1. Opóźnianie rozwoju lub zapobieganie jawnej niewydolności serca lub zapobieganie zgonowi przed pojawieniem się objawów klinicznych

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności
Zaleca się leczenie nadciśnienia tętniczego w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	I	A
Zaleca się leczenie statynami pacjentów z chorobą wieńcową (<i>coronary artery disease</i> – CAD) lub wysokim ryzykiem CAD niezależnie od występowania dysfunkcji skurczowej LV w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	I	A
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) zalecane są u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV oraz przebyłym zawałem serca w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	I	A
ACEI zalecane są u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV bez przebytego zawału serca w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	I	B
Leki beta-adrenolityczne zalecane są u pacjentów z bezobjawową dysfunkcją skurczową LV oraz przebyłym zawałem serca w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	I	B
Należy rozważyć leczenie empagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu zapobiegania lub opóźniania wystąpienia HF i wydłużenia życia	Ila	B

Tab. 2. Leczenie objawowej HF z obniżoną LVEF

Zalecenia	Klasa zaleceń
Zaleca się stosowanie ACEI i leku beta-adrenolitycznego w maksymalnie tolerowanych dawkach	I
W przypadku utrzymujących się objawów i LVEF ≤ 35% mimo leczenia ACEI i beta-adrenolitykiem wskazane jest dołączenie antagonisty receptora mineralokortykoidowego/aldosteronowego (MRA)	I
W przypadku utrzymujących się objawów, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, w przypadku LVEF ≤ 35% i tolerancji ACEI (lub antagonisty receptora dla angiotensyny) należy rozważyć włączenie antagonisty receptora dla angiotensyny i inhibitora neprilizyny (ARNI) zamiast ACEI	Ila
W przypadku utrzymujących się objawów, pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, w przypadku LVEF ≤ 35% i rytmu zatokowego z częstością rytmu serca ≥ 70/min należy rozważyć leczenie iwabradyną	Ila
W przypadku stosowania wyżej wymienionego leczenia i objawów opornych na leczenie można rozważyć digoksynę lub połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu, a także urządzenie wspomagające pracę lewej komory lub transplantację serca	IIb
Zaleca się leki moczopędne w celu zmniejszenia objawów zastoju	I

Tab. 3. Optymalne dawkowanie leków modyfikujących przebieg HFrEF

	Dawka początkowa (mg)	Dawka docelowa (mg)
ACEI		
kaptopril	3 × 6,25	3 × 50
enalapril	2 × 2,5	2 × 10–20
lisinopril	2,5–5	20–35
ramipril	2,5	10
Leki beta-adrenolityczne		
bisoprolol	1,25	10
karwedilol	2 × 3,125	2 × 25
bursztynian metoprololu	12,5–25	200
nebiwolol	1,25	10
Antagoniści receptora dla angiotensyny		
kandesartan	4–8	32
walsartan	2 × 40	2 × 160
losartan	50	150
Antagoniści receptora mineralokortykoidowego		
eplerenon	25	50
spironolakton	25	50
Antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny		
sakubitryl/walsartan	2 × 49/51	2 × 97/103
Inhibitory kanału If		
iwabradyna	2 × 5	2 × 7,5

tiazydowymi. Z uwagi na synergistyczne działanie obu grup leków można je łączyć u chorych z opornymi na leczenie obrzękami obwodowymi. Należy jednak pamiętać, że powyższe leczenie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Powinno się starać uzyskać stan euwolemii przy użyciu minimalnych dawek. Co istotne, chorzy mogą być wyszkoleni w kwestii samodzielnego modyfikowania dawek leków moczopędnych w zależności od intensywności objawów zastoiny i zgodnie z codziennymi pomiarami masy ciała.

Antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny (ARNI)

Wartą podkreślenia nowością zaprezentowaną w ostatnich wytycznych ESC dotyczących HF jest grupa leków oddziałująca na układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz na układ obojętnych endopeptydaz. LCZ696 jest lekiem z powyższej grupy, łączącym w jednej molekule walsartan i sakubitryl (inhibitor neprilizyny). Na skutek

hamowania neprilizyny ma miejsce zmniejszony rozkład peptydów natriuretycznych, bradykinin i innych peptydów. Zwiększone stężenia peptydów natriuretycznych typu A (ANP) oraz peptydów natriuretycznych typu B (BNP) wiążą się z receptorami dla peptydów natriuretycznych i zwiększają wytwarzanie NO/cyklicznego 3',5'-guanozyno-monofosforanu (cGMP), nasilając diurezę, natriurezę oraz poprawiając relaksację mięśnia sercowego i hamując jego remodeling. Peptydy ANP i BNP wykazują również działanie hamujące sekrecję reniny i aldosteronu. Selektywna blokada receptora AT1 redukuje wazokonstrykcję, retencję sodu i wody oraz przerost mięśnia sercowego.

W opublikowanym w 2014 r. badaniu klinicznym zastosowano ARNI w grupie ambulatoryjnych pacjentów z objawową HFrEF (z LVEF ≤ 35%), zwiększonymi osoczowymi stężeniami peptydów natriuretycznych oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego ≥ 30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała, którzy dobrze tolerowali poprzednie leczenie enalaprilem (2 × 10 mg) oraz sakubitrylem/wal-

sartanem (2 × 97/103 mg) w okresie poprzedzającym badanie. Niniejsze badanie wykazało przewagę ARNI nad enalapilem pod względem zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej [2].

Stosując wyżej wymieniony lek w codziennej praktyce klinicznej, należy zwrócić szczególną uwagę na bezpieczeństwo terapii. Podczas stosowania ARNI może wystąpić objawowa hipotonia i obrzęk naczynioruchowy. Aby wyeliminować ryzyko obrzęku naczynioruchowego, ACEI należy odstawić na co najmniej 36 godzin przed rozpoczęciem leczenia ARNI. Łączne stosowanie ARNI i ACEI lub antagonisty receptora dla angiotensyny jest przeciwwskazane.

Iwabradyna

Iwabradyna zmniejsza częstość akcji serca poprzez hamowanie kanałów I_f w węźle zatokowym i w związku z powyższym powinna być stosowana jedynie u pacjentów z rytmem zatokowym. Poprawia ona przeżywalność chorych z HF z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową akcją serca o częstości ≥ 75 uderzeń na minutę.

Antagoniści receptora dla angiotensyny

Powyższą grupę leków zaleca się wyłącznie jako alternatywę dla chorych nietolerujących ACEI z powodu poważnych działań niepożądanych. Na podstawie badań klinicznych wykazano, że kandesartan zmniejsza śmiertelność sercowo-naczyniową, natomiast walsartan korzystnie wpływa na liczbę hospitalizacji z powodu HF.

Digoksyna i glikozydy naparstnicy

Digoksynę można rozważyć u chorych z rytmem zatokowym i objawową HFrEF w celu redukcji ryzyka hospitalizacji. W dalszym ciągu brakuje danych odnośnie do skuteczności digoksyny u chorych z HFrEF oraz migotaniem przedsionków (*atrial fibrillation* – AF).

W populacji chorych z objawową HF i AF z szybką czynnością komór digoksyna może być stosowana, aby zmniejszyć częstość rytmu komór. Docelowa spoczynkowa częstość rytmu komór wynosi 70–90 uderzeń na minutę. Szczególną ostrożność w stosowaniu digoksyny należy zachować w przypadku kobiet, osób w podeszłym wieku oraz u osób z upośledzoną czynnością nerek.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Badania kliniczne z randomizacją wykazały korzystny wpływ omega-3 wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na śmiertelność sercowo-naczyniową i hospitalizacje.

Niezalecane leki u chorych z objawową HFrEF

Nie istnieją dowody z badań klinicznych na skuteczność statyn, doustnych leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatektywnych oraz inhibitorów reniny u objawowych pacjentów z HFrEF.

Z kolei do grupy potencjalnie szkodliwych leków w populacji chorych z HFrEF zalicza się:

- niedihidropirydynowych antagonistów wapnia,
- tiazolidinediony,
- niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory cyklo-oksigenazy 2.

Podsumowanie

- ACEI zaleca się w połączeniu z beta-adrenolitykami u objawowych chorych z HFrEF, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF.
- Beta-adrenolityki zaleca się w połączeniu z ACEI u stabilnych objawowych chorych z HFrEF, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF.
- MRA zaleca się u chorych z HFrEF, u których występują objawy mimo leczenia ACEI i beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu.
- Leki moczopędne zaleca się w celu redukcji objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u chorych z cechami i/lub objawami zastoiny.
- Sakubitryl/walsartan stanowi alternatywę dla ACEI w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych chorych z HFrEF, u których występują objawy mimo optymalnego leczenia farmakologicznego za pomocą ACEI, leku beta-adrenolitycznego i MRA.

PIŚMIENNICTWO

1. Ponikowski P., Voors A., Anker S.D. i wsp. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2016; 37: 2129–2200.
2. Mc Murray J.J., Packer M., Desai A.S. i wsp.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371 (11): 993–1004.

WEJDŹ NA **KARDIO-DIAB.FMP.PL**

CHOROBY CYWILIZACYJNE W PRAKTYCE LEKARSKIEJ

KARDIOLOGIA i **DIABETOLOGIA**

Zamów
prenumeratę
czasopisma
już dziś!



**JUŻ DZIŚ MOŻESZ DOŁĄCZYĆ DO SPOŁECZNOŚCI SPECJALISTÓW,
KTÓRZY SIĘGAJĄ PO NAJNOWSZĄ I NAJPRAKTYCZNIEJSZĄ WIEDZĘ!**

Współczesne postępowanie w dyslipidemii

Contemporary proceedings in dyslipidemia

TEKST: prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski
Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum w Krakowie

STRESZCZENIE

Wstęp: Wyniki ostatnich badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania hipercholesterolemii w Polsce wynosi ponad 60%. Wciąż problemem pozostaje duża częstość nierozpoznanych przypadków choroby w polskiej populacji, a także niska skuteczność jej leczenia, również u osób wysokiego ryzyka, jak np. u osób z chorobą niedokrwienną serca. W maju 2016 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ogłosiło aktualizację wytycznych dotyczących profilaktyki chorób układu krążenia, a kilka miesięcy później aktualizację wytycznych poświęconych postępowaniu w dyslipidemii. Ponadto, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne we współpracy z Polskim Towarzystwem Lipidologicznym oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce opublikowało polskie wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemii.

Abstract: The results of recent epidemiological studies indicate that the prevalence of hypercholesterolemia in Poland is over 60%. The remaining problem is the high frequency of unrecognized cases of the disease in the Polish population, as well as the low effectiveness of its treatment, also in high-risk individuals, such as people with ischemic heart disease. In May 2016, the European Society of Cardiology announced an update of guidelines for the prevention of cardiovascular disease, and a few months later an update of the guidelines on the conduct of dyslipidemia. In addition, the Polish Cardiac Society in cooperation with the Polish Lipidological Society and the College of General Practitioners in Poland published Polish guidelines on the treatment of dyslipidemia.

SŁOWA KLUCZOWE:

- dyslipidemia
- choroba niedokrwienna serca

KEYWORDS:

- dyslipidemia
- ischemic heart disease

Wyniki ostatnich badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania hipercholesterolemii w Polsce wynosi ponad 60% [1]. Problemem wciąż pozostaje duża częstość nierozpoznanych przypadków choroby w polskiej populacji, a także niska skuteczność jej leczenia, również u osób wysokiego ryzyka, jak np. u osób z chorobą niedokrwienną serca [1, 2]. W maju 2016 r. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ogłosiło aktualizację wytycznych dotyczących profilaktyki chorób układu krążenia, a kilka miesięcy później aktualizację wytycznych poświęconych postępowaniu w dyslipidemii [3, 4]. Ponadto Polskie Towarzystwo Kardiologiczne we współpracy z Polskim Towarzystwem Lipidologicznym oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce opublikowało polskie wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemii [5].

Lipidy jako czynnik ryzyka

Badania naukowe wskazują na bezpośredni związek między stężeniem cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*) i nie-HDL (*non high-density lipoprotein*) (stężenie cholesterolu całkowitego minus stężenie cholesterolu frakcji HDL) a rozwojem miażdżycy oraz ryzykiem występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [3, 6]. Wyniki dużych metaanaliz wskazują, że różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego rzędu 1 mmol/l jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 120% u osób w wieku 40–49 lat, o 75% w wieku 50–59 lat, o 47% w wieku 60–69 lat, o 27% w wieku 70–79 lat oraz o 18% u osób w wieku 80–89 lat [6]. Z tych danych nie należy jednak wnioskować, że u osób starszych znaczenie hipercholesterolemii jest mniejsze. Z powodu znacznie większego bezwzględnego ryzyka sercowo-naczyniowego hipercholesterolemia jest odpowiedzialna nawet za większą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u osób starszych w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi [3]. Wykazano, że związek między stężeniem chole-

sterolu frakcji LDL oraz nie-HDL a rokowaniem utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz trójglicerydów [5].

O ile duże stężenie cholesterolu LDL oraz nie-HDL jest związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to duże stężenie cholesterolu frakcji HDL jest związane z mniejszym ryzykiem. Wykazano, że związek ten utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL oraz trójglicerydów [7]. Rola małego stężenia cholesterolu HDL jako markera ryzyka jest znacznie mniejsza u osób z miażdżycą oraz u pacjentów leczonych statynami. Wyniki niektórych analiz sugerują, że stężenie cholesterolu frakcji HDL nie ma znaczenia prognostycznego u osób leczonych lekiem z grupy statyn.

Duże stężenie trójglicerydów jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Część analiz wskazuje jednak, że związek ten zanika po uwzględnieniu innych czynników, w tym w szczególności stężenia cholesterolu HDL oraz nie-HDL [7]. Dostępne badania pokazują także, że duże stężenie trójglicerydów jest związane z występowaniem zwiększonego stężenia najbardziej aterogennej frakcji małego gęstego cholesterolu LDL [5].

Chociaż związek między lipidami a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, to ze względów praktycznych przyjęto stężenia, które uznaje się za nieprawidłowe [5]. W przypadku cholesterolu LDL poziom ten zależy od ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego (kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego omówiono m.in. w stanowisku Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [8]). W grupie pacjentów małego lub umiarkowanego ryzyka duże stężenie cholesterolu frakcji LDL należy rozpoznać przy jego stężeniu $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl), w grupie dużego ryzyka, gdy wynosi $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl), a w grupie bardzo dużego ryzyka, gdy wynosi $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) [3, 5]. Uznaje się, że stężenie cholesterolu frakcji HDL $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) u mężczyzn oraz $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet jest nieprawidłowe. Analogicznie

stężenie trójglicerydów $> 1,7$ mmol/l (> 150 mg/dl) uznaje się za nieprawidłowe. Należy podkreślić, że o ile wymienione punkty odcięcia dla cholesterolu frakcji LDL są uznanymi celami terapeutycznymi, to powyższe stężenia cholesterolu frakcji HDL i trójglicerydów nie mogą zostać uznane za cele leczenia z powodu niewystarczających danych naukowych [3, 5].

Cele leczenia zaburzeń lipidowych

Najważniejsze jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla cholesterolu frakcji LDL, przy czym cel ten zależy od ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 1). Stężenie cholesterolu nie-HDL może być drugorzędowym celem terapii, szczególnie u pacjentów z dużym stężeniem trójglicerydów. Nie ma celów terapeutycznych dla trójglicerydów z powodu braku dowodów z badań klinicznych, które pozwoliłyby je ustalić. Jednak stężenia $> 1,7$ mmol/l (> 150 mg/dl) uznaje się za marker zwiększonego ryzyka. Podobnie cholesterol frakcji HDL nie jest celem terapii, ale stężenia $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet można brać pod uwagę jako markery zwiększonego ryzyka, szczególnie u osób nieleczonych lekami hipolipemizującymi.

Leczenie nefarmakologiczne

W zakresie sposobu odżywiania największy wpływ na stężenie cholesterolu całkowitego (*total cholesterol* – TC) oraz cholesterolu frakcji LDL ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych oraz tłuszczów trans-nienasyconych [5]. Porównywalny wpływ na TC oraz LDL ma stosowanie zawierającej fitosterole żywności funkcjonalnej. W przypadku zamiany pokarmów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe na pokarmy bogate w węglowodany warto zalecać produkty obfitujące w błonnik. Zmniejsza on bowiem wchłanianie tłuszczów w jelitach, a dodatkowo większość produktów roślinnych bogatych w błonnik charakteryzuje się niską gęstością energetyczną, co pozwala na łatwiejsze utrzymanie prawidłowego bilansu kalorycznego. Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów znacznie zmniejsza stężenie trójglicerydów, korzystnie wpływa też na stężenie cholesterolu frakcji HDL [5].

Zmniejszenie masy ciała oraz regularna aktywność fizyczna w istotnym stopniu wpływają na stężenie cholesterolu

frakcji HDL i trójglicerydów, a w umiarkowanym stopniu wpływają na stężenie cholesterolu LDL [5]. W przypadku interwencji mającej na celu zmniejszenie stężenia trójglicerydów największą rolę odgrywa obniżenie masy ciała, minimalizacja spożycia alkoholu oraz zmniejszenie spożycia cukrów prostych, a także regularna aktywność fizyczna [6].

Żywność funkcjonalna

Fitosterole i stanole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kamapsterol i stigmasterol. Występują one w naturalnych tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, produktach pełnoziarnistych oraz roślinach strączkowych [5, 9]. Obecnie dodawane są do niektórych margaryn i jogurtów. Dienne spożycie 2 g fitosteroli lub stanoli (syntetyzowane

W przypadku interwencji mającej na celu zmniejszenie stężenia trójglicerydów największą rolę odgrywa obniżenie masy ciała, minimalizacja spożycia alkoholu oraz zmniejszenie spożycia cukrów prostych, a także regularna aktywność fizyczna.

ze steroli roślinnych; naturalnie występują w owocach, orzechach, zbożach i olejach roślinnych) przekłada się na zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o ok. 14% [5, 8].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują kwasy omega-3. Ich spożywanie w ilości ok. 2–4 g/dobę przekłada się na zmniejszenie stężenia trójglicerydów o ok. 25–30% [5]. Taka suplementacja może jednak przetożyć się na niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu LDL. Stosowanie tych substancji jest zalecane w leczeniu hipertrójglicydemii u pacjentów z bardzo dużymi stężeniami trójglicerydów jako dodatek do leczenia farmakologicznego.

Czerwony ryż

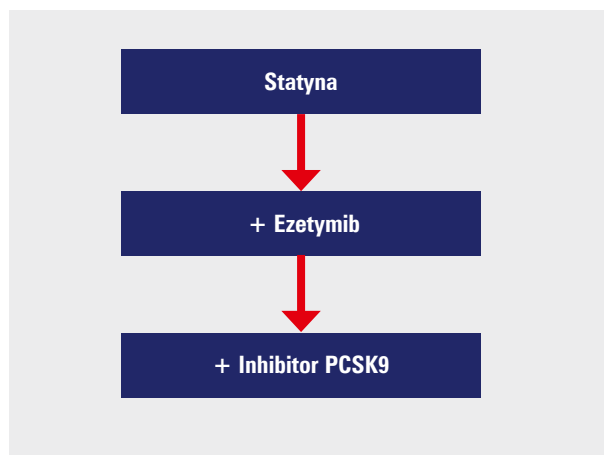
Mechanizm działania barwników zawartych w fermentowanym ryżu jest tożsamy z mechanizmem działania statyn. Wynika to z faktu, że obecna w nim monakolina K

jest cząsteczką identyczną z lowastatyną. Należy jednak pamiętać, że dostępne na rynku produkty zawierające monakolinę K mogą różnić się w zakresie dawki, co przekłada się na siłę ich działania. Produkty te mogą stanowić dobre rozwiązanie dla pacjentów z hipercholesterolemią, niekwalifikowanych jednak do leczenia lekami z grupy statyn.

Leczenie farmakologiczne

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii są statyny. Leki z grupy statyn zmniejszają ryzyko zgonu średnio o 13%, a ryzyko występowania poważnych zdarzeń wieńcowych o 31% [10]. Statyny hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A, która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach, czego następstwem jest nasilenie aktywności receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości na tych komórkach i zwiększenie klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100 [tj. LDL oraz remnantów VLDL (*very low density lipoprotein*), w tym IDL]. W badaniach porównawczych atorwastatyna i rosuvastatyna w dawce 10 mg/d po 6 tygodniach leczenia zmniejszyły stężenie cholesterolu LDL odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/d o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/d o 47,8% i 55% [5]. Statyny umiarkowanie zmniejszają stężenie trójglicerydów. Atorwastatyna w dawkach 10 mg/d, 20 mg/d i 40 mg/d odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, natomiast rosuvastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. Te dwie statyny mają największe zastosowanie ze względu na siłę swego działania. Natomiast ich znaczenie dla poszczególnych grup pacjentów jest różne, np. bezpieczną statyną u chorych z przewlekłą niewy-

Ryc. 1. Kaskada farmakoterapii hipercholesterolemii [5]



dolnością nerek jest atorwastatyna, natomiast u osób starszych rosuvastatyna w umiarkowanych dawkach, której profil bezpieczeństwa jest w tej grupie najlepszy [5]. Wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego powinni być leczeni w ostrej fazie choroby dużą (maksymalną) dawką statyny. W okresie 4–6 tygodni po zawale serca należy sprawdzić stężenie cholesterolu frakcji LDL i odpowiednio zmodyfikować leczenie.

Podkreślając rolę leczenia skojarzonego w dyslipidemii, zaznacza się, że w przypadku zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji LDL u osoby leczonej statyną w pierwszym rzędzie należy zwiększyć dawkę tego leku do dawki maksymalnej, a dopiero w kolejnym etapie, jeśli cel leczenia nie został osiągnięty, należy dołączyć drugi lek hipolipemizujący. W przypadku nieosiągnięcia

Tab. 1. Cele w leczeniu hipercholesterolemii (kategorie ryzyka szczegółowo zdefiniowano w stanowisku ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [8])

Kategoria ryzyka	Wyjściowe stężenie cholesterolu LDL	Docelowe stężenie cholesterolu LDL
Ryzyko niskie		< 3,0 mmol/l (115 mg/dl)
Ryzyko umiarkowane		< 3,0 mmol/l (115 mg/dl)
Ryzyko duże	≥ 5,1 mmol/l (200 mg/dl)	< 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
	2,6–5,1 mmol/l (100–200 mg/dl)	Zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%
Ryzyko bardzo duże	≥ 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	< 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
	1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl)	Zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%

docelowego stężenia cholesterolu LDL warto dołączyć do statyny inny lek hipolipemizujący, w pierwszym rzędzie ezetymib. Dołączenie ezetymibu do statyny jest związane z dodatkowym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL o ok. 24%, a ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o ponad 6% [11]. Dostępne dane wskazują, że skuteczność leczenia hipolipemizującego za pomocą małej dawki statyny oraz ezetymibu jest podobna do skuteczności statyny w dużej dawce. Dlatego w przypadku osób nietolerujących dużych dawek statyn należy rozważyć leczenie ezetymibem w połączeniu z małą dawką statyny. U pacjentów, którzy nie tolerują statyn nawet w małej dawce, należy rozważyć leczenie ezetymibem w monoterapii. Od roku dostępne są też w Polsce leki z grupy inhibitorów aktywności konwertazy białkowej – subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9) [12]. Ostatnio wykazano, że stosowanie alirokumabu, a także ewelokumabu jest związane ze zmniejszeniem ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o kilkanaście procent [13].

W takich przypadkach warto rozważyć stosowanie preparatów złożonych, których zalecanie wiąże się z istotnie większym odsetkiem pacjentów nieprzerywających przepisanej terapii. Kaskadę farmakoterapii hipercholesterolemii przedstawiono na rycinie 1.

W ostatnich latach podkreśla się korzyści wynikające ze stosowania preparatów złożonych (m.in. zmniejszenie liczby tabletek, zwiększenie wytrwałości pacjentów itd.). Biorąc pod uwagę te argumenty u osób ze współistniejącą

dyslipidemią oraz nadciśnieniem tętniczym, warto rozważyć stosowanie preparatu zawierającego statynę oraz lek przeciwnadciśnieniowy.

Podsumowanie

Badania prowadzone w ostatnich latach wskazują, że kontrola hipercholesterolemii w polskiej populacji, chociaż stopniowo się poprawia, wciąż nie jest zadowalająca [1, 5]. Także pacjenci po zawale serca nie zawsze są leczeni optymalnie [2, 14]. Często podstawowe cele profilaktyki wtórnej nie są osiąganymi. W jednym z badań w średnio rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 28,1% pacjentów miało dobrze kontrolowaną hipercholesterolemię (cholesterol LDL < 1,8 mmol/l), natomiast u 71,9%, 38,6%, 24,4% oraz 10,3% stężenie cholesterolu wynosiło odpowiednio $\geq 1,8$ mmol/l, $\geq 2,5$ mmol/l, $\geq 3,0$ mmol/l oraz $\geq 4,0$ mmol/l [2]. W tym badaniu wykazano, że na częstość stosowania statyn wpływają wiek pacjentów i czynniki związane z organizacją systemu opieki zdrowotnej, natomiast kontrolę hipercholesterolemii po hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca warunkują przede wszystkim czynniki demograficzne i kliniczne. Ogłoszone niedawno wyniki badania POLASPIRE wskazują, że sytuacja w tym zakresie w ostatnich latach poprawiła się jedynie nieznacznie.

PIŚMIENICTWO

1. Pająk A., Szafraniec K., Polak M. i wsp. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 642–52.
2. Jankowski P., Czarnecka D., Łukaszewska A. i wsp. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126: 388–94.
3. 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. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23: NP1–NP96.
4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. i wsp. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
5. Banach M., Jankowski P., Jóźwiak J. i wsp. PoLA/CFPIP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 1–45.
6. Lewington S., Whitlock G., Clarke R. i wsp. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370: 1829–39.
7. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. i wsp. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302: 1993–2000.
8. Zdrojewski T., Jankowski P., Bandosz P. i wsp. A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 958–61.
9. Jankowski P., Bilo G., Bryniarski L. i wsp. Stanole – nowa perspektywa w leczeniu hipercholesterolemii. *Przegl Lek.* 2000; 57: 655–8.
10. Naci H., Brugts J.J., Fleurence R. i wsp. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20: 641–657.
11. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387–97.
12. Jaworski K., Jankowski P., Kosior D.A. PCSK9 inhibitors – from discovery of a single mutation to a groundbreaking therapy of lipid disorders in one decade. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 914–29.
13. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. i wsp. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713–1722.
14. Jankowski P., Czarnecka D., Wolfshaut-Wolak R. i wsp. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiol J.* 2015; 22: 219–226.

15-16 marca 2019

Vienna House Easy Angelo Katowice



Punkty edukacyjne



Certyfikat

Kierownik naukowy:
prof. dr hab. n. med.
Piotr Albrecht

Kongres pod patronatem:
FORUM
Pediiatrii praktycznej

Kongres pod patronatem:
**Klinika Gastroenterologii
i Żywienia Dzieci WUM**

4 SESJE NAUKOWE

WIOSNA



7

godzin inspiracji
i wskazówek do wykorzy-
stania w codziennej
praktyce gabinetu –
pokazujemy jak reagować
w sytuacjach nagłych
i dajemy sprawdzone
algorytmy postępowania.

LATO



16

najlepszych specjalistów,
którzy przedstawiają
schematy postępowania
na przykładach z własnej
praktyki lekarskiej.

JESIEŃ



22

najtrudniejsze schorzenia
pediatryczne rozłożone
na czynniki pierwsze –
od diagnozy po dobór
skutecznej metody
leczenia.

ZIMA



100%

kompleksowej wiedzy
z zakresu pediatrii,
kardiologii, neurologii,
ortopedii i psychologii
dziecięcej – uczymy
interdyscyplinarnego
spojrzenia na każdy
przypadek.

www.kongres-forumpediiatrii.pl



IX Forum Neurologii Dziecięcej



12-13 PAŹDZIERNIKA 2018



Novotel Poznań Centrum

www.konferencja-neurologiczna.pl

Kanagliflozyna i jej działanie kardioprotekcyjne – podsumowanie wyników badania CANVAS

Canagliflozin and its cardioprotective effect – a summary of CANVAS results

TEKST: prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Klinika
Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze

STRESZCZENIE

Wstęp: Cukrzyca to plaga XXI w. Chorym cierpiącym z powodu cukrzycy typu 2 towarzyszy znaczący wzrost ryzyka rozwoju powikłań na skutek zmian zarówno w małych (mikroangiopatia), jak i w dużych (makroangiopatia) naczyniach krwionośnych. U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest 2–3 razy większe niż u chorych bez cukrzycy. Aż 80% przyczyn zgonów u chorych na cukrzycę to właśnie tego typu powikłania. Cukrzyca jest chorobą powodującą istotne pogorszenie jakości życia oraz znaczne skrócenie czasu przeżycia chorych. W przeprowadzonym badaniu CANVAS (*CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*) wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych kanagliflozyną dochodzi do względnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) o 14% w porównaniu do grupy leczonych placebo. To dobra informacja dla wszystkich chorych na cukrzycę.

Abstract: Diabetes is a plague of the beginning of the 21st century. Patients suffering from type 2 diabetes are accompanied by a significant increase in the risk of developing complications due to the development of changes in both small (microangiopathy) and large (macroangiopathy) blood vessels. In patients with type 2 diabetes, the risk of developing cardiovascular complications is 2–3 times higher than in non-diabetic patients. As many as 80% of causes of death in diabetic patients are such complications. Diabetes is a disease causing significant deterioration of the quality of life and a significant reduction in patients' survival. The CANVAS study showed that patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin experience a relative reduction in the risk of a complex primary endpoint (cardiovascular death, incomplete infarct death, non-fatal stroke) by 14% compared to the placebo-treated group. This is very important and at the same time good information for all diabetics.

SŁOWA KLUCZOWE:

- kanagliflozyna
- badanie CANVAS

KEYWORDS:

- canagliflozin
- CANVAS study

Cukrzyca typu 2 to progresywna przewlekła choroba charakteryzująca się systematycznie narastającą insulinoopornością z towarzyszącym pogarszaniem się czynności komórek beta trzustki. Chorym cierpiącym z powodu cukrzycy typu 2 towarzyszy znaczący wzrost ryzyka rozwoju powikłań na skutek zmian zarówno w małych (mikroangiopatia), jak i w dużych (makroangiopatia) naczyniach krwionośnych.

Ryzyko rozwoju powikłań mikronaczyniowych dotyczy większości chorych na cukrzycę typu 2. Wśród tych powikłań wymienia się rozwój retinopatii, nefropatii oraz neuropatii. Dla przykładu, cukrzycowa choroba nerek występuje u ok. 35% chorych z typem 2 cukrzycy. Rozwijającej się chorobie nerek towarzyszy wzrost ryzyka pogorszenia jakości życia i istotne skrócenie czasu przeżycia. Intensywne leczenie tej grupy chorych zmniejsza ryzyko rozwoju wszystkich wyżej wymienionych powikłań [1, 2].

U chorych na cukrzycę typu 2 ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych jest 2–3 razy większe niż u chorych bez cukrzycy. Aż 80% przyczyn zgonów u chorych na cukrzycę to właśnie tego typu powikłania. Ryzyko zgonu u chorych na cukrzycę typu 2 bez zawału jest podobne jak u chorych bez cukrzycy po zawale. Wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie zmniejsza lub tylko w niewielkim stopniu zmniejsza to ryzyko. Ponadto u chorych na cukrzycę bardzo często ma się do czynienia ze zjawiskiem insulinooporności, która bierze udział w patogenezie powikłań sercowo-naczyniowych. Insulinooporności towarzyszy zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy [3].

Cukrzyca jest chorobą powodującą istotne pogorszenie jakości życia oraz znaczne skrócenie czasu przeżycia chorych. Tylko dobre wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia tętniczego daje szansę na poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia pacjenta [4].

Wykazano, że leki, takie jak insulina, pochodne sulfonilomocznika czy blokery DPP-4, które wpływają obniża-

jąco na glikemię, zaś nie wpływają na insulinooporność, nie obniżają ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W ostatnim czasie pojawiły się jednak wyniki badań sugerujące, że bloker SGLT2, jakim jest empagliflozyna, może istotnie poprawiać rokowanie w tym względzie [5].

Zinman i wsp. [5] wykazali, że chorzy na cukrzycę typu 2 obciążeni dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczeni empagliflozyną w porównaniu do placebo mają mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału niezakończzonego zgonem, udaru niezakończzonego zgonem, a także konieczność hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej (*major adverse coronary events* – MACE).

Blokery SGLT2

SGLT2, czyli kotransportery sodowo-glukozowe 2, znajdują się w nerkach na powierzchni luminalnej komórek cewki proksymalnej i odpowiadają za wchłanianie zwrotne glukozy z moczu pierwotnego, co w warunkach fizjologicznych niweluje wydalanie glukozy wraz z moczem i pozwala utrzymać odpowiednie stężenie glukozy we krwi. Jednak u osób z cukrzycą kotransportery SGLT2 mogą potencjalnie osłabiać efekt leczniczy terapii przeciwcukrzycowej. Fozyny to leki, które blokują działanie SGLT2, powodując wzmożone wydalanie glukozy z moczem, co przekłada się na zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Należy wspomnieć, że mechanizm działania fozyn jest niezależny od działania insuliny i funkcji komórek beta trzustki, co oznacza, że inhibitory SGLT2 są lekami skutecznymi nawet u osób z mniejszą wrażliwością tkanek na insulinę. Leki te można stosować w celu zwiększenia efektu hipoglikemizującego łącznie z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie i wrażliwość tkanek na insulinę (metformina, pochodne sulfonilomocznika). Dostępne dane wykazują, że stosowanie inhibitorów SGLT2 zmniejsza stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) o 0,32–1,17%. Ponadto po zastosowaniu

większych dawkach leków obserwuje się znacznie większe obniżenie HbA_{1c} . Po stosowaniu inhibitorów SGLT2 zaobserwowano również zmniejszenie masy ciała średnio o 1,5–3 kg. Utrata masy ciała jest efektem większego wydalania glukozy wraz z moczem, co przekłada się na utratę 200–300 kcal/dobę. Fiozyny, ze względu na swój efekt diuretyczny, powodują zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, skurczowego średnio o 3–5 mm Hg i rozkurczowego o 1–2 mm Hg. Należy jednak pamiętać, że zarówno efekt obniżenia masy ciała, jak również wpływ inhibitorów SGLT2 na ciśnienie tętnicze wymagają dalszej obserwacji, co związane jest z niewielką ilością danych i krótkim czasem obserwacji w tym zakresie. Na polskim rynku są dostępne w handlu trzy fiozyny – dapagliflozyna, empagliflozyna i kanagliflozyna. W tym artykule omówiony zostanie jeden z tych leków – kanagliflozyna [6, 7].

Kanagliflozyna

Kanagliflozyna (Invokana™) to doustnie podawany bloker SGLT2. Lek ten jest stosowany w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Hamując SGLT2 w nerkach, kanagliflozyna zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy w cewce proksymalnej, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem i obniżając poziom glukozy we krwi. Kilka prób porównawczych z randomizacją, kontrolowanych z użyciem placebo lub aktywnych trwających 26–52 tygodnie wykazało, że kanagliflozyna poprawia kontrolę glikemii podczas stosowania w monoterapii lub jako leku dodanego do metforminy i/lub innych leków przeciwhiperglikemicznych, w tym insuliny, u chorych na cukrzycę typu 2. Oprócz zmniejszenia stężenia hemoglobiny glikowanej w stosunku do wartości wyjściowych kanagliflozyna wykazała również korzystne działanie w przypadku innych punktów końcowych, w tym obniżenie poziomu glukozy w osoczu na czczo i masy ciała na początku badania. Po zastosowaniu kanagliflozyny ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest niskie. Lek ten jest dobrze tolerowany. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z kanagliflozyną są infekcje grzybicze żeńskich narządów płciowych, infekcje dróg moczowych i zwiększona (z narastaniem) niewydolność nerek. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowywania dawek lub ograniczeń

umiarkowanej do ciężkiej dysfunkcji nerek. Kanagliflozyna ma niewielki wpływ na stężenie lipidów we krwi [zwiększa nieco stężenie cholesterolu HDL (*high-density lipoprotein*), zmniejsza stężenie trójglicerydów oraz nieco zwiększa stężenie cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*)]. U większości chorych leczonych kanagliflozyną stwierdzono również niewielkie obniżenie ciśnienia krwi. Tak więc dzięki swojemu wyjątkowemu mechanizmowi działania, który jest niezależny od wydzielania i działania insuliny, kanagliflozyna jest lekiem szczególnie wskazanym do zastosowania u chorych na cukrzycę typu 2 [8]. Całkowity wpływ kanagliflozyny na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych był dotąd nieznanym i zostanie oceniony podczas badania CANVAS [9].

Badanie CANVAS

Pomysł przeprowadzenia badania CANVAS zrodził się w grudniu 2009 r. Celem tego badania była, w pierwszej kolejności, ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego u osób leczonych kanagliflozyną. Lek ten został jednak zarejestrowany przez FDA (Food and Drug Administration) dopiero w 2013 r. i wówczas można było rozpocząć rekrutację uczestników [11].

Kanagliflozyna (Invokana™) to doustnie podawany bloker SGLT2. Lek ten jest stosowany w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. Hamując SGLT2 w nerkach, kanagliflozyna zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy w cewce proksymalnej, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem i obniżając poziom glukozy we krwi.

Badanie przeprowadzono w 667 centrach rozlokowanych w 30 krajach. Autorzy założyli, że badanie będzie prowadzone do momentu, kiedy wśród badanych zostanie stwierdzonych 688 incydentów sercowo-naczyniowych oraz do chwili, kiedy ostatni ze zrandomizowanych chorych ukończy 78. tydzień obserwacji [9].

Do badania łącznie włączono chorych na cukrzycę typu 2 z $HbA_{1c} \geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$, w wieku ≥ 30 lat z objawami

znamiennej miażdżycy lub chorych w wieku ≥ 50 lat z dwoma lub większą liczbą czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: czas trwania cukrzycy > 10 lat, ciśnienie skurczowe > 140 mm Hg, palenie tytoniu, obecność mikroalbuminurii lub makroalbuminurii, stężenie cholesterolu HDL < 1 mmol/l oraz wyjściowe eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) > 30 ml/min. Łącznie do badania zakwalifikowano 10 142 chorych, których charakterystykę prezentuje tab. 1.

Chorzy w trakcie leczenia otrzymywali kanagliflozynę w dawce 100 mg lub 300 mg bądź placebo.

Po przeprowadzeniu badania autorzy stwierdzili, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych kanagliflozyną w porównaniu do grupy placebo istotnemu zmniejszeniu uległo ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (jako pierwszorzędną punkt końcowy przyjęto zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem). Zmniejszenie to wynosiło z 31,5 do 26,9 incydentów na 1000 osobołat [HR (*hazard ratio*) = 0,86, 95% CI (*confidence interval*) 0,75–0,97, $p < 0,001$ dla *non inferiority* i $p = 0,02$ dla *superiority*] [9].

Autorzy [9] nie wykazali natomiast różnic w drugorzędowym punkcie końcowym (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgon z jakiegokolwiek innej przyczyny). Po zastosowaniu kanagliflozyny autorzy stwierdzili natomiast zmniejszenie ryzyka hospitalizacji o 6% (HR = 0,94, 95% CI 0,88–1,0), zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej o 33% (HR = 0,67,

Chorzy na cukrzycę typu 2 dotknięci są zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych. Kanagliflozyna okazuje się lekiem zmniejszającym to ryzyko.

95% CI 0,52–0,87), zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej o 22% (HR = 0,78, 95% CI 0,67–0,91) [9].

Autorzy [5] wykazali ponadto u badanych leczonych kanagliflozyną zmniejszenie progresji albuminurii (HR = 0,73, 95% CI 0,67–0,79). Jednocześnie wykazali zmniejszenie ryzyka obniżenia się eGFR oraz konieczności

Tab. 1. Charakterystyka osób włączonych do badania CANVAS [9]

	Kanagliflozyna	Placebo	Razem
n	5795	4347	10 142
Wiek (lata)	63,2 $\pm$ 8,3	63,4 $\pm$ 8,2	63,3 $\pm$ 8,3
Płeć – kobiety (%)	35,1	36,7	35,8
Aktualnie palący	17,6	18,1	17,8
Czas trwania cukrzycy	13,5 $\pm$ 7,7	13,7 $\pm$ 7,8	13,5 $\pm$ 7,8
Wskaźnik masy ciała	31,9 $\pm$ 5,9	32,0 $\pm$ 6,0	32,0 $\pm$ 5,9
Nadciśnienie w wywiadzie	89,5	90,6	90,0
Niewydolność sercowo-naczyniowa w wywiadzie	13,9	15,1	14,4
HbA _{1c}	8,2 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,9
eGFR	76,7 $\pm$ 20,3	76,7 $\pm$ 20,8	76,5 $\pm$ 20,5
Normoalbuminuria	69,9	69,8	69,8
Mikroalbuminuria	23,0	22,0	22,6
Makroalbuminuria	7,1	8,2	7,6

rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego i zgonu z przyczyn nerkowych o 40% (HR = 0,60, 95% CI 0,47–0,77).

W dalszej części opracowywania wyników badania CANVAS autorzy zadali sobie pytanie, jaka jest różnica pomiędzy chorymi na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono w wywiadzie choroby układu sercowo-naczyniowego, a chorymi, u których w wywiadzie ich nie stwierdzono [10]. Do grupy chorych na cukrzycę typu 2 bez wcześniejszych powikłań sercowo-naczyniowych zaliczono 3486 chorych w wieku > 50 lat z ≥ 2 czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ale bez incydentów sercowo-naczyniowych. Z kolei do grupy z obecnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi zaliczono 6656 chorych w wieku ≥ 30 lat. Najciekawsze wyniki tej obserwacji w tabeli 2 [10].

W przeprowadzonym badaniu autorzy wykazali, co przedstawiono w tabeli 2, że chorzy na cukrzycę typu 2 z występującymi wcześniej zdarzeniami sercowo-naczyniowymi leczeni kanagliflozyną mieli nieznamienne lepsze wyniki, jeżeli chodzi o ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz powikłań nerkowych w porównaniu do chorych bez wcześniej występujących zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tak więc kanagliflozyna zmniejszała liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerek bez różnic pomiędzy chorymi z i bez wcześniej występujących zdarzeń sercowo-naczyniowych [10].

Warto podkreślić, że wszystkie składniki wpływające na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał niezakończony zgonem oraz udar niezakończony zgonem) uległy nieistotnemu zmniejszeniu.

Jak dziś wiadomo, chorzy na cukrzycę typu 2 dotknięci są zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych. Kanagliflozyna okazuje się lekiem zmniejszającym to ryzyko. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na chorych, u których pojawia się ryzyko amputacji kończyn.

Kanagliflozyna u chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m²

Prowadząc obserwację chorych na cukrzycę typu 2 w badaniu CANVAS, autorzy określili, jaki jest efekt terapeutyczny w zakresie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u badanych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² [12, 13]. W badanej grupie było 2039 (20,1%) chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Aż u 71,6% z nich w wywiadzie stwierdzono choroby układu sercowo-naczyniowego. Najciekawsze wyniki przedstawia tab. 3.

Autorzy [12] po przeprowadzeniu badania doszli do wniosku, że korzystny efekt stosowania kanagliflozyny

Tab. 2. Porównanie uzyskanych wyników badania CANVAS pomiędzy chorymi wyjściowo z obecnymi lub nieobecnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego według [10]

	Chorzy z obecnością chorób układu sercowo-naczyniowego	Chorzy bez chorób układu sercowo-naczyniowego	p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem	0,821 (0,72–0,95)	0,98 (0,74–1,30)	0,18
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,86 (0,70–1,06)	0,93 (0,60–1,43)	0,44
Zawał niezakończony zgonem	0,79 (0,63–0,99)	1,21 (0,73–2,00)	0,10
Udar niezakończony zgonem	0,88 (0,67–1,16)	0,97 (0,59–1,61)	0,83
Hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,88–1,15)	0,23
Hospitalizacja z powodu niewydolności sercowej	0,68 (0,51–0,90)	0,64 (0,35–1,15)	0,91
Zgon	0,89 (0,75–1,07)	0,79 (0,58–1,07)	0,64

Tab. 3. Najciekawsze wyniki uzyskane w badaniu CANVAS wśród chorych na cukrzycę typu 2 [12]

	eGFR < 45	eGFR 45 < 60	eGFR 60 < 90	eGFR ≥ 90	Znamienność statystyczna
HbA _{1c}	−0,35	−0,45	−0,57	−0,76	p < 0,0001
Skurczowe ciśnienie tętnicze	03,29	−3,66	−4,06	−3,92	NS
Masa ciała (kg)	−2,30	−1,95	−2,23	−2,45	NS
Albuminuria (%)	−13	−26	−17	−17	p = 0,01
MACE	0,65	0,71	0,95	0,84	NS
CV zgon	1,01	0,94	0,93	0,60	NS
Zawał serca	0,49	0,65	1,04	0,72	NS
Udar mózgu	0,32	0,56	0,89	1,42	p < 0,01
Ryzyko hospitalizacji	0,45	0,62	0,76	0,76	NS
Poprawa czynności nerek	1,35	1,05	1,09	1,47	NS
Ryzyko hipoglikemii	1,70	1,91	1,08	0,85	NS
Infekcje dróg moczowych	0,90	0,69	1,26	1,21	NS
Infekcje dróg płciowych u mężczyzn	4,32	2,04	4,02	4,61	NS
Infekcje dróg płciowych u kobiet	–	3,97	5,26	2,69	NS

u chorych na cukrzycę typu 2 (zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego – zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem czy udaru niezakończonego zgonem oraz zmniejsza ryzyko pogorszenia się czynności nerek) nie jest modyfikowany u chorych z pogorszeniem czynności nerek do eGFR > 30 ml/min/1,73 m² [12].

Niewydolność serca u chorych na cukrzycę typu 2

Ryzyko rozwoju niewydolności sercowej u chorych na cukrzycę typu 2 wzrasta istotnie w stosunku do osób bez cukrzycy. Wykazano, że obserwowany wzrost ryzyka rozwoju niewydolności sercowej jest powiązany z nasileniem hiperglikemii. Ryzyko zgonu chorych na cukrzycę typu 2 z niewydolnością sercową jest 10-krotnie (!) wyższe niż u osób bez tego powikłania. Patogeneza rozwijającej się niewydolności sercowej u chorych na cukrzycę jest heterogenna i modyfikowana przez stosowane leki hipoglikemizujące. Zmniejszenie ryzyka rozwoju niewy-

dolności sercowej w czasie trwania leczenia hipoglikemizującego nie jest w pełni satysfakcjonujące [14, 15].

Autorzy badania CANVAS analizowali także, czy chorzy leczeni kanagliflozyną z występującymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz bez występujących wyjściowo tych chorób różnią się ryzykiem wystąpienia niewydolności sercowej i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [16].

Autorzy wykazali, że chorzy z wcześniej występującymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi częściej dotknięci byli niewydolnością sercową wyjściowo. Najważniejsze wyniki przedstawia tabela 4.

W przeprowadzonym badaniu autorzy wykazali, co przedstawiono w tabeli 4, że u chorych na cukrzycę typu 2 i z wysokim ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego kanagliflozyna istotnie zmniejsza zarówno ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej. Uzyskane efekty terapeutyczne (zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności sercowej) były lep-

Tab. 4. Porównanie uzyskanych w badaniu CANVAS wyników pomiędzy chorymi z obecnością wyjściowo oraz bez obecności wyjściowo niewydolności sercowej [16]

	Chorzy z obecnością w wywiadzie niewydolności sercowej	Chorzy bez obecności w wywiadzie niewydolności sercowej	Znamiennność statystyczna
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności sercowej	0,61 (0,46–0,80)	0,87 (0,72–1,06)	0,02
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,72 (0,51–1,02)	0,95 (0,76–1,20)	0,17
Hospitalizacja z powodu niewydolności sercowej	0,51 (0,33–0,78)	0,79 (0,57–1,09)	0,47
Ryzyko zgonu ogólne	0,70 (0,51–0,96)	0,93 (0,78–1,11)	0,16

sze u chorych na cukrzycę typu 2 z obecną w wywiadzie niewydolnością sercową (HR = 0,61, 95% CI 0,46–0,80) w porównaniu do chorych na cukrzycę typu 2 bez niewydolności sercowej na początku badania (HR = 0,87, 95% CI 0,72–1,06) (interakcja P = 0,021) [16].

Dobre wyniki u chorych leczonych kanagliflozyną

Jak uzasadnić tak dobre wyniki uzyskane u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych kanagliflozyną [17–19]? Próbowano udzielić odpowiedzi na pytanie, dlaczego kanagliflozyna zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań makronaczyniowych. W odpowiedzi naukowcy rozwiązali następujące zagadnienie: jaki może być potencjalny bardzo korzystny mechanizm działania kanagliflozyny prowadzący do zmniejszenia śmiertelności?

Wśród ewentualnych dróg prowadzących do osiągnięcia celu terapeutycznego przy zastosowaniu kanagliflozyny ważne jest:

- Jej działanie obniżające glikemię – wpływ hipoglikemizujący na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 jest mało prawdopodobny lub nieprawdopodobny. W badaniu UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) wykazano mianowicie, że hiperglikemia nie jest silnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.
- Nasilenie oksydacji tłuszczów – znaczenie nasilenia oksydacji tłuszczów w osiągnięciu celu terapeutycznego, jakim była redukcja powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2, jest nie-

prawdopodobne, gdyż nasilenie oksydacji tłuszczów zmniejsza syntezę ATP.

- Zwiększenie stężenia ketonów – znaczenie zwiększenia stężenia ketonów w osiągnięciu celu terapeutycznego jest również nieprawdopodobne, jako że towarzyszy mu wzrost zapotrzebowania na tlen niezbędny dla zwiększenia syntezy ATP. Jest to niemożliwe do osiągnięcia.
- Obniżenie poziomu kwasu moczowego – blokery SGLT2 istotnie obniżają ten poziom (o 0,7 mg/dl). Wydaje się, że może to mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.
- Zwiększenie stężenia glukagonu – blokery SGLT2 wywierają wpływ stymulujący na wydzielanie glukagonu. Powoduje to zwiększenie jego stężenia we krwi chorych na cukrzycę typu 2. Fizjologiczne zwiększenie stężenia glukagonu nie wpływa na czynność układu sercowo-naczyniowego.
- Utrata masy ciała – kanagliflozyna powoduje spadek masy ciała o 2–3 kg. Utrata masy ciała występuje w umiarkowanym nasileniu. Może jej jednak towarzyszyć redukcja ciśnienia tętniczego krwi i poprzez to utrata masy ciała może przyczyniać się do redukcji powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.
- Zmiany stężenia elektrolitów – stosowaniu kanagliflozyny towarzyszy natriureza, bez zmian natremii. Po zastosowaniu leku stwierdza się niewielkie zwiększenie stężenia potasu oraz fosforanów (3–5%) i magnezu (7–9%). Nie ma to jednak istotnego wpływu na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.

- Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi – stosowaniu kanagliflozyny towarzyszy obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Wydaje się prawdopodobne, że jest to wynik obniżenia *preload* (zmniejszenie wolemii) i *afterload* (zmniejszenie ciśnienia i twardości naczyń) u chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i niewydolnością sercową. Wywiera to korzystny efekt na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.
- Wywieranie efektu diuretycznego i zmniejszenie przestrzeni wodnej pozakomórkowej – kanagliflozyna poprzez wywieranie efektu diuretycznego i zmniejszenie przestrzeni wodnej pozakomórkowej może wpływać na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2.
- Zmniejszenie sztywności naczyń – stwardnienie naczyń jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Blokery SGLT2 zmniejszają sztywność naczyń, co może istotnie wpływać na redukcję tego ryzyka.
- Bezpośredni wpływ blokerów SGLT2 na miokardium.

Podsumowanie

Do badania CANVAS łącznie włączono chorych na cukrzycę typu 2 z $HbA_{1c} \geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$, w wieku ≥ 30 lat z objawami znamiennej miażdżycy lub chorych w wieku ≥ 50 lat z dwoma lub większą liczbą czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: czas trwania cukrzycy > 10 lat, ciśnienie skurczowe > 140 mm Hg, palenie tytoniu, obecność mikroalbuminurii lub makroalbuminurii, stężenie cholesterolu HDL < 1 mmol/l oraz wyjściowe eGFR > 30 ml/min. Wśród badanych choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie stwierdzono u 65,6% osób. Autorzy wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych kanagliflozyną doszło do względnego zmniejszenia ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) o 14% w porównaniu do grupy leczonych placebo.

PIŚMIENNICTWO

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352: 837–853.
2. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. i wsp. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1577–1589.
3. Cefalu W.T., Kaul S., Gerstein H.C. i wsp. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2018; 41: 14–31.
4. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. i wsp. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580–591.
5. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 26: 2117–2128.
6. Cai W., Jiang L., Xie Y. i wsp. Design of SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes: A History Driven by Biology to Chemistry. *Med. Chem.* 2015; 11: 317–328.
7. Cavaiaola T.S., Pettus J. Cardiovascular effects of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018; 12: 133–148.
8. Plosker G.L. Canagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014; 74: 807–824.
9. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i wsp.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377: 644–657.
10. Mahaffey K.W., Neal B., Perkovic V. i wsp.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018; 137 (4): 323–334.
11. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. i wsp. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) - a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166: 217–223.
12. Neal B.L., Ohkuma T., Neal B. i wsp. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney-Function: Data from the CANVAS Program. *Circulation*. 2018 Jun 25, in press.
13. Neal B., Perkovic V., Matthews D.R. i wsp.; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19: 387–393.
14. Standl E., Schnell O., McGuire D.K. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res*. 2016; 118: 1830–1843.
15. Thomas M.C. Perspective Review: Type 2 Diabetes and Readmission for Heart Failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018; 12: 1179546818779588.
16. Ridholm K., Figtree G., Perkovic V. i wsp. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018 Mar 11, in press.
17. Kohan D.E., Fioretto P., Tang W. i wsp. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014; 85: 962–71.
18. Sinclair A., Bode B., Harris S. i wsp. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo in older patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14: 37.
19. Baptist G. The Cardiovascular Benefits Associated with the Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors - Real-World Data. *Eur Endocrinol*. 2018; 14: 17–23.

Umożliwia utrzymanie długotrwałej redukcji:



HbA1c
w okresie
do **6,5 roku**¹



ciśnienia tętniczego
w okresie
do **6,5 roku**^{1,*}



masy ciała
w okresie
do **6,5 roku**^{1,*}

Zapytaj naszego Przedstawiciela o dobrą cenę w Twojej okolicy

woj. warmińsko-mazurskie	tel. +48 694 450 900
woj. łódzkie	tel. +48 698 628 469
woj. kujawsko-pomorskie	tel. +48 604 079 930
woj. mazowieckie / podlaskie	tel. +48 604 176 843
woj. wielkopolskie	tel. +48 604 079 930
woj. lubuskie / zachodniopomorskie	tel. +48 602 285 232
woj. pomorskie	tel. +48 604 287 694
woj. dolnośląskie / opolskie	tel. +48 602 285 173
woj. podkarpackie / świętokrzyskie	tel. +48 602 581 480
woj. śląskie	tel. +48 602 233 896
woj. małopolskie	tel. +48 694 450 899
woj. lubelskie	tel. +48 784 092 206

Invokana®

kanagliflozyna

Invokana®, kanagliflozyna półwodna, tabletki powlekane 100 mg oraz 300 mg. ▼ Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. **Wskazania:** Wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii jako: Monoterapii: gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań. Leczenie skojarzone: Terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii (dane dotyczące różnych terapii skojarzonych w ChPL punkty 4.4, 4.5 i 5.1). **Dawkowanie i sposób stosowania:** Nie należy rozpoczynać podawania kanagliflozyny u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min. Zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę, doustnie, połykana w całości. U pacjentów tolerujących lek, u których eGFR utrzymuje się trwale poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl poniżej 60 ml/min, należy dostosować i utrzymywać dawkę 100 mg raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg raz na dobę a wymagających lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę jeśli eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min. U pacjentów z eGFR od 60 do < 90 ml/min/1,73 m² lub CrCl 60 do < 90 ml/min nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Należy przerwać podawanie leku, gdy eGFR wynosi trwale poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl trwale poniżej 45 ml/min. Nie stosować u pacjentów z końcową niewydolnością nerek (ang. ESRD) ani u pacjentów dializowanych. Nie jest wymagana modyfikacja dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny. Nie należy stosować leku podczas ciąży. W razie stwierdzenia ciąży, należy przerwać leczenie. Lek nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z cukrzycą typu 1 (brak badań). Nie należy stosować w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej (brak skuteczności). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kanagliflozyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Skuteczność leku jest zależna od czynności nerek: zmniejszona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz prawdopodobnie brak skuteczności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się obserwację czynności nerek: przed rozpoczęciem stosowania leku, a następnie co najmniej raz w roku; także przed rozpoczęciem stosowania skojarzonych produktów leczniczych, które mogą osłabiać czynność nerek a następnie okresowo; także gdy zaburzenia czynności nerek osiągają stopień umiarkowany (co najmniej 2 do 4 razy w roku). Jeśli czynność nerek zmniejszy się trwale do eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 45 ml/min należy przerwać stosowanie tego leku. Podczas pierwszych 6 tygodni leczenia kanagliflozyną stwierdzano zasadniczo niewielkie średnie zmniejszenie eGFR z powodu nadmiernej utraty płynów, przy czym u pacjentów bardziej narażonych na zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej stwierdzano czasami większy spadek wartości eGFR (>30%), który następnie ulegał poprawie i niezbyt często był przyczyną przerwania leczenia. Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjenci stosujący diuretyki lub pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65). Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg New York Heart Association (NYHA) oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę. U pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2, w tym kanagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. diabetic ketoacidosis - DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem, niekiedy o nietypowym obrazie klinicznym, jedynie z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Należy uwzględnić ryzyko DKA w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy natychmiast przerwać leczenie kanagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie kanagliflozyną można wznowić po ustabilizowaniu się stanu pacjenta. Podczas terapii kanagliflozyną stwierdzano zwiększenie poziomu hematokrytu - zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym wyjściowym hematokrytem. Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, a częściej leczenia diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto u tych pacjentów raportowano większe spadki wartości eGFR. W badaniach klinicznych stwierdzano u kobiet kandydozę sromu i pochwy oraz u mężczyzn zapalenie żołędzi prącia i napletka (szczególnie u nieobrzezanych pacjentów) - w rzadkich przypadkach stwierdzano stulejkę i czasami dokonywano obrezania. U mężczyzn i kobiet z zakażeniami grzybiczymi w wywiadzie częściej występowały zakażenia. Większość zakażeń grzybiczych narządów płciowych leczono miejscowymi lekami przeciwgrzybiczymi zaleconymi przez lekarza lub samodzielnie, kontynuując jednocześnie terapię produktem Invokana®. W długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 2, z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem tętna, stwierdzono zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha) u pacjentów leczonych kanagliflozyną. Ponieważ nie ustalono mechanizmu, nie są znane czynniki ryzyka amputacji oprócz ogólnych czynników ryzyka. Jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia lekiem u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyn dolnych, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica. Pacjenci przyjmujący ten lek mają pozytywne wyniki testu na obecność glukozy w moczu, co wynika z jego mechanizmu działania. W razie przerwania stosowania należy rozważyć częstsze monitorowanie stężenia glukozy. Lek zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji - w ChPL punkt 4.5. **Działania niepożądane: Bardzo często:** hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, kandydoza sromu i pochwy (w tym zapalenie sromu i pochwy i zakażenie grzybicze sromu i pochwy). **Często:** zaparcie, pragnienie (także suchość w ustach i polidypsja), nudności, wielomocz lub częstomocz (także nagła potrzeba oddawania moczu, moczenie nocne i zwiększona ilość moczu), zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu), zapalenie żołędzi lub napletka prącia, dyslipidemia, zwiększony hematokryt. **Niezbyt często:** odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała*, omdlenie*, niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne*, wysypka, pokrzywka, złamania kości, niewydolność nerek (głównie jako następstwo nadmiernej utraty płynów), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia fosforanów we krwi, amputacje kończyn dolnych (szczególnie palucha) szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby serca. **Rzadko:** reakcja anafilaktyczna, cukrzycowa kwasica ketonowa, obrzęk naczynioruchowy (stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu). *związane z nadmierną utratą płynów. Reakcjami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u ≥ 0,5% wszystkich pacjentów otrzymujących kanagliflozynę w badaniach klinicznych były kandydoza sromu i pochwy, zapalenie żołędzi i (lub) napletka prącia.

Pozwolenie: EU/1/13/884/001-008.

Podmiot odpowiedzialny: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Produkt leczniczy dostępny na podstawie recepty. Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.



Informacji udziela:

Mundipharma Polska Sp. z o.o. | A: ul. Kochanowskiego 45a, 01-864 Warszawa
T: +48 22 866 87 12 | F: +48 22 866 87 13 | M: biuro@mundipharma.pl

CEEM/INVK-18138

* Invokana jest zarejestrowana dla poprawy kontroli glikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Redukcja masy ciała i ciśnienia tętniczego są dodatkowymi korzyściami i nie są wpisane w ChPL

Referencje: 1. Neal, B et al N Engl J Med 2017;377:644-57.DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

Stosowanie antybiotyków a ryzyko rozwoju cukrzycy

The use of antibiotics and the risk of developing diabetes

TEKST: prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze,
Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Wstęp: Antybiotyki (z gr. *anti* – przeciw, *bios* – życie) to naturalne wtórne produkty metabolizmu mikroorganizmów. Pierwszy antybiotyk został odkryty przez Aleksandra Fleminga w 1929 r. Cukrzyca, jak powszechnie wiadomo, to plaga XXI w. Należy podkreślić, że zachorowalność na tę chorobę w zastraszającym tempie rośnie we wszystkich regionach świata. W krajach UE/EOG zażywa się średnio ok. 22 DDD (*daily defined dose*)/1000 mieszkańców antybiotyków w leczeniu otwartym oraz 2,2 DDD/1000 mieszkańców antybiotyków w leczeniu zamkniętym w ciągu dnia. Część autorów, w tym Duńczycy oraz autorzy z USA, sugeruje na podstawie swoich badań, że chorzy z typem 2 cukrzycy w porównaniu do osób bez cukrzycy częściej zażywali antybiotyki przed rozpoznaniem cukrzycy. Autorzy kanadyjscy są jednak odmiennego zdania. W celu uzyskania ostatecznej odpowiedzi na pytanie, czy antybiotyki zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy, należy przeprowadzić dobrze przygotowane wielośrodkowe badania z randomizacją.

Abstract: Antibiotics (Greek *anti* – anti, *bios* – life) are natural secondary products of the metabolism of microorganisms. The first antibiotic was discovered by Alexander Fleming in 1929. Diabetes, as is well known, is a plague of the 21st century. It should be emphasized that the incidence of this disease is increasing at an alarming rate in all regions of the world. In the EU/EEA countries, an average of 22 DDD/1000 inhabitants of antibiotics are used in open treatment and 2.2 DDD/1000 inhabitants of antibiotics in day-time care. Some authors, including Danish authors and authors from the US, suggest that, based on their research, patients with type 2 diabetes compared to non-diabetics were more likely to take antibiotics before diagnosing diabetes. However, the Canadian authors are of a different opinion. In order to get a definitive answer to the question of whether antibiotics increase the risk of developing diabetes, a well-prepared, randomized, multi-center study should be performed.

SŁOWA KLUCZOWE:

- cukrzyca
- antybiotyki
- ryzyko rozwoju

KEYWORDS:

- diabetes
- antibiotics
- risk of development

Antybiotyki (gr. *anti* – przeciw, *bios* – życie) to naturalne wtórne produkty metabolizmu mikroorganizmów, które działając wybiórczo w małych stężeniach, wpływają na struktury komórkowe lub procesy metaboliczne innych mikroorganizmów, hamując ich wzrost i/lub podziały. Antybiotyki są przedmiotem badań nauki o nazwie auksonografia. Stosowane są jako środki w leczeniu wszelkiego rodzaju zakażeń bakteryjnych. Bywają także używane profilaktycznie w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym w przypadku osłabienia odporności, np. neutropenii, a także w profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza.

Mechanizm działania antybiotyków

Zanieczyszczenie podłoga pleśnią *Penicillium notatum* powstrzymuje wzrost kultur bakterii z rodzaju *Staphylococcus*. Oprócz pleśni zdolnością wytwarzania antybiotyków wyróżniają się promieniowce i niektóre bakterie. Wkrótce po odkryciu penicyliny pojawiły się następne antybiotyki: naturalne, półsyntetyczne i syntetyczne. Wprowadzenie antybiotyków do leczenia było przełomem dającym lekarzom oręż do walki z chorobami zakaźnymi, które do tej pory były przyczyną śmierci i chorób setek milionów osób.

Antybiotyki stały się przełomem we współczesnej medycynie. Po raz pierwszy bowiem odkryto niemalże „cudowny” środek do walki z już istniejącym stanem choroby. Przed naukowcami pojawiła się szansa ratowania tysięcy istnień ludzkich, dotąd skazanych na śmierć z braku leków. Kontynuując badania Fleminga, dosyć prędko udało się opracować szereg skutecznych leków, które pozwalały na walkę z najpopularniejszymi ówczesnymi chorobami. W trakcie II wojny światowej odkryciem tym zaczęto interesować się również wojsko, nie udało się jednak wprowadzić penicyliny na masową skalę. Znalazła ona

za to zastosowanie w każdej kolejnej wojnie, począwszy od konfliktu koreańskiego w latach 1950–1953, ratując tysiące istnień po obu stronach.

Działanie antybiotyków polega na powodowaniu śmierci komórki bakteryjnej (działanie bakteriobójcze) lub wpływu w taki sposób na jej metabolizm, aby ograniczyć jej możliwości rozmnażania się (działanie bakteriostatyczne). Leczenie chorób zakaźnych polega na zabiciu mikroorganizmów wywołujących chorobę. Trudność terapii, z którą borykali się lekarze przed erą antybiotyków, polegała na tym, żeby znaleźć środek jednocześnie zabójczy dla chorobotwórczych bakterii i bezpieczny dla gospodarza. Antybiotyki zazwyczaj zakłócają procesy metaboliczne mikroorganizmów. Podstawą terapii antybiotykami jest zasada selektywnej toksyczności Ehrliha, zgodnie z którą antybiotykiem jest substancja, która w organizmie, w stężeniu niewykazującym większej toksyczności dla ludzi i zwierząt wyższych, powoduje uszkodzenie lub śmierć mikroorganizmów. Można to osiągnąć przez stosowanie substancji oddziałujących na takie struktury, które są obecne w komórkach mikroorganizmów, a których nie ma w organizmie człowieka lub występują w nim w innej formie.

Główne mechanizmy działania antybiotyków to:

1. Zaburzenie syntezy ściany komórkowej bakterii, np. penicylina.
2. Upośledzenie przepuszczalności błony komórkowej bakterii, np. gramicydyna.
3. Zaburzenie syntezy kwasów nukleinowych:
 - hamowanie biosyntezy folianów niezbędnych do syntezy DNA,
 - hamowanie reduktazy kwasu dihydrofoliowego (DHFR) na różnych etapach, np. trimetoprym,
 - hamowanie działania topoizomeraz, np. ciprofloksacyna.
4. Zaburzenie syntezy białek, np. streptomycyna.

Wytwarzanie antybiotyków

Naturalne antybiotyki są produkowane przez niektóre gatunki grzybów, szczególnie pleśni *Penicillium*, oraz przez niektóre bakterie, np. z rzędu promieniowców. Syntetyzowane w ich organizmach antybiotyki nie są szkodliwe dla nich samych dzięki licznym mechanizmom obronnym. Zdolność do wytwarzania antybiotyków jest ewolucyjnym przystosowaniem organizmów do życia w środowisku naturalnym. Daje posiadającym ją mikroorganizmom przewagę nad innymi, utrudniając wrażliwym szczepom wzrost i tym samym uniemożliwiając im konkurowanie w walce o dostęp do pożywienia.

Przemysł medyczny koncentruje się na wytwarzaniu antybiotyków półsyntetycznych:

- skuteczniejszych – silniejszych w działaniu i wykazujących szerszy zakres działania,
- trwalszych chemicznie,
- odporniejszych na β -laktamazy,
- tańszych w produkcji.

Niektóre antybiotyki uzyskuje się na skalę przemysłową metodami syntezy chemicznej. Wiele z nich jest produkowanych metodami biotechnologicznymi w wielkich fermentorach (bioreaktorach) o pojemności ok. 50–300 m³. W bioreaktorach przeprowadza się reakcje biosyntezy antybiotyków naturalnych przez odpowiednie mikroorganizmy oraz reakcje biotransformacji.

Działania niepożądane antybiotyków

Antybiotyki są lekami względnie mało toksycznymi – ich właściwości toksyczne są znacznie większe w stosunku do mikroorganizmu niż do organizmu gospodarza. Niemniej jednak niektóre antybiotyki mogą wywoływać działania niepożądane. Wyróżnia się trzy główne grupy niepożądanych działań antybiotyków:

- 1. Bezpośrednie działanie toksyczne** jest charakterystyczne dla danej grupy antybiotyków lub konkretnego leku. Do najważniejszych działań toksycznych należą:
 - działanie nefrotoksyczne (na nerki) – wywołują je m.in. polimyksyny, aminoglikozydy,
 - działanie hepatotoksyczne (na wątrobę) – wywołują je m.in. tetracykliny, nowobiocyna,

- działanie ototoksyczne (niszczą struktury ucha wewnętrznego) – wywołują je m.in. aminoglikozydy,
- działanie toksyczne na szpik kostny – wywołują je m.in. chloramfenikol, nowobiocyna.

2. Reakcje uczuleniowe. Wiele antybiotyków wywołuje reakcje uczuleniowe. Ich siła i natężenie mogą być różne, od wysypek skórnych, przez obrzęki i gorączkę, aż do wstrząsu anafilaktycznego (uczuleniowego) mogącego prowadzić nawet do śmierci. Najbardziej niebezpieczne są pod tym względem powszechnie stosowane penicyliny, dlatego przed ich podaniem powinno się wykonać test uczuleniowy.

3. Dysbakteriozy i ich następstwa. Działaniem niepożądanym antybiotyków, zwłaszcza podawanych doustnie, jest możliwość zmniejszenia lub znacznego wytrzebienia naturalnej flory bakteryjnej człowieka. Konsekwencjami tego zjawiska mogą być zaburzenia trawienia i przyswajania składników odżywczych i następujące po tym niedobory (głównie witamin) oraz możliwość nadkażeń. Do nadkażeń może dochodzić w wyniku zajęcia przez obce, szkodliwe mikroorganizmy

Antybiotyki są przedmiotem badań nauki o nazwie auksonografia. Stosowane są jako środki w leczeniu wszelkiego rodzaju zakażeń bakteryjnych. Bywają także używane profilaktycznie w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym w przypadku osłabienia odporności, np. neutropenii, a także w profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza.

miejsca, w którym zazwyczaj żyją bakterie stanowiące naturalną, korzystną florę bakteryjną. Najczęściej są to zakażenia opornymi na antybiotyki gronkowcami lub pałeczkami lub zakażenia grzybicze. Tego typu nadkażenia mogą być bardzo niebezpieczne i prowadzić nawet do śmierci pacjenta.

Cukrzyca, jak powszechnie wiadomo, to plaga XXI w. [9]. Należy podkreślić, że zachorowalność na tę chorobę rośnie w zastraszającym tempie we wszystkich regionach świata [1]. Wymienia się wiele czynników zwiększających ryzyko rozwoju cukrzycy, a wśród nich, obok czynników

genetycznych, siedzący tryb życia, zbyt małą aktywność fizyczną oraz występowanie nadwagi i otyłości. Potencjalnych przyczyn rozwoju choroby upatruje się także w zażywaniu antybiotyków.

Konsumpcja antybiotyków w lecnictwie otwartym

W krajach UE/EOG zażywa się średnio ok. 22 DDD/1000 mieszkańców antybiotyków w lecnictwie otwartym w ciągu dnia. Główne spożycie antybiotyków to pochodne penicyliny. Najmniej antybiotyków zażywanych jest w Holandii (ok. 10 DDD/1000 mieszkańców/dzień), najwięcej zaś w Grecji (ok. 34 DDD/1000 mieszkańców/dzień). W Polsce spożywa się ok. 23,5 DDD/1000 mieszkańców/dzień. W krajach UE/EOG obserwuje się wzrost zażywania antybiotyków w lecnictwie otwartym, czego nie notuje się w Polsce.

Konsumpcja antybiotyków w lecnictwie zamkniętym

Średnio w krajach UE/EOG w lecnictwie zamkniętym zażywa się ok. 2,2 DDD/1000 mieszkańców/dzień antybiotyków. Głównie zażywane są pochodne penicyliny. Najmniej antybiotyków zażywa się w lecnictwie zamkniętym również w Holandii (ok. 0,8 DDD/1000 mieszkańców/dzień), najwięcej zaś w Finlandii (ok. 2,7 DDD/1000 mieszkańców/dzień). W Polsce w lecnictwie zamkniętym stosuje się ok. 1,7 DDD/1000 mieszkańców/dzień.

Podobnie jak w przypadku leczenia otwartego, w lecnictwie zamkniętym obserwuje się w krajach UE/EOG wzrost zażywania antybiotyków, czego nie odnotowuje się w Polsce.

Stosowanie antybiotyków a ryzyko rozwoju cukrzycy

Chcąc odpowiedzieć na pytanie, jak stosowanie antybiotyków wpływa na ryzyko rozwoju cukrzycy, autor postanowił przeanalizować dostępne prace dotyczące tego zagadnienia. Spośród nich kilka zasługuje na szczególną uwagę. Poniżej zostaną one omówione w szczegółach.

1 Niektórym chorobom metabolicznym, takim jak otyłość i cukrzyca typu 2, towarzyszą zmiany w składzie i czynności mikroflory jelitowej [3, 4]. Antybiotyki powodują wyraźne zmiany w mikroflorze jelitowej ze stereotypowymi spadkami i ekspansjami niektórych szczepów bakterii oraz brak powrotu do początkowego składu u niektórych osób [5, 6].

Wydaje się, że bakterie jelitowe mogą wpływać na metabolizm ustrojowy. Mikkelsen i wsp. [7] postanowili określić wpływ stosowania antybiotyków na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Ponadto autorzy próbowali ustalić, czy ewentualny wpływ zależy od rodzaju antybiotyku. Badaniem objęto populację Duńczyków z cukrzycą typu 2, cukrzycy, korzystając z danych *Danish National Registry of Patients*, *Danish National Prescription Registry* oraz *Danish Person Registry*. Ostatecznie do badania zakwalifikowano 170 504 chorych na cukrzycę typu 2 oraz

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej w badaniu Mikkelsena i wsp. [7]

	Grupa chorych na cukrzycę typu 2	Grupa kontrolna
N	170 504	1 364 007
Mężczyźni	89 237 (52,3%)	713 887 (52,3%)
Kobiety	81 267 (47,7%)	650 120 (47,7%)
Wiek badanych	62 (51–71)	62 (51–71)
Zażywanie antybiotyku w ostatnim roku 0–1	36 314 (21,3%)	376 550 (27,6%)
Zażywanie antybiotyku w ostatnim roku 2–4	47 184 (27,7%)	409 901 (30,1%)
Zażywanie antybiotyku w ostatnim roku ≥ 5	87 006 (51,0%)	577 556 (42,3%)

1 364 007 osób niedotkniętych tą chorobą. Charakterystykę badanych grup prezentuje tabela 1.

Chorzy na cukrzycę typu 2 zrealizowali średnio 0,8 recepty na antybiotyki, zaś osoby z grupy kontrolnej 0,5 recepty na rok. Tylko 9% chorych z cukrzycą i 13% osób z grupy kontrolnej nie skorzystało z ani jednej recepty na antybiotyki.

Autorzy wykazali, że po zastosowaniu w ciągu roku antybiotyków 2–4 razy ryzyko rozwoju cukrzycy wzrastało o 23%, zaś przy zastosowaniu antybiotyków ≥ 5 razy o 65% w stosunku do osób zażywających antybiotyki w ciągu roku 0–1 raz.

Autorzy zastanawiali się, czy któryś ze stosowanych antybiotyków w sposób szczególnie wpływa na wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Najciekawsze wyniki z tej obserwacji prezentuje tabela 2.

Autorzy wykazali, że ryzyko rozwoju cukrzycy wzrasta po zastosowaniu antybiotyków ze wszystkich grup z wyjątkiem klindamycyny. Nie dowiedli natomiast zależności pomiędzy dawką zastosowanego antybiotyku a ryzykiem rozwoju cukrzycy. Ryzyko to było jednak nieco wyższe po zastosowaniu antybiotyków o wąskim spektrum działania i antybiotyków bakteriostatycznych.

Wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy następował natomiast w chwili kumulacji większej dawki antybiotyków w czasie. Częste zażywanie antybiotyków stwierdzano u chorych na cukrzycę już 15 lat przed jej rozwojem. Autorzy sugerują, że jest to efekt tego, iż chorzy na cukrzycę typu 2 już wiele lat wcześniej przed jej rozpoznaniem częściej przechodzą infekcje i w związku z tym częściej zażywają antybiotyki, które według ich obserwacji zwiększają ryzyko zachorowania na tą chorobę. Wykazano, że osoby te jeszcze przed rozpoznaniem cukrzycy częściej dotknięte

były infekcją dróg moczowych, infekcjami skórными czy też infekcjami dróg oddechowych w porównaniu do grupy kontrolnej [8]. W kwestii większego narażenia na infekcje należy również brać pod uwagę, że ryzyko to jest większe u osób otyłych. Tym samym osoby te częściej zażywają antybiotyki, co dodatkowo zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy [9].

W badaniach populacji Duńczyków z cukrzycą typu 2, po zastosowaniu w ciągu roku antybiotyków 2–4 razy, ryzyko rozwoju cukrzycy wzrastało o 23%, zaś przy zastosowaniu antybiotyków ≥ 5 razy o 65% w stosunku do osób zażywających antybiotyki w ciągu roku 0–1 raz.

Często od rozwoju cukrzycy do jej rozpoznania mija wiele lat. Pojawiająca się w tym czasie hiperglikemia zaburza czynność układu immunologicznego i sprzyja infekcjom [10].

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że antybiotyki wpływają na insulinowrażliwość, na tolerancję glukozy i depozyty lipidowe (poprzez zmiany w mikroflorze jelit) [11]. W większości badań wykazano, że stosowaniu antybiotyków towarzyszy wzrost tłuszczowej masy ciała oraz ogólny wzrost masy ciała (niezależnie od rodzaju stosowanego antybiotyku) [12].

Antybiotyki mogą wywierać bezpośredni wpływ na homeostazę glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 niezależnie od zmian w mikroflorze jelit [13].

Reasumując, autorzy [7] wywnioskowali na podstawie swoich badań, że chorzy z typem 2 cukrzycy w porównaniu do osób bez cukrzycy częściej zażywali antybiotyki

Tab. 2. Stosowanie antybiotyków a ryzyko rozwoju cukrzycy

	Zażywanie antybiotyku 2–4 razy w ciągu roku	Zażywanie antybiotyku ≥ 5 razy w ciągu roku
Jakiegokolwiek antybiotyku	1,23	1,65
Antybiotyk o wąskim spektrum działania	1,24	1,68
Antybiotyk o szerokim spektrum działania	1,24	1,45
Antybiotyk bakteriobójczy	1,21	1,61
Antybiotyk bakteriostatyczny	1,25	1,49

przed rozpoznaniem cukrzycy. Powodem tego może być zarówno bezobjawowo przebiegająca cukrzyca, jak również stan przedcukrzycowy, które pociągają za sobą zwiększone ryzyko infekcji. Należy również podkreślić, że stosowanie antybiotyków może mieć wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową.

2 Mikrobiota jelit wpływa na szlaki metaboliczne istotne w patogenezie otyłości, insulinooporności i cukrzycy. W najnowszych przeprowadzonych badaniach wykazano, że otyłości, insulinooporności i cukrzycy towarzyszyły zmiany w składzie mikrobioty oraz zmniejszenie zróżnicowania bakteryjnego w jelitach [14, 15]. Co ciekawe, wykazano również zmiany w mikrobiocie jelitowej u chorych na cukrzycę typu 1 [16]. Zmiany te dotyczą szczególnie szczepów *Bacteroides* i *Firmicutes* [14]. Antybiotykoterapia zmienia mikroflorę jelitową. Antybiotyki są powszechnie stosowane w wielu krajach zachodnich. U chorych otyłych, z insulinoopornością oraz z cukrzycą obserwuje się utrzymywanie subklinicznego stanu zapalnego. Wiele badań wskazuje, że mikrobiota jelitowa bierze udział w przebiegu przewlekłego stanu zapalnego toczącego się w jelitach. Powoduje to zwiększoną przepuszczalność jelit dla endotoksyn nasilających insulinooporność [14]. Dowiedziono również, że wzrost bakteryjnego 16srDNA we krwi wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy u ludzi [17]. Nie należy także zapominać, że jelitowa mikrobiota produkuje krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które wywierają wpływ na jelitową glukoneogenezę, a poprzez to zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy [18].

Celem pracy Boursiego i wsp. [19] była ocena, czy wcześniejsze narażenie na antybiotyki (> 1 raz w czasie ostatniego roku) zwiększa ryzyko cukrzycy. Autorzy do badania włączyli 208 002 chorych na cukrzycę i 815 576 osób zdrowych. Wykazali, że pojedyncze zastosowanie terapii z użyciem antybiotyku nie zwiększa ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Zastosowanie 2–5 cykli terapii z użyciem antybiotyków zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Dotyczy to antybiotyków z grupy penicylin, cefalosporyn, makrolidów oraz kinolonów. Ryzyko to rośnie średnio o 8% po zastosowaniu pochodnych penicylin [HR (*hazard ratio*) 1,08, 95% CI (*confidence interval*) 1,05–1,11] oraz o 15% po zastosowaniu kinolonów (HR 1,15, 95% CI 1,08–1,23). Ryzyko to rośnie szczególnie po zastosowaniu > 5 cykli terapii z użyciem antybiotyków. Dotyczy to szczególnie antybiotyków z grupy kinolonów (HR 1,37, 95% CI 1,19–1,58). Autorzy w swoich badaniach nie wykazali powiązania pomiędzy ryzykiem rozwoju cukrzycy z stosowaniem leków przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych. Po przeprowadzeniu badania doszli do wniosku, że stosowaniu antybiotyków towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

3 W 2017 r. Ye i wsp. [20] pracujący w Edmonton w Kanadzie na Uniwersytecie Alberta przebadali związek pomiędzy stosowaniem antybiotyków a ryzykiem rozwoju cukrzycy u osób dorosłych.

Autorzy w latach 2000–2008 zakwalifikowali do badania z randomizacją 29 878 osób w wieku 35–69 lat zamieszkujących stan Alberta niecierpiących z powodu chorób nowotworowych. Ostatecznie po wykluczeniu

Tab. 3. Najciekawsze wyniki badań uzyskane przez Ye i wsp. [20]

	Chorzy na cukrzycę	Zdrowi	OR (95% CI)
Płeć (kobiety)	50,9	50,9	NS
Rasa:			
■ kaukaska	88,2	93,3	referencja
■ inna	11,8	6,7	1,86 (1,58–2,19)
Miejsce zamieszkania:			
■ miasto	72,8	75,2	referencja
■ wieś	27,2	24,8	1,13 (1,01–1,27)
Zastosowanie antybiotyków:			
■ średnie	2,5	2,0	NS
■ 0–1	62,3	67,0	referencja
■ 2–4	14,7	12,1	1,37 (1,17–1,60)
■ ≥ 5	5,9	3,6	1,85 (1,46–2,34)

części chorych z innych powodów obserwacją objęto 25 583 osoby. Spośród nich w latach 2000–2015 cukrzycę rozwinęło 1676, zaś wolnych od cukrzycy było 13 401 osób. Po przeprowadzeniu badania autorzy stwierdzili, że osoby, które rozwinęły cukrzycę, miały niższe dochody, były gorzej wykształcone, miały wyższy wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz miały mniejszy współczynnik aktywności fizycznej. Najciekawsze wyniki tego badania prezentuje tabela 3.

Z zaprezentowanych danych jasno wynika, że ryzyko rozwoju cukrzycy u leczonych antybiotykami szybko rośnie i to wraz z liczbą zastosowanych antybiotykoterapii. Autorzy porównali i dopasowali uzyskane dane do innych badanych parametrów. Po skonfrontowaniu danych ze stosowania innych leków, rasy, rodzinnego ryzyka rozwoju cukrzycy, BMI i stylu życia nie odnotowali istotnych różnic statystycznych pomiędzy liczbą cykli stosowanych antybiotyków a ryzykiem rozwoju cukrzycy [u osób stosujących 2–4 cykle antybiotykoterapii, jak i u tych stosujących 0–1 cyklu antybiotykoterapii ryzyko wynosiło 0,97 (95% CI 0,83–1,13), zaś u stosujących ≥ 5 cykli antybiotykoterapii w stosunku do tych stosujących 0–1 wynosiło 0,98 (95% CI 0,82–1,18) [20]. Autorzy

stwierdzili, że wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy u stosujących antybiotyki mógł zależeć od nowych czynników nieuwzględnionych przez innych autorów.

Podsumowanie

Warto podkreślić, że w krajach UE/EOG obserwuje się wzrost zażywania antybiotyków zarówno w leczeniu otwartym, jak i zamkniętym, czego nie obserwuje się w Polsce. Autorzy duńscy sugerują, że chorzy z typem 2 cukrzycy w porównaniu do osób bez cukrzycy częściej zażywali antybiotyki przed rozpoznaniem cukrzycy. Boursi i wsp. [19] po przeprowadzeniu badania doszli do wniosku, że stosowaniu antybiotyków towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Ye i wsp. [20] sugerują, że wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy u stosujących antybiotyki mógł zależeć od innych czynników nieuwzględnionych przez pozostałych autorów.

W celu uzyskania ostatecznej odpowiedzi na pytanie, czy antybiotyki zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy, należy przeprowadzić dobrze przygotowane wieloosrodkowe badania z randomizacją.

PIŚMIENICTWO

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. i wsp. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diab Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50.
2. Olczak-Pieńkowska A. Monitorowanie zużycia antybiotyków – aktualne dane europejskie. *Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków* 2015; 2: 1–9.
3. Qin J., Li Y., Cai Z. i wsp. Metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60.
4. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. i wsp. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013; 498: 99–103.
5. Jernberg C., Löfmark S., Edlund C. i wsp. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1: 56–66.
6. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 108 (Suppl 1): 4554–4561.
7. Mikkelsen K.H., Knop F.K., Frost M. i wsp. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3633–3640.
8. Boursi B., Mamtani R., Haynes K. i wsp. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172: 639–648.
9. Falagas M.E., Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 438–446.
10. Delamare M., Maugendre D., Moreno M. i wsp. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *DiabetMed*. 1997; 14: 29–34.
11. Cho I., Yamanishi S., Cox L. i wsp. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*. 2012; 488: 621–626.
12. DeSá Del Fiol F., Tardelli Ferreira A.C., Marciano J.J. i wsp. Obesity and the use of antibiotics and probiotics in rats. *Chemotherapy*. 2015; 60: 162–167.
13. Chou H.-W., Wang J.-L., Chang C.-H. i wsp. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 971–980.
14. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489: 242–249.
15. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. i wsp. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541–546.
16. de Goffau M.C., Fuentes S., van den Bogert B. i wsp. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia*. 2014; 57: 1569–1577.
17. Amar J., Serino M., Lange C. i wsp. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*. 2011; 54: 3055–3061.
18. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Goncalves D. i wsp. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014; 156: 84–96.
19. Boursi B., Mamtani R., Haynes K. i wsp. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172: 639–648.
20. Ye M., Robson P.J., Eurich D.T. i wsp. Systemic use of antibiotics and risk of diabetes in adults: A nested case-control study of Alberta's Tomorrow Project. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20 (4): 849–857.

Rola intensyfikacji leczenia cukrzycy w świetle wyników badania Steno-2

The role of diabetes treatment intensification in relation to Steno-2 study

TEKST: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek, dr n. med. Aleksandra Szymborska-KajANEK, dr n. med. Dominika Rokicka, dr n. med. Marta Wróbel

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Wstęp: Głównym problemem współczesnej diabetologii są powikłania makroangiopatyczne, które prowadzą do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie cukrzycy musi obejmować przede wszystkim wyrównanie zaburzeń metabolicznych, manifestujących się nie tylko poprzez hiperglikemię, ale także dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze. Tylko terapia n skierowana na kontrolę tych zaburzeń może istotnie zmniejszyć zagrożenia dla stanu zdrowia i przeżycia chorych. Niebagatelną, choć wtórną rolę odgrywają leki, dzięki którym udaje się skorygować te zaburzenia.

Abstract: Macrovascular complications leading to cardiovascular complications are the main problem in contemporary diabetology. Diabetes management must be focused on the correction of metabolic disorders manifested by hyperglycemia but also by dyslipidemia and blood pressure. The only therapies aimed on control this disorders may significantly reduce the risk for health status and patients' survival. Considerable but secondary role play the drugs which may correct this disorders.

SŁOWA KLUCZOWE:

- cukrzyca
- powikłania
- leczenie

KEYWORDS:

- diabetes
- complications
- treatment

Cukrzyca jest jednym z największych wyzwań, przed którymi stoi współczesna medycyna. Główne problemy koncentrują się na chorych z typem 2, który stanowi ponad 90% wszystkich przypadków tej choroby. Cukrzycę należy obecnie postrzegać nie jako kwestię zwiększonego stężenia glukozy, ale jako jej następstwa w postaci późnych powikłań, które rozwijają się po 10–15 latach jej trwania. Wśród powikłań na margines diabetologii zeszły stany ostre w postaci śpiączek hiperglikemicznych, co związane jest z wprowadzeniem do leczenia insuliny. Dominują natomiast powikłania mikro- i makronaczyniowe. Najczęstszym powikłaniem cukrzycy typu 2 jest miażdżycza i jej następstwa kliniczne przede wszystkim w postaci zawału serca, ale także udaru mózgu czy miażdżycy naczyń obwodowych. W analizie dotyczącej chorych przyjmowanych na oddziały kardiologii z powodu ostrego zespołu wieńcowego wykazano, że 2/3 chorych wykazuje różnego stopnia zaburzenia tolerancji glukozy [1]. Należy podkreślić, że cytowana analiza nie obejmowała chorych z wcześniej rozpoznaną cukrzycą, a także tych, którzy w chwili przyjęcia mieli glikemię powyżej 200 mg%. Podobny odsetek zaburzeń tolerancji glukozy obserwuje się u chorych ze stabilną chorobą wieńcową [2]. Z drugiej strony, u co siódmego chorego (15%) występuje zawał serca po 10 latach od rozpoznania cukrzycy [3].

Postęp leczenia, który dokonał się w ostatnim 20-leciu, zaowocował znaczną redukcją występowania powikłań, niemniej jednak wśród nich w dalszym ciągu dominuje zawał serca [4]. Miażdżycza i jej konsekwencje nie zawsze postrzegane są jako następstwa cukrzycy, ponieważ występują również u osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jednakże cukrzyca powoduje, że rozwijają się wcześniej, z większym nasileniem i gorszym rokowaniem.

Warto również pamiętać, że w cukrzycy zaburzenia nie sprowadzają się do hiperglikemii, ale to kwestia złożonych zaburzeń metabolicznych, manifestujących się nagromadzeniem czynników ryzyka miażdżycy, wśród których poza hiperglikemią dominującą rolę odgrywają nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia [5].

Współczesne zasady prowadzenia chorych na cukrzycę, zawarte m.in. w aktualizowanych corocznie zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, opierają się na wynikach wieloletnich badań klinicznych, które analizują różne formy terapii i ich wpływ na stan kliniczny chorych [6]. Wśród tych badań poczesne miejsce zajmuje badanie Steno-2, przeprowadzone w latach 90. XX w. w *Steno Diabetes Centre* w Danii [7]. Autorzy zadali sobie pytanie, czy wieloczynnikowa interwencja u chorych na cukrzycę będzie miała wpływ na rokowanie i progresję powikłań. Do badania zaproszono 180 chorych z wieloletnią cukrzycą typu 2, u których stwier-

dzono mikroalbuminurię. Pacjentów podzielono na dwie 90-osobowe grupy. Pierwszą grupę prowadzono zgodnie z obowiązującymi wówczas standardami leczenia, zaś w drugiej zastosowano terapię wieloczynnikową. Składały się na nią następujące elementy:

- normalizacja glikemii przy zastosowaniu diety i aktywności fizycznej, a przy braku skuteczności kolejno: leków doustnych (gliklasyd/metformina), terapii skojarzonej (insulina + doustne), przy zapotrzebowaniu na insulinę powyżej 80 j.m. monoterapii insuliną,
- normalizacja ciśnienia tętniczego,
- normalizacja lipemii za pomocą statyny/fibratu w zależności od rodzaju zaburzeń,
- aspiryna i inhibitor ACE (*angiotensin-converting-enzyme*) stosowane rutynowo,
- suplementy diety (mikroelementy i witaminy).

W trakcie badania przerwano leczenie mikroelementami (tzw. zmiataczami wolnych rodników) po opublikowaniu wyników badania *Heart Protection Study* (HPS), w którym wykazano brak kardioprotekcyjnego wpływu tych preparatów [8].

Po 7,8 latach obserwacji u chorych leczonych w oparciu o terapię wieloczynnikową obserwowano wysoce znamienny spadek choroby sercowo-naczyniowej o 53% [HR (*hazard ratio*) 0,47; 95% CI (*confidence interval*) 0,24–0,73], nefropatii o 61% (HR 0,39; 95% CI 0,17–0,87), retinopatii o 58% (HR 0,42; 95% CI 0,21–0,86) i neuropatii autonomicznej o 63% (HR 0,37; 95% CI 0,18–0,79). Po tym okresie wobec uzyskanych wyników u wszystkich chorych zastosowano terapię wieloczynnikową i w dalszym ciągu monitorowano stan kliniczny badanych pacjentów. Po kolejnych 5,5 roku badacze stwierdzili wysoce znamienny spadek śmiertelności w grupie chorych pierwotnie przydzielonych do terapii wieloczynnikowej. W tej grupie zmarło 24/90 chorych, natomiast w grupie pierwotnie leczonych zgodnie z ówczesnymi standardami 40/90 [9]. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych spadła zatem aż o 57% (HR 0,43; CI 0,19–0,94), ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego obniżyło się o 59% (HR 0,41; CI 0,25–0,67). Wyniki te oznaczają, że prowadząc ośmiu chorych z zastosowaniem terapii wieloczynnikowej, można uratować życie dodatkowo jednemu choremu (jednego chorego na ośmiu uchronić od epizodu sercowo-naczyniowego) [9].

Powszechnie przyjmuje się, że późnych powikłań cukrzycy, zwłaszcza mikronaczyniowych, nie można cofnąć, a jedynie spowolnić lub zahamować ich dalszy rozwój. W subanalizie badania Steno-2 stwierdzono, że u chorych z mikroalbuminurią poddawanych terapii wieloczynnikowej w ciągu 7,8 lat obserwowano wręcz regresję zaburzonych parametrów nerkowych – istotne zmniejszenie mikroalbu-

minurii i znamienno wzrost filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) [10]. W analizie stanu klinicznego chorych po 21 latach obserwacji wykazano, że chorzy z grupy terapii wieloczynnikowej żyją 7,8 lat dłużej aniżeli pacjenci leczeni w ciągu pierwszych 7,8 lat zgodnie z ówczesnymi standardami [11].

Opublikowana w lipcu 2018 r. kolejna analiza obserwacji chorych w badaniu Steno-2 pokazała, że po 21 latach od rozpoczęcia interwencji wieloczynnikowej chorzy mają aż o 70% mniejsze ryzyko rozwoju niewydolności serca [12].

W programie Steno chorzy byli poddawani zróżnicowanej interwencji (wieloczynnikowa vs standardowa) przez pierwszych 7,8 lat. Następnie u wszystkich chorych objętych badaniem, wobec uzyskanych po tym okresie wyników, zastosowano leczenie wieloczynnikowe. Jednakże tak spektakularne efekty dotyczące profilaktyki występowania i progresji powikłań, a także śmiertelności, były widoczne nawet po prawie ćwierćwieczu od rozpoczęcia badania.

Analiza kosztów leczenia, obejmująca także wydatki na leczenie powikłań, wykazała, że koszty niezbędne do prowadzenia chorych na terapii wieloczynnikowej były o ponad 4000 euro niższe niż chorych leczonych standardowo [13].

We współczesnej medycynie, w której trendy i metody leczenia wyznaczają duże próby kliniczne obejmujące tysiące chorych, niejednokrotnie można usłyszeć opinię, że im większa liczebność badanej grupy, tym większa wartość badania. Elementarna wiedza na temat statystycznej weryfikacji metod badawczych wskazuje, że im większa próba, tym „łatwiej”, przy mniejszej bezwzględnej różnicy, uzyskać

znamienność statystyczną, która niekoniecznie pokrywa się ze znaczeniem klinicznym. W badaniu Steno-2 obserwowano grupę zaledwie 180 chorych i mimo to uzyskano tak spektakularne efekty kliniczne.

Nie ulega zatem najmniejszej wątpliwości, że tylko zastosowanie terapii prowadzącej nie tylko do normalizacji glikemii, ale także lipemii i ciśnienia tętniczego, poprawia efekty leczenia w postaci ograniczenia występowania i progresji późnych powikłań, a także zmniejszenia śmiertelności i redukcji kosztów terapii. Porównując efekt protekcyjny terapii wieloczynnikowej z wynikami publikowanych ostatnio badań oceniających nowsze grupy leków, łatwo zauważyć, że stosowanie nowych leków może jedynie wspomóc, ale nie może zastąpić prawidłowego, wieloczynnikowego wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Podsumowanie

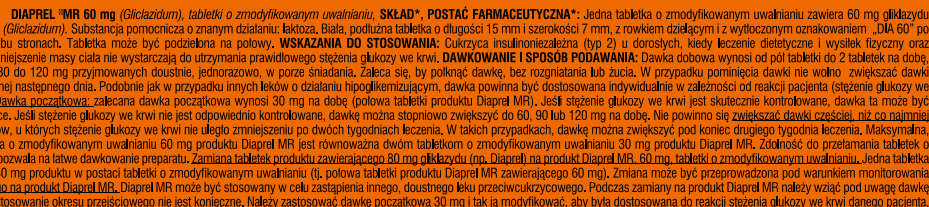
Głównym problemem współczesnej diabetologii są komplikacje makroangiopatyczne, które prowadzą do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie cukrzycy musi obejmować przede wszystkim wyrównanie zaburzeń metabolicznych manifestujących się nie tylko poprzez hiperglikemię, ale także dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze. Tylko terapia nakierowana na kontrolę tych zaburzeń może istotnie zmniejszyć zagrożenia dla stanu zdrowia i przeżycia chorych. Niebagatelną, choć wtórną rolę odgrywają leki, dzięki którym udaje się skorygować te zaburzenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G. i wsp. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359: 2140–4.
2. Włodarczyk A., Strojek K. Glucose intolerance, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with stable angina pectoris. Obesity predicts coronary atherosclerosis and dysglycemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118: 719–26.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
4. Gregg E.W., Li Y., Wang J. i wsp. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1514–23.
5. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. i wsp. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
6. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko § Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 2018; 4 (1): 1–94.
7. Gæde P., Vedel P., Larsen N. i wsp. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–33.
9. Gæde P., Lund-Andersen H., Parving H.H. i wsp. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
10. Gæde P., Tarnow L., Vedel P. i wsp. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19: 2784–2788.
11. Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298–2307.
12. Oellgaard J., Gæde P., Rossing P. i wsp. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018; 61: 1724–1733.
13. Gæde P., Valentine W.J., Palmer A.J. i wsp. Cost-Effectiveness of Intensified Versus Conventional Multifactorial Intervention in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1510–1515.

GDY LICZY SIĘ
ZAUFANIE

lista
S

[illegible]

Czy insulinoterapia może zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2?

Does insulin therapy increase the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes?

TEKST: dr n. med. Dariusz Naskręt, prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital im. Franciszka Raszei w Poznaniu

STRESZCZENIE

Wstęp: W modelach eksperymentalnych wykazano, że insulina wywiera działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i wazodylatacyjne niezależnie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy. Insulinoterapia stosowana w leczeniu cukrzycy typu 2 zmniejsza ryzyko powikłań mikronaczyniowych, ale nie wykazano, że zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań makronaczyniowych i zgonu. Insulinoterapia może powodować przyrost masy ciała, nawracające hipoglikemie i inne potencjalne działania niepożądane, które mogą zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Abstract: In experimental model, it has been revealed that insulin exerts anti-inflammatory, antiatherogenic and vasodilatory effects, independent of its glucose-lowering effects. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus reduces the risk of microvascular complications, but not the risk of macrovascular complications and cardiovascular death. However, insulin therapy may cause weight gain, recurrent hypoglycemia and other potential adverse effects that may increase cardiovascular risk.

SŁOWA KLUCZOWE:

- cukrzyca typu 2
- powikłania sercowo-naczyniowe
- insulinoterapia

KEYWORDS:

- type 2 diabetes
- cardiovascular complications
- insulin therapy

Cukrzyca typu 2 (*diabetes mellitus type 2* – DMT2) jest jedną z głównych przyczyn 2–4-krotnego wzrostu częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych (*cardiovascular complications* – CVC) i to niezależnie od wieku i płci. Według danych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ryzyko zgonu w grupie chorych z DMT2 w ciągu 10 lat z powodu CVC jest duże i wynosi powyżej 5%, nawet przy braku dodatkowych czynników ryzyka miażdżycy i przewlekłych powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia, przewlekła cukrzycowa choroba nerek, neuropatia. W przypadku jednego dodatkowego czynnika ryzyka aterosklerozy i/lub obecnych przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze mikroangiopatii, ryzyko to jest już bardzo duże i wynosi ponad 10%. Pomimo postępu w zakresie diagnostyki, dostępności skutecznych procedur i leków kardiologicznych nadal rokowanie dla osób z DMT2 jest gorsze w porównaniu do osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a długość życia może być krótsza o średnio ok. 12 lat [1].

Pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów zajmuje choroba niedokrwienna serca i jest odpowiedzialna za 50–70% zgonów pacjentów z DMT2. Znacznie częściej niż w populacji osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej w grupie tej występuje również: udar mózgu, miażdżycza kończyn dolnych, niewydolność serca oraz zaburzenia rytmu serca. W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano liniową zależność pomiędzy hiperглиkemią oraz wartością hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) a ryzykiem wystąpienia CVC.

Cel terapii DMT2 – poprawa rokowania

Aktualnie celem leczenia cukrzycy jest już nie tylko obniżenie glikemii i profilaktyka jej przewlekłych powikłań, ale przede wszystkim redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego, co w konsekwencji ma wydłużyć życie pacjentów. Obok korekty innych czynników ryzyka miażdżycy istotnym celem terapeutycznym w DMT2 pozostaje nadal poprawa parametrów wyrównania zaburzeń gospodarki

węglowodanowej. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, stężenia glukozy na czczo nie powinny przekraczać 110 mg% (6,0 mmol/l), a wartość HbA_{1c} u osób DMT2 i krótkim czasem jej trwania powinna być niższa od 6,5% (48 mmol/mol). Odpowiada ona średniej dobowej glikemii ok. 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Wartość HbA_{1c} poniżej 8,0% (64 mmol/mol) jest wystarczająca w przypadku chorych w zaawansowanym wieku i/lub cukrzycą z powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyty zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi [2].

Wyższe wartości glikemii niż 110 mg/dl (6,0 mmol/l) oraz HbA_{1c} niż 6,5% (48 mmol/mol) uznane zostały za niezależne czynniki ryzyka rozwoju makroangiopatii cukrzycowej. Niestety, w badaniach klinicznych osób z DMT2 poprawa dobowych wartości glikemii i w konsekwencji HbA_{1c} nie przekładała się w wyraźny sposób na zmniejszenie częstości epizodów naczyniowych oraz poprawę rokowania, zwłaszcza w grupie z już rozpoznanymi wcześniej powikłaniami naczyniowymi. Dodatkowo istnieją również dowody naukowe, że zbyt szybkie obniżenie wartości HbA_{1c} i/lub zbyt małe stężenia glukozy we krwi mają równie niekorzystny wpływ na rokowanie jak hiperglykemia. Występowanie epizodów hipoglikemii w trakcie wcześniejszych badań klinicznych mogło być przyczyną braku pozytywnych efektów leczenia antyhiperglikemicznego na śmiertelność ogólną i ryzyko wystąpienia epizodów naczyniowych w grupie osób z DMT2.

W dużych badaniach klinicznych z randomizacją opublikowanych w ostatnich latach wykazano redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej w wyniku zastosowania niektórych leków z grupy agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) oraz inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego (SGLT-2). Jednak największe korzyści w zakresie profilaktyki CVC i poprawie rokowania osób z DMT2 odnotowano w badaniach, w których uzyskiwano skuteczną kontrolę wszystkich klasycznych czynników ryzyka za pomocą metod niefarmakologicznych i farmakologicznych [3].

Insulinoterapia w cukrzycy typu 2

Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża (insulinooporność i hiperinsulinemia), a szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. Pomimo dynamicznego rozwoju wiedzy dotyczącej etiopatogenezy choroby oraz wprowadzania nowych grup leków insulina pozostaje niezbędnym elementem leczenia chorych z DMT2. Farmakologiczną terapię DMT2 zwykle rozpoczyna się od doustnych leków zmniejszających stężenie glukozy, a insulina jest do nich dołączana, gdy nie zostają osiągnięte cele terapeutyczne. Insulinoterapia dożylna lub podskórna pozostaje jedyną zalecaną formą terapii, zwłaszcza w stanach ostrych, w tym również kardiologicznych (np. ostry zespół wieńcowy) lub gdy występują bezwzględne przeciwwskazania do innych terapii antyhiperglikemicznych.

Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:

- niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii,
- nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny ($HbA_{1c} > 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej) [2].

Wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii (z terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1):

- kilkakrotne potwierdzone utrzymywanie się stanu hiperglikemii oraz nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii (błędy dietetyczne, zbyt mała aktywność fizyczna),
- nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy),
- infekcje,
- nieadekwatna dawka leków doustnych [2].

Wskazania do czasowej insulinoterapii:

- dekompensacja cukrzycy wywołana przemijającymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.),
- zabieg chirurgiczny,

- udar mózgu,
- zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej,
- ostry zespół wieńcowy,
- inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej [2].

Od wielu lat wśród diabetologów trwają dyskusje dotyczące tego, kiedy zastosować insulinę w leczeniu DMT2. Bez wątpienia insulinoterapia u większości osób z DMT2 jest najskuteczniejszą metodą obniżania glikemii i uzyskania prawidłowych wartości HbA_{1c} . W badaniach klinicznych zaobserwowano istnienie zjawiska tzw. pamięci metabolicznej. Od momentu rozpoznania DMT2 utrzymująca się przewlekłe hiperglikemia jest przyczyną postępu przewlekłych powikłań cukrzycy, pomimo uzyskania w późniejszym okresie stanu wyrównania metabolicznego. Stąd tak ważna jest skuteczna terapia hiperglikemii od początku rozpoznania DMT2 w celu skutecznej profilaktyki. Przeciwnicy wczesnego włączenia insuliny do leczenia DMT2 podkreślają, że u znacznej części chorych wiąże się ona ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii, nadmiernym przyrostem masy ciała, zmniejszeniem komfortu życia pacjenta oraz zwiększeniem kosztów leczenia dla systemu ochrony zdrowia [4].

U osób z DMT2 korzystne efekty insulinoterapii na wyniki sercowo-naczyniowe mogą zostać ograniczone przez obecną insulinooporność i hiperinsulinemię występujące w większym lub mniejszym stopniu u prawie wszystkich osób z DMT2.

Codzienna praktyka kliniczna wskazuje niestety na równie niekorzystną dla progresji przewlekłych powikłań tendencję wśród lekarzy do „opóźnienia” włączania kolejnych etapów terapii, w tym opóźniania leczenia insuliną, mimo istniejących wskazań. W badaniach wykazano, że czas przedłużania nieskutecznej terapii skojarzonej lekami doustnymi wynosił średnio ok. 3 lata, a średni poziom HbA_{1c} w momencie włączenia insulinoterapii to wartość ok. 10%.

Z drugiej strony, w przypadku pacjentów chorych z DMT2, u których wyrównanie metaboliczne osiągnięto

lekami doustnymi (gdy $HbA_{1c} < 7\%$), nie ma w chwili obecnej istotnych dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści (przy istniejących wielu wątpliwościach) związane z wczesnym włączeniem insulinoterapii w zakres profilaktyki powikłań o charakterze makroangiopatii.

Potencjalne korzyści leczenia insuliną

W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano wiele pozytywnych efektów działania insuliny na układ sercowo-naczyniowy. Wazodylatacja, działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, antyagregacyjne i przeciwkrzepliwie oraz kardioprotekcyjne obserwowane były w związku ze zmniejszeniem hiperglikemii i HbA_{1c} , a także niezależnie od poprawy parametrów gospodarki węglowodanowej.

Wskazano kilka mechanizmów wyjaśniających korzyści pośredniego i bezpośredniego wpływu insuliny na układ sercowo-naczyniowy, takich jak redukcja hiperglikemii, stężenia trójglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, wazodylatacja niezależna i zależna od śródbłonna (stymulacja wydzielania tlenu azotu), redukcja parametrów stresu oksydacyjnego oraz regeneracja uszkodzonych naczyń (stymulacja proliferacji komórek progenitorowych śródbłonna [5]. Odwrócenie negatywnych skutków hiperglikemii przez bezpośrednie i/lub pośrednie działanie przeciwzapalne, wazodylatacja (w tym poprawa obwodowej perfuzji włóscinkowej i krążenia wieńcowego) oraz przeciwapoptotyczne działanie insuliny w komórkach mięśnia sercowego, prawdopodobnie ogrywiają zasadniczą rolę kardioprotekcyjną w zakresie ostrego zespołu wieńcowego.

U osób z DMT2 korzystne efekty insulinoterapii na wyniki sercowo-naczyniowe mogą zostać ograniczone przez obecną insulinooporność i hiperinsulinemię występujące w większym lub mniejszym stopniu u prawie wszystkich osób z DMT2. Należy pamiętać, że obydwa wyżej wymienione zjawiska mogą zostać dodatkowo nasilone w wyniku przewlekłego stosowania ponadfizjologicznych dawek egzogennej insuliny. Ponadto farmakokinetyka użytych w terapii nawet najbardziej nowoczesnych egzogennych form insuliny długodziałających (ludzkie i analogowe) i krótkodziałających (ludzkie) lub szybko działających (analogowe) jest wciąż daleka od fizjologii.

Insulinoterapia a powikłania sercowo-naczyniowe w DMT2

Dowodem na złożoność i często nieprzewidywalność wpływu insuliny oraz pośrednich i bezpośrednich efektów jej działania na układ sercowo-naczyniowy są wyniki krótko- i długoterminowych badań klinicznych. W prospektywnych badaniach interwencyjnych oraz retrospektywnych obserwacjach wykazano, że osiągnięcie celów terapeutycznych za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych (bez lub z insulinoterapią) w DMT2 zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań o charakterze

.....
Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża (insulinooporność i hiperinsulinemia), a szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii.

mikroangiopatii. Nie stwierdzono w nich jednak znamienego zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań o charakterze makroangiopatii, w tym również epizodów naczyniowych, zgonów z powodów powikłań naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej. W jednym z nielicznych opublikowanych badań stwierdzono, że stosowanie insuliny u pacjentów z DMT2 wiąże się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem liczby incydentów sercowych oraz tendencją do mniejszej częstości występowania udaru i zawału serca, w porównaniu z osobami nieleczonymi insuliną [6]. Jednakże w większości retrospektywnych i nielicznych prospektywnych badaniach porównujących różne formy terapii DMT2 stwierdzono co najwyżej neutralny wpływ insuliny w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych. Istnieją również doniesienia, że przewlekła terapia insulinowa może zwiększać częstość występowania CVC, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność całkowitą [7]. Podobnie różne wyniki znaleźć można w opublikowanych obserwacjach w zakresie pogorszenia rokowania lub neutralnego wpływu insulinoterapii stosowanej przed i po wystąpieniu ostrego zespołu wieńcowego [8].

Trudno jednoznacznie stwierdzić, czy obserwowane korzyści lub zagrożenia wynikają wyłącznie z efektów działania insuliny. W badaniu ACCORD (*Action to Control*

Cardiovascular Risk in Diabetes) długotrwała intensywna kontrola glikemii była związana ze zwiększoną śmiertelnością w porównaniu do standardowej terapii. Insulinę otrzymywali pacjenci zarówno w ramieniu intensywnym (77% uczestników), jak i standardowym (55% uczestników). Według autorów, zwiększonej śmiertelności w grupie osób leczonych intensywnie nie można jednak było przypisać insulinie [9]. Należy podkreślić, że pacjenci z DMT2 leczeni insuliną są przeważnie starsi, mają rozpoznane i bardziej nasilone powikłania naczyniowe, a te czynniki same w sobie już pogarszają rokowanie.

Tylko w pojedynczych badaniach oceniono bezpośredni wpływ monoterapii insuliną na wyniki w zakresie CVC. Badanie ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) było siedmioletnią prospektywną obserwacją kliniczną, w której uczestniczyło ponad 12 500 pacjentów z populacji o podwyższonym ryzyku występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych z nieprawidłową glikemią na czczo, upośledzoną tolerancją glukozy lub wczesnym stadium DMT2. Pacjentów tych przyporządkowano do grupy otrzymującej jedno wstrzyknięcie długodziałającej insuliny analogowej (glargina) albo do grupy standardowej terapii (leki doustne). Badanie ORIGIN nie wykazało żadnych różnic pomiędzy terapią za pomocą insuliny glargine a schematem standardowego leczenia pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych, jakimi były: czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego bez następstw śmiertelnych lub udaru bez następstw śmiertelnych, jak również pod względem złożonego punktu końcowego obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego bez następstw śmiertelnych, lub udar bez następstw śmiertelnych, lub zabieg rewaskularyzacji, lub hospitalizację z powodu niewydolności serca [10]. Badanie DEVOTE (*Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events*) potwierdziło również neutralność wpływu na CVC i bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe ultradługodziałającego analogu insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine. W obserwacjach klinicznych z użyciem długodziałających insulin analogowych częstsze epizody sercowo-naczyniowe i zgony z jakiegokolwiek przyczyny

obserwowano głównie w grupach chorych, u których występowały epizody ciężkiej hipoglikemii. Nie uzyskano jednak odpowiedzi, czy hipoglikemia spowodowana insuliną jest czynnikiem ryzyka zgonu, czy bezpośrednią jego przyczyną. W zakresie bezpieczeństwa terapii warto podkreślić istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania hipoglikemii bezobjawowych, objawowych i ciężkich w przypadku stosowania insulin analogowych długo- i szybko działających w porównaniu do insulin ludzkich. Nadal nie ma bezpośrednich dowodów na to, że insuliny analogowe poprawiają rokowanie pacjentów z DMT2 [11]. W badaniach nie stwierdzono różnic w zakresie CVC w przypadku strategii nastawionej na uzyskanie celów w zakresie glikemii na czczo lub popołytkowych u osób DMT2 i rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca [12].

Większość obserwowanych negatywnych efektów działania i wyników w zakresie powikłań kardiologicznych pochodzi z badań klinicznych, w których insulinoterapia

Proaterogenne potencjalne działanie insuliny zależne od dawki dobowej może zostać zminimalizowane przez korzystne efekty wynikające ze zmniejszenia samej hiperglikemii i poprawę insulinooporności, redukcję masy ciała oraz trzewnej tkanki tłuszczowej za pomocą terapii niefarmakologicznej (wysiłek fizyczny/dieta) i farmakologicznej.

była stosowana dodatkowo (terapia skojarzona) w celu osiągnięcia zamierzonych celów terapeutycznych [9]. Faktem jest, że insulina może powodować istotny przyrost masy ciała, nawracające objawowe i bezobjawowe hipoglikemie oraz inne potencjalne działania niepożądane, takie jak np. retencja płynów. Zbyt duża dawka insuliny (iatrogena hiperinsulinemia) predysponować może do nasilenia insulinooporności, przyrostu masy ciała, tkanki tłuszczowej, dysfunkcji śródbłonna, stanu zapalnego, wzrostu wartości ciśnienia tętniczego, dyslipidemii i w konsekwencji do miażdżycy [5, 7]. Poza tym hiperinsulinemia egzogenna może być przyczyną przerostu mięśnia lewej komory serca, nasilenia objawów niewydolności serca (*heart failure* – HF) i arytmii. U osób z DMT2 i rozpoznanymi CVC obserwowano nawet 2–3-krotny wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej proporcjo-

nalny do użytej dobowej dawki insuliny przekraczającej 1 jednostkę/kg masy ciała. Jednak ostatnio opublikowane dane dotyczące wpływu dawki insuliny na CVD nie dają tak jednoznacznych w tym zakresie pozytywnych ani negatywnych dowodów [7, 13, 14]. Wymaga to dalszych prospektywnych badań.

Biologiczne działanie insuliny na układ naczyniowy może być ambiwalentne i zależne od dawki, preparatów insuliny, algorytmu leczenia oraz wielu dodatkowych elementów klinicznych. Prawdopodobnie insulina może w określonych warunkach promować aterosogenezę poprzez wiele mechanizmów (zapalenie, lipogeneza, synteza kolagenu, proliferacja mięśni gładkich, które określono w badaniach biochemicznych jedynie na modelach zwierzęcych [6]). Podobnie negatywne biochemiczne efekty działania insuliny może nasilić zbyt szybkie wyrównywanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów wcześniej przewlekłe niewyrównanych i/lub z już rozpoznanymi powikłaniami naczyniowym [9]. W tej szczególnej grupie pacjentów z DMT2 wzrost ryzyka powikłań naczyniowych stwierdzono również w przypadku osiągnięcia wartości HbA_{1c} poniżej 7,5%.

W ostatnich latach zwrócono również uwagę, że duże dobowe wahania glikemii (zmienność glikemii) mogą mieć większe znaczenie w zakresie progresji zmian naczyniowych oraz wnieść dodatkowe dane do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do dotychczas stosowanych parametrów wyrównania metabolicznego cukrzycy. Do określenia parametrów zmienności glikemii niezbędne są urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii, które coraz powszechniej są już stosowane w codziennej praktyce klinicznej.

Proaterogenne potencjalne działanie insuliny zależne od dawki dobowej może zostać zminimalizowane przez korzystne efekty wynikające ze zmniejszenia samej hiperglikemii i poprawę insulinooporności, redukcję masy ciała oraz trzewnej tkanki tłuszczowej za pomocą terapii niefarmakologicznej (wysiłek fizyczny/dieta) i farmakologicznej. Z badań klinicznych wynika również, że aktualnie w celu osiągnięcia poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy bezpieczniejsze od włączenia insuliny lub zwiększania jej dobowej dawki jest zastosowanie takich preparatów, jak empagliflozyna, kanagliflozyna, liraglutyd, semaglutyd, które mają udowodnione korzystne działanie w zakresie zmniejszenia ryzyka CVC z minimalnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Dodatkowo nie zwiększają

one endogennej hiperinsulinemii, redukują zapotrzebowanie dobowe na insulinę oraz ułatwiają redukcję masy ciała. Zwraca się również uwagę na to, że korzystne efekty w zakresie CVC i śmiertelności ogólnej tych leków są prawdopodobnie wynikiem wielu jeszcze dodatkowych działań pozaglikemicznych.

Podobnie zmniejszenie ryzyka powikłań CVC odnotowano w przypadku insulinoterapii skojarzonej z metforminą, pioglitazonem, analogami GLP1 i przeciwnie –

Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u podłoża DMT2 powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii.

wzrost ryzyka w przypadku insulinoterapii skojarzonej z pochodnymi sulfonilomocznika [16–18]. Insulinoterapia skojarzona z inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) w jednym z badań skutkowała w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych zmniejszeniem jedynie ryzyka wystąpienia udarów mózgu [19].

Dzięki dużej liczbie obecnie dostępnych niefarmakologicznych i farmakologicznych opcji terapeutycznych DMT2 dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy w całym przebiegu choroby bardzo często można osiągnąć bez użycia egzogennej insuliny. W niektórych przypadkach ze względu na obawy o potencjalne ryzyko CVC związane z insuliną niektórzy eksperci zaproponowali przeprowadzanie systematycznej oceny pacjenta w celu rozważenia jej odstawienia. Dotyczy to głównie osób z otyłością i krótkim wywiadem DMT2, spełniających kryteria wyrównania w zakresie parametrów gospodarki węglowodanowej oraz z zachowaną funkcją wydzielania insuliny przez komórki beta. Może to być jeden z ważnych elementów zapobiegania lub opóźniania postępu powikłań sercowo-naczyniowych, minimalizujących ryzyko hipoglikemii, zwiększenie masy ciała i w konsekwencji dających poprawę rokowania [20].

Insulinoterapia i ostry zespół wieńcowy

Ostry zespół wieńcowy jest stanem zagrożenia życia predysponującym do zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Wyniki wielu badań wskazują, że zarówno wysokie (> 140 mg/dl u osób bez cukrzycy i > 180 mg/dl u osób z cukrzycą), jak i niskie wartości glikemii (< 80 mg/dl) zwiększają ryzyko zgonu u osób z ostrym zespołem wień-

cowym. Dlatego w pierwszej dobie u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, obok interwencji kardiologicznej mającej na celu przywrócenie drożności naczyń doza- wałowego, wymagane są działania zmierzające do rozpo- znania (ocena glikemii) i przywrócenia równowagi meta- bolicznej w przypadku hiperglikemii. Tylko w badaniach, w których za pomocą insuliny dożylniej w pierwszych godzinach osiągnęto istotne zmniejszenie glikemii i jej stabilizację w zakresie 100–180 mg/dl (5,6–10 mmol/l), odnotowywano poprawę rokowania krótko- i długoter- minowego [21].

Podsumowanie

1. Cukrzyca typu 2 jest jedną z głównych przyczyn wzrostu częstości występowania powikłań serco- wo-naczyniowych.
2. Aktualnie celem leczenia cukrzycy jest już nie tylko obniżenie glikemii i profilaktyka przewlekłych po- wikłań, ale przede wszystkim poprawa rokowania.
3. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u podłoża DMT2 powoduje konieczność stopniowej

intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insuli- noterapii.

4. Dzięki dostępnym obecnie różnym opcjom lecze- nia DMT2 dobre wyrównanie metaboliczne bardzo często można osiągnąć bez użycia egzogennej insuliny.
5. W przypadku konieczności zastosowania insuliny istotne jest określenie spersonalizowanych celów terapeutycznych, wybór odpowiedniego modelu leczenia, indywidualnej dobowej dawki (unikanie jatrogennej hiperinsulinemii), dobór bezpiecznych preparatów insuliny (z preferencją preparatów in- sulin analogowych).
6. Skojarzenie insuliny z nowoczesnymi lekami antyhiperglikemicznymi może zmniejszyć insu- linooporność, dobową dawkę insuliny oraz zmi- nimalizować ryzyko wahań glikemii (hipo- i hiper- glikemii), a także przyrostu masy ciała.
7. W profilaktyce i progresji powikłań CVC u osób DMT2 bardzo istotna jest skuteczna kontrola wszyst- kich czynników ryzyka miażdżycy za pomocą me- tod nefarmakologicznych i farmakologicznych.

PIŚMIENICTWO

1. Rawshani A., Rawshani A., Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377 (3): 300–30.
2. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cu- krzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicz- nego. *Diabet. Prakt.* 2018; 4 (1): 1–92.
3. Davidson M.B. Pro's and con's of the early use of insulin in the management of type 2 diabetes: a clinical evaluation. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009; 16: 107–112.
4. Lorber D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 23 (7): 169–83.
5. Chaudhuri A., Dandona P., Fonseca V. Cardiovascular Benefits of Exogenous Insulin Clin. *Endocrinol Metab* 2012; 97: 3079–3091.
6. Dongerker S.P., Schroeder P.R., Shomali M.E. Insulin and Its Car- diovascular Effects: What Is the Current Evidence? *Curr Diab Rep*. 2017; 17 (12): 120.
7. Herrman M.E., O'Keefe J.H., Bell D.S.H. i wsp. Insulin Therapy In- creases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017; 60 (3): 422–434.
8. António N., Soares F., Lourenço C. Impact of previous insulin the- rapy on the prognosis of diabetic patients with acute coronary syndromes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54 (7): 612–9.
9. Bonds D.E., Miller M.E., Dudl J. i wsp. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord*. 2012; 12: 5.
10. Hanefeld M., Monnier L., Schnell O. i wsp. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther*. 2016; 7 (2): 187–201.
11. Pieber T.R., Marso S.P., McGuire D.K. i wsp. DEVOTE3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61: 58–65.
12. Raz I., Wilson P.W., Strojek K. i wsp. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HE- ART2D trial. *Diabetes Care*. 2009; 32 (3): 381–6.
13. Stoenbroek R.M., Rensing K.L., Bernelot Moens S.J. i wsp. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes associated with increased risk of cardiovascular events Atherosclerosis. 2015; 240 (2): 318–23.
14. Gamble J.M., Chibrikov E., Twells L.K. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospec- tive cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (1): 43–52.
15. Li J., Tong Y., Zhang Y. i wsp. Effects on All-cause Mortality and Car- diovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Compar- ing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2016; 38 (2): 372–386.
16. Roumie C.L., Greevy R.A., Grijalva C.G. Association between intensi- fication of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014; 311 (22): 2288–96.
17. Anyanwagu U., Mamza J., Donnelly R. i wsp. Effect of adding GLP- -1RA on mortality, cardiovascular events, and metabolic outcomes among insulin-treated patients with type 2 diabetes: A large retrospec- tive UK cohort study. *Am Heart J* 2018; 196: 18–27.
18. Wu B., Zheng H., Gu J. Effects of Sodium glucose co-transport-2 inhibitors in addition to insulin therapy in Type 2 diabetes on car- diovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Investig*. 2018. [Epub ahead of print]
19. en F.S., Chiang J.H., Pan C.W. Cardiovascular outcomes of dipepti- dyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 140: 279–287.
20. Nubiola A., Remolins I., Nubiola M. Why, When and How We Pro- pose Withdrawal Insulin Treatment in Type 2 Insulin Resistant Dia- betes. *Int J Diabetes Clin Res* 2015; 2: 48.
21. Naskręt D., Zozulińska-Ziótkiewicz D. Leczenie przeciwhiperglike- miczne w ostrym zespole wieńcowym. *Standardy Med. Interna* 2010; 1: 43–47.

Co jest pierwsze w retinopatii cukrzycowej – zmiany o charakterze angiopatycznym czy neuropatycznym?

What is the first in diabetic retinopathy – angiopathic or neuropathic changes?

TEKST: dr n. med. Joanna Dolar-Szczasny
Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklстого Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Wstęp: Od czasu pierwszego opisu retinopatii cukrzycowej (*diabetic retinopathy* – DR) opublikowanego przez Lebera pojawiło się pytanie, czy powikłania oczne w cukrzycy mają charakter naczyniowy czy neuropatyczny. W artykule omówiono kontekst historyczny, w którym DR była początkowo klasyfikowana jako pierwotna mikrowaskulopatia. Najnowsze doniesienia wskazują natomiast na siatkówkową neurodegenerację (*diabetic retinal neurodegeneration* – DRN) jako pierwotny objaw patologicznych zmian w siatkówce u chorych z cukrzycą. Wiele badań, zarówno na tkankach ludzkich, jak i w modelach zwierzęcych, cukrzycy typu 1 i 2 sugeruje, że DRN poprzedza mikrowaskulopatię, nawet jej najwcześniejsze stadia z utratą perycytów. Dalsze badania kliniczne i próby eksperymentalnych terapii mogą pomóc we wcześniejszym wykrywaniu powikłań ocznych w cukrzycy i wcześniejszym leczeniu bardzo początkowego stadium DR, co zapobiegałoby postępującej utracie widzenia u pacjentów z cukrzycą.

Abstract: Since first Leber's diabetic retinopathy (DR) description, debate has arisen over whether ocular diabetic complications are primarily vasculopathic or neuropathic in nature. In our article we discuss the historical context by which DR came to be considered a primary vasculopathy, in contrast to more recent research suggesting the importance of diabetic retinal neurodegeneration (DRN) as the primary manifestation of ocular diabetic pathology. Multiple studies have shown that DRN likely precedes DR microvasculopathy in humans and in animal models of type 1 and type 2 diabetes, even in its earliest stages with pericyte loss. Additional studies and experimental approaches may lead to earlier detection of ocular diabetic pathology and earlier treatment of early DR stages, thereby preventing visual loss in diabetic patients.

SŁOWA KLUCZOWE:

- retinopatia cukrzycowa
- cukrzycowa neurodegeneracja siatkówki
- cukrzyca
- siatkówka
- OCT
- histologia
- warstwa włókien nerwowych
- warstwa komórek zwojowych

KEYWORDS:

- diabetic retinopathy
- retinal diabetic neurodegeneration
- diabetes
- retina
- OCT
- histology
- nerve fiber layer
- ganglion cell layer

Tradycyjny model patofizjologii rozwoju retinopatii cukrzycowej (*diabetic retinopathy* – DR) przedstawiał do tej pory to schorzenie jako pierwotną waskulopatię. Ostatnio opublikowano jednak wiele naukowych doniesień dotyczących cukrzycowej neurodegeneracji siatkówki (*diabetic retinal neurodegeneration* – DRN) i obecnie uważa się, że cukrzyca powoduje zarówno zmiany naczyniowe, jak i neuropatię. Rodzi się więc pytanie, czy waskulopatia poprzedza neuropatię, czy jest odwrotnie. Hipotetycznie można rozważać obie możliwości, ale bezpośredni dowód na potwierdzenie żadnej z tez nie jest jeszcze dostępny.

Rys historyczny

Debata nad tym, czy powikłania cukrzycowe wynikają z pierwotnej waskulopatii, czy pierwotnie jest to neuropatia trwa od 1875 r., kiedy Leber opublikował opis powikłań ocznych w cukrzycy i określił je pierwotną waskulopatią [1]. W tym samym czasie Dickinson przedstawił własne obserwacje sugerujące, że cukrzyca i jej powikłania należą do chorób układu nerwowego [2]. Kilka lat później MacKenzie jako pierwszy opisał mikrotętniaki siatkówkowe w przebiegu DR i na tej podstawie wysunął wniosek, że DR jest pierwotnie waskulopatią [3]. Od tego czasu ta konkluzja była cytowana i popierana przez wielu znanych autorów badających DR [4–6] i do dzisiaj w większości książek DR jest umieszczana w dziale chorób naczyniowych siatkówki. W międzyczasie publikowano doniesienia, w których powracał temat wczesnej neuropatii w DR. Na przykład Edmund i wsp. w 1883 r. napisali, że zmiany widoczne w nerwach wzrokowych są zbyt rozległe, aby mogły mieć wtórny charakter [7]. Dokładniej patologiczne zmiany zbadane pośmiertnie w siatkówkach osób chorych na cukrzycę opisał Lo Russo w 1927 r. [8]. Zwrócił on uwagę na występujące ścieńczenie warstwy włókien nerwowych (*nerve fiber layer* – NFL) oraz warstwy komórek zwojowych (*ganglion cell layer* – GCL) i powstawanie pustych przestrzeni w wewnętrznych warstwach siatkówki. W 1961 r. Wolter przypomniał koncepcję DRN po przebadaniu gałek ocznych ludzi chorujących na cukrzycę, którzy zmarli. Opisał zanik warstwy zwojowej

oraz zmiany degeneracyjne w warstwie jądrazastej wewnętrznej siatkówki, a obrzęk i zwyrodnienie neuronów siatkówki jako zmiany pojawiające się najwcześniej w tym schorzeniu. Stwierdził tym samym, że zmiany neuronów siatkówki mogą być pierwszym objawem chorobowym w siatkówce chorych na cukrzycę i mogą być też przyczyną zmian naczyniowych [9].

Aspekty kliniczne klasyfikacji retinopatii cukrzycowej

Dowiedziano, że początkowe stadia DR można rozpoznać za pomocą zmian zarejestrowanych w badaniu elektroretinograficznym (ERG), zmian w przepływie krwi i średnicy naczyń siatkówki [10]. W praktyce jednak za początkowe objawy tego rodzaju powikłania cukrzycy uważa się zmiany widoczne na dnie oka w badaniu oftalmoskopowym. Z tego też powodu DR jest od wielu dekad klasyfikowana na podstawie obecności zmian naczyniowych. Sekwencja wczesnych zmian naczyniowych obejmuje mikrotętniaki, krwotoczki, a następnie tzw. śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe (*intra-retinal microvascular abnormalities* – IRMA). Mikrotętniaki i punktowe krwotoczki reprezentują poszerzenie kapilar, których ściana naczyniowa uległa osłabieniu wskutek utraty perycytów i/lub związanych z nią komórek glejowych. Z mikrotętniaków, których ściana naczyniowa jest już znacznie osłabiona, następuje przeciek płynu do siatkówki, co skutkuje jej obrzękiem i powstawaniem żółtych złogów tzw. wysięków twardych. Krwotoczki powstają w miejscach grup niedrożnych kapilar i często występują razem z „ogniskami waty”, które są skutkiem zaburzeń w przepływie aksoplazmy komórek nerwowych. Śródsiatkówkowe nieprawidłowości naczyniowe jako następny etap DR reprezentują proces remodelowania naczyniowego i mają wygląd krętych naczyń o dużej średnicy występujących w obszarach niedokrwienia. Wraz z progresją DR powiększające się obszary braku perfuzji kapilar prowadzą do niedokrwienia siatkówki, co z kolei powoduje zwiększenie poziomu proangiogennych cytokin i rozrost nowych, patologicznych naczyń (neowaskularyzacji).

Waskulopatia

Wczesnym wskaźnikiem dysfunkcji siatkówki w cukrzycy są zaburzenia w przepływie naczyniowym, ale nie jest to obecnie uznawane za wskaźnik retinopatii i tacy chorzy są nadal klasyfikowani jako niemający cech DR. Jedną z charakterystycznych dla początkowej fazy cukrzycy histologiczną zmianą jest pogrubienie błony podstawnej naczyń siatkówki związane z powodowanym hiperglikemią wzrostem produkcji protein zewnątrzkomórkowego matrix fibronektyny i kolagenu powiązanego z upośledzeniem procesu ich degradacji [11]. Obumieranie perycytów i w efekcie osłabienie kapilar powoduje powstanie mikrotętniaków [12]. Bezpośrednim skutkiem zmian degeneracyjnych naczyń jest postępujący brak perfuzji w kapilarach siatkówkowych. W preparatach histologicznych widoczne są bezkomórkowe kapilary z błoną podstawną pozbawioną komórek śródbłonka, które obumarty z powodu braku wspierających je perycytów [13]. Obszary braku perfuzji kapilar pogłębiają ischemiczne zmiany patologiczne i hipoksję siatkówki, co skutkuje zwiększoną produkcją naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i powstawaniem patologicznych neowaskularyzacji. Obecnie wiadomo również, że zwiększone wydzielanie czynników wzrostu i pozapalnych cytokin w cukrzycowo zmienionej siatkówce początkowo pochodzi z niedotlenionych komórek Müllera, a w miarę postępu choroby głównym źródłem tych czynników stają się aktywowane komórki mikrogleju i naciekające tkankę makrofagi [14].

Aspekty funkcjonalne neurodegeneracji siatkówki

W ostatnich latach opublikowano wiele wyników badań, które pokazują zmiany strukturalne i funkcjonalne zachodzące w komórkach poszczególnych warstw siatkówki u chorych z cukrzycą. Wiadomo, że cukrzyca powoduje apoptozę komórek zwojowych, amakrynowych i komórek Müllera siatkówki. Dodatkowo dochodzi do zwiększonej ekspresji tzw. białka filamentów pośrednich (*glial fibrillary acid protein* – GFAP) w komórkach Müllera, aktywacji komórek mikrogleju, prawdopodobnie na skutek przewlekłego toksycznego działania kwasu glutaminowego,

aktywacji zapalnych komórek glejowych i zwiększonej ekspresji innych czynników neurotroficznych, takich jak zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) i rzęskowy czynnik neurotroficzny (*ciliary neurotrophic factor* – CNTF) [15–19]. Odnotowano także zmieniony metabolizm kwasu glutaminowego w siatkówkach osób chorych na cukrzycę [20, 21].

Te zaburzenia na poziomie komórkowym prowadzą do zmian funkcjonalnych wykrywalnych nawet przed

Jedną z charakterystycznych dla początkowej fazy cukrzycy histologiczną zmianą jest pogrubienie błony podstawnej naczyń siatkówki związane z powodowanym hiperglikemią wzrostem produkcji protein zewnątrzkomórkowego matrix fibronektyny i kolagenu powiązanego z upośledzeniem procesu ich degradacji.

pojawieniem się klinicznie widocznej DR. Zmiany funkcjonalne występują w postaci deficytów w badaniu elektrofizjologicznym typu pattern (pattern ERG) [22], wydłużone czasy latencji w wieloogniskowym ERG (mfERG) [23–26], obserwuje się też zmiany w potencjałach oscylujących [27], nieprawidłową adaptację do ciemności [28], zmienioną wrażliwość na kontrast [29, 30], zaburzenia widzenia kolorów oraz zmiany w badaniu mikroperymetrycznym i psychofizycznych testach perymetrycznych [23, 31, 32]. U pacjentów, którzy nie mają jeszcze DR lub mają minimalne zmiany DR, występuje zmniejszenie grubości warstw neuroretinalnych (NFL, GCL i IPL) o średnio 0,54 μm na rok, wykrywane w badaniach optycznej koherentnej tomografii (OCT) warstw siatkówki [33]. Jeśli przyjąć, że zmiany te postępują w sposób linearny, to po 10 latach ubytek tych warstw neuroretinalnych będzie wynosił 5,4 μm , co jest porównywalne do wielkości uszkodzenia u pacjentów z zaawansowaną jaskrą. Badania pacjentów zarówno z cukrzycą typu 1, jak i 2, z brakiem DR lub minimalnymi objawami DR wykazały, że warstwy neuroretinalne są cieńsze w porównaniu do osób bez cukrzycy [34–36]. W badaniach immunohistochemicznych już wcześniej zauważono zmiany strukturalne odpowiadające zmianom neurodegeneracyjnym w postaci zmniejszenia liczby aksonów w nerwie wzrokowym

i zwiększenia liczby komórek glejowych [37, 38]. Wczesne zmiany neurodegeneracyjne nawet w przypadku braku objawów DR widoczne są w postaci ubytków funkcjonalnych w badaniach pola widzenia [31].

Wiele wskazuje na to, że zmiany neurodegeneracyjne siatkówki nie są skutkiem mikrowaskulopatii naczyniowej. Wiadomo natomiast, że zmiany strukturalne w DRN poprzedzają klinicznie wykrywaną DR u ludzi z cukrzycą oraz poprzedzają mikrowaskulopatię w modelach zwierzęcych z cukrzycą. W badanych pośmiertnie sześciu gałkach ocznych osób z cukrzycą, u których brak było objawów DR, stwierdzono znaczące ścieńczenie NFL (średnia grubość – 17,3 μm) w porównaniu do kontrolnej grupy sześciu gałek ludzi niechorujących na cukrzycę (średnia grubość – 30,4 μm). Natomiast gęstość kapilar siatkówki nie różniła się pomiędzy obiema grupami. W badaniach *in vivo* u chorych z cukrzycą z brakiem DR lub minimalnymi zmianami DR wykazano znaczące i postępujące zmniejszanie się grubości NFL (0,25 $\mu\text{m}/\text{rok}$) oraz grubości GCL + IPL (0,29 $\mu\text{m}/\text{rok}$) w okresie czteroletniej obserwacji [33]. Dla porównania wraz z wiekiem u osób bez cukrzycy ubytki w grubości tych warstw są minimalne i wynoszą 0,1 $\mu\text{m}/\text{rok}$ dla każdej z nich [39]. Interesujący jest fakt, że ścieńczenie tych warstw u chorych z cukrzycą ma związek z czasem trwania choroby, a nie z wartościami hemoglobiny A1 C ($\text{HbA}_{1\text{C}}$). Jedną z hipotez zakłada, że komórki neurowaskularne siatkówki ulegają uszkodzeniu pod wpływem fluktuacji poziomu glukozy bardziej niż z powodu przewlekłej hiperglikemii [40].

Modele zwierzęce

Badania na modelach zwierzęcych z powodzeniem pokazują sekwencję zdarzeń w DRN poprzez obrazowanie OCT i badania immunohistochemiczne. Analiza badań OCT wykazała znaczne i postępujące z czasem ścieńczenie wewnętrznych warstw siatkówki w indukowanym streptozotocyną (STZ) typie 1 i B6.BKS(D)-Lepr^{db}/typie 2 mysim modelu cukrzycy.

W grupie z typem 1 odnotowano znaczące ścieńczenie warstw NFL + GCL w porównaniu do wiekowo podobnej grupy kontrolnej, zarówno w 6., jak i 20. tygodniu od wywołania cukrzycy. Ta różnica zwiększała się z czasem – w grupie z typem 1 występowała utrata średnio 1,57 μm (17,5%) w 6. tygodniu i 2,53 μm (39,2%) w 20. tygodniu obserwacji. W grupie myszy z typem 2 także stwierdzono znaczące i postępujące ścieńczenie warstw NFL + GCL w 10. i 16. tygodniu obserwacji w porównaniu do wiekowo podobnej grupy kontrolnej.

Badania immunohistochemiczne oczu myszy STZ z przeciwciałami anti-gamma-synukleinowymi (nati-SNCG) i z barwieniem 4',6-diamidyno-2-fenyloindolem (DAPI) po 20 tygodniach wykazały znaczną utratę gęstości GCL [33]. Badania Marina i wsp. wykazały utratę GLC u myszy typu 1 już w 10. tygodniu obserwacji [41]. W grupie myszy indukowanych STZ po 6 tygodniach od wywołania cukrzycy nie stwierdzono natomiast różnicy w gęstości perycytów wspierających śródbłonek naczyń siatkówki ($p = 0,72$) ani w procentowym udziale bezkomórkowych kapilar ($p = 0,22$) w tkance siatkówki wytrawionej trypsyną. Po 20 tygodniach obserwacji gęstość perycytów w warstwie NFL/GCL również nie wykazywała istotnych zmian ($p = 0,063$), podobnie jak w wewnętrznym ($p = 0,30$) i zewnętrznym splocie naczyniowym ($p = 0,18$). W 20. tygodniu nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy w gęstości mikronaczyń ($p = 0,11$) pomiędzy grupą myszy STZ i grupą kontrolną.

Zarówno w typie 1, jak i typie 2 cukrzycy u myszy badania dwiema niezależnymi metodami (analiza OCT i badania immunohistochemiczne) wykazują, że zmiany neurodegeneracyjne poprzedzają zmiany naczyniowe. W szczególności brak jest różnic pomiędzy gęstością perycytów wspierających śródbłonek naczyń, brak różnic w liczbie bezkomórkowych kapilar, brak zmian w gęstości perycytów w warstwie NFL/GCL oraz w splocie naczyniowym wewnętrznym i zewnętrznym. Wszystkie te obserwacje potwierdzają brak różnic w unaczynieniu myszy z cukrzycą w porównaniu do myszy zdrowych w tym samym czasie obserwacji, w którym występują już dające się zidentyfikować zmiany neuronalne [33].

Podsumowanie

Złożoność patologii obserwowanej w DR przedstawiona powyżej rzuca nowe światło na zmiany zachodzące w komórkach neuronalnych w cukrzycowo zmienionej siatkówce. Coraz więcej dowodów opartych na patologii klinicznej i danych z badań eksperymentalnych poszerza horyzonty badaczy w rozumieniu zmian zachodzących w DR. Obecne schematy leczenia w dalszym ciągu skupiają się na późnych stadiach DR, a zwrócenie uwagi na zmiany natury neurodegeneracyjnej w tej chorobie pozwoliłoby na zapobieganie rozwojowi powikłań na wcześniejszym etapie. Oczekiwane nowe terapie powinny zatem działać zarówno na zmiany naczyniowe, jak i neuroprotekcynie.

PIŚMIENNICTWO

1. Leber T.K. Über die Erkrankungen des Auges bei Diabetes mellitus. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 1875; 21 [3(IV)]: 206–337.
2. Dickinson W.H. Chapter II. Pathology. In: Dickinson W.H. Diseases of the Kidney and Urinary Derangements. Part I. Diabetes. Longmans, Green and Co., London 1875; 30–66.
3. MacKenzie S. A case of glycosuric retinitis, with comments. (microscopical examination of the eyes by Mr. Nettleship). The Royal London Ophthalmic Hospital Reports. 1879; 9: 134.
4. Ballantyne A., Loewenstein A. The pathology of diabetic retinopathy. Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom. 1943; 63: 95–115.
5. Friedenwald J., Day R. The vascular lesions of diabetic retinopathy. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1950; 86 (4): 253–254.
6. Cogan D.G., Toussaint D., Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy Archives of Ophthalmology. 1961; 66: 366–378.
7. Edmunds W., Lawford J.B. Examination of optic nerve from a case of amblyopia in diabetes. Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom. 1883; 3: 3160–3178.
8. Lo Russo D. La Retinite Diabetica. Ann di ottal e Clinica Oculista di Roma. 1927; 55: 222–254.
9. Wolter J.R. Diabetic retinopathy. American Journal of Ophthalmology. 1961; 51: 1123–1141.
10. Nguyen T.T., Wang J.J., Sharrett A.R. i wsp. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care. 2008; 31: 544–549.
11. Roy S., Ha J., Trudeau K. i wsp. Vascular basement membrane thickening in diabetic retinopathy. Current Eye Research. 2010; 35: 1045–1056.
12. Curtis T.M., Gardiner T.A., Stitt A.W. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: Clues towards understanding pathogenesis? Eye (London). 2009; 23: 1496–1508.
13. Stitt A.W., Curtis T.M., Chen M. i wsp. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research. 2016; 51: 156–186.
14. Wang Z., Yadav A.S., Leskova W. i wsp. Attenuation of streptozotocin-induced microvascular changes in the mouse retina with the endothelin receptor A antagonist atrasentan. Experimental Eye Research. 2010; 91: 670–675.
15. Barber A.J. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2003; 27: 283–290.
16. Carrasco E., Hernandez C., Miralles A. i wsp. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. Diabetes Care. 2007; 30: 2902–2908.
17. Simo R., Hernandez C., Retinopathy European Consortium for the Early Treatment of Diabetic. Neurodegeneration is an early event in diabetic retinopathy: Therapeutic implications British Journal of Ophthalmology. 2012; 96: 1285–1290.
18. Zeng H.Y., Green W.R., Tso M.O. Microglial activation in human diabetic retinopathy. Archives of Ophthalmology. 2008; 126: 227–232.
19. Feng Y., Wang Y., Stock O. i wsp. Vasoregression linked to neuronal damage in the rat with defect of polycystin-2. PLoS One. 2009; 4: e7328.
20. Lieth E., Barber A.J., Xu B. i wsp. Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy. Penn State Retina Research Group. Diabetes. 1998; 47: 815–820.
21. Mizutani M., Gerhardinger C., Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. Diabetes. 1998; 47: 445–449.
22. Falsini B., Porciatti V., Scalia G. i wsp. Steady-state pattern electroretinogram in insulin-dependent diabetics with no or minimal retinopathy. Documenta Ophthalmologica. 1989; 73: 193–200.
23. Han Y., Adams A.J., Barse M.A. Jr. i wsp. Multifocal electroretinogram and short-wavelength automated perimetry measures in diabetic eyes with little or no retinopathy. Archives of Ophthalmology. 2004; 122: 1809–1815.
24. Han Y., Barse M.A. Jr., Schneek M.E. i wsp. Multifocal electroretinogram delays predict sites of subsequent diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2004; 45: 948–954.
25. Pardue M.T., Barnes C.S., Kim M.K. i wsp. Rodent hyperglycemia-induced inner retinal deficits are mirrored in human diabetes. Translational Vision Science & Technology 2014; 3: 6.
26. Aung M.H., Kim M.K., Olson D.E. i wsp. Early visual deficits in streptozotocin-induced diabetic long evans rats. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2013; 54: 1370–1377.
27. Simonsen S.E. The value of the oscillatory potential in selecting juvenile diabetics at risk of developing proliferative retinopathy. Acta Ophthalmologica (Copenh). 1980; 58: 865–878.
28. Drasdo N., Chiti Z., Owens D.R. i wsp. Effect of darkness on inner retinal hypoxia in diabetes. Lancet. 2002; 359: 2251–2253.
29. Dosso A.A., Yenice-Ustun F., Sommerhalder J. i wsp. Contrast sensitivity in obese dyslipidemic patients with insulin resistance. Archives of Ophthalmology. 1998; 116: 1316–1320.
30. Sokol S., Moskowitz A., Skarf B. i wsp. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. Archives of Ophthalmology. 1985; 103: 51–54.
31. Realini T., Lai M.Q., Barber L. Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry. Ophthalmology. 2004; 111: 2133–2136.
32. van Dijk H.W., Verbraak F.D., Stehouwer M. i wsp. Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy. Vision Research. 2011; 51: 224–228.
33. Sohn E.H., van Dijk H.W., Jiao C. i wsp. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2016; 113: E2655–E2664.
34. van Dijk H.W., Kok P.H., Garvin M. i wsp. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2009; 50: 3404–3409.
35. van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H. i wsp. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010; 51: 3660–3665.
36. van Dijk H.W., Verbraak F.D., Kok P.H. i wsp. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012; 53 (6): 2715–2719.
37. Ohira A., de Juan E. Jr. Characterization of glial involvement in proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmologica. 1990; 201: 187–195.
38. Scott T.M., Foote J., Peat B. i wsp. Vascular and neural changes in the rat optic nerve following induction of diabetes with streptozotocin. Journal of Anatomy. 1986; 144: 145–152.
39. Demirkaya N., van Dijk H.W., van Schuppen S.M. i wsp. Effect of age on individual retinal layer thickness in normal eyes as measured with spectral-domain optical coherence tomography. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2013; 54: 4934–4940.
40. Beltramo E., Lopatina T., Mazzeo A. i wsp. Effects of the neuroprotective drugs somatostatin and brimonidine on retinal cell models of diabetic retinopathy. Acta Diabetologica. 2016; 53: 957–964.
41. Martin P.M., Roon P., Van Ells T.K. i wsp. Death of retinal neurons in streptozotocin-induced diabetic mice. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2004; 45: 3330–3336.

FORUM

20 LAT
1998-2018

Świętuj
z nami
20. urodziny
Wydawnictwa!



REKOMENDOWANE PRZEZ POLSKIE
TOWARZYSTWO GINEKOLOGICZNE

©Forum
Pokoźnictwa
i Ginekologii

W KAŻDYM NUMERZE:

TEMAT NUMERU

TO WIEDZIEĆ POWINNIŚMY

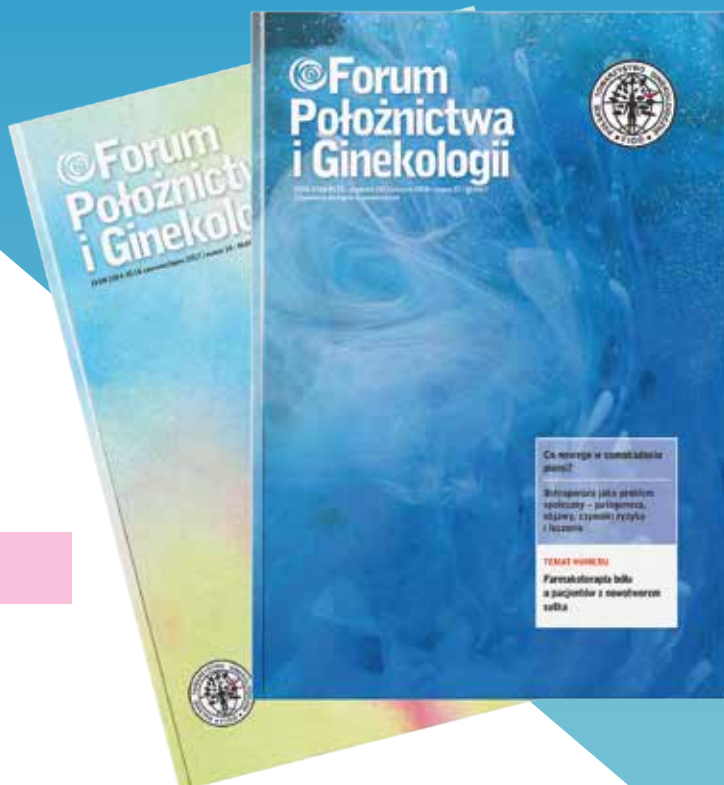
Z PRAKTYKI GABINETU

REDAKTOR PROWADZĄCA

prof. dr hab. n. med. Violetta Skrzypulec-Plinta

REDAKTOR NAUKOWA

dr hab. n. med. Agnieszka Drosdzol-Cop



**24 PUNKTY EDUKACYJNE
W RAMACH PRENUMERATY!**

www.forumginekologii.pl

Przygotowano: lipiec 2018, PL-SIO-2018-C2-13-PRINT

 **Siofor**[®]
Metformini hydrochloridum

500 850 1000



**Posiłkuj się
skuteczną terapią
w leczeniu cukrzycy typu 2^{1,2,3}**

1. ChPL Siofor[®] 500, 05.2017.
2. ChPL Siofor[®] 850, 05.2017.
3. ChPL Siofor[®] 1000, 03.2017.

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa

tel. +48 (22) 566 21 00, fax +48 (22) 566 21 01, e-mail: biuro@berlin-chemie.com

Przygotowano: lipiec 2018, PL-SIO-2018-C2-13-PRINT