

KARDIOLOGIA

Lipidy

Dieta

Lp(a)

Hemostaza

Geny

Homocysteina

Leki

CRP

Miażdżyca

Wiek/P_e

Nadciężnienie

Stres

Aktywność
fizyczna

Cukrzyca

Otyłość

Przebieg

ZAPOBIEGAWCZA

pod redakcją Marka Naruszewicza

KARDIOLOGIA ZAPOBIEGAWCZA

pod redakcją Marka Naruszewicza

PTBNM

Szczecin 2003

Wszelkie prawa zastrzeżone. Nieautoryzowane rozpowszechnianie całości lub fragmentu niniejszej publikacji w jakiegokolwiek postaci jest zabronione. Wykonywanie kopii metodą kserograficzną, fotograficzną, a także kopiowanie książki na nośniku filmowym, magnetycznym lub innym powoduje naruszenie praw autorskich.

Projekt okładki:
Marek Naruszewicz

Wydane na zlecenie:
Polskiego Towarzystwa Badań nad Miazdżycą
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
tel. +48 91 466 14 90
fax +48 91 466 14 92

Wydawca:
Verso s.c.
al. 3 Maja 1, 70-214 Szczecin
tel./fax +48 91 488 47 87
tel. +48 91 812 30 13
www.verso.szczecin.pl

ISBN 83-913728-3-9

Publikacja dostępna również na stronie internetowej <http://www.ptbnm.pl>

Spis treści

Nowe perspektywy w profilaktyce kardiologicznej	7
<i>Marek Naruszewicz</i>	
Metody oceniające dysfunkcję śródbłonna a decyzje kliniczne	20
<i>Zdzisława Kornacewicz-Jach</i>	
Badania laboratoryjne w ocenie ryzyka chorób układu krążenia	31
<i>Grażyna Nowicka</i>	
Czynniki hemostatyczne w chorobach układu krążenia: rola w progresji, diagnostyce i prewencji zakrzepów tętnicznych i żylnych	46
<i>Maria Jastrzębska</i>	
Zakażenie w etiologii miażdżycy	78
<i>Mirosław Brykczyński</i>	
Rola lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) w miażdżycy	86
<i>Jerzy-Roch Nofer</i>	
Patogeneza nadciśnienia tętniczego – nowe spojrzenie	122
<i>Włodzimierz Januszewicz, Marek Sznajderman</i>	
Problemy nadciśnienia tętniczego u ludzi w wieku podeszłym	128
<i>Marek Sznajderman</i>	
Praktyczne aspekty diagnostyki molekularnej nadciśnienia tętniczego	140
<i>Andrzej Ciechanowicz</i>	
Niedokrwienny udar mózgu. Jak zapobiegać i leczyć	160
<i>Anna Członkowska</i>	
Zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 u podstaw chorób układu krążenia	179
<i>Marzena Chrostowska, Olga Kolcowa, Krzysztof Narkiewicz</i>	
Genetyka molekularna otyłości	188
<i>Iwona Wybrańska, Aldona Dembińska-Kieć</i>	
Czynniki ryzyka chorób układu krążenia u dzieci i młodzieży	217
<i>Elżbieta Pac-Kożuchowska</i>	

Sfera psychiczna człowieka a progresja chorób układu krążenia	237
<i>Jan Tylka</i>	
Zalecenia dotyczące aktywności ruchowej w profilaktyce chorób układu krążenia	252
<i>Wojciech Drygas, Anna Jegier</i>	
Niewydolność serca – wyzwanie współczesnej kardiologii	267
<i>Piotr Ponikowski, Waldemar Banasiak</i>	
Leczenie zaburzeń rytmu serca – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien	275
<i>Katarzyna Sadkowska, Jarosław Król, Mirosław Dłużniewski</i>	
Profilaktyczny wpływ diety śródziemnomorskiej na choroby układu krążenia	286
<i>Wiktor B. Szostak, Barbara Cybulska</i>	
Niefarmakologiczne metody zapobiegania chorobom układu krążenia – naturalne antyoksydanty i alkohol	297
<i>Artur Mamcarz, Witold Pikto-Pietkiewicz</i>	
Rola kwasów tłuszczowych, steroli i stanoli roślinnych oraz błonnika w zapobieganiu miażdżycy	314
<i>Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska</i>	
Strategia leczenia zaburzeń lipidowych w praktyce lekarza pierwszego kontaktu	330
<i>Longina Kłosiewicz-Latoszek</i>	
Statyny i fibraty. Ich skuteczność w dużych badaniach klinicznych	342
<i>Barbara Cybulska, Wiktor B. Szostak</i>	
Czy statyny powinny być stosowane u chorych z ostrym zespołem wieńcowym?	354
<i>Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski</i>	
Inhibitory konwertazy angiotensyny – szczególne miejsce w terapii, nowe wskazania	367
<i>Iwonna Grzywanowska-Łaniewska, Mirosław Dłużniewski</i>	
Jak chronić pacjenta przed interakcjami leków stosowanych w chorobach układu krążenia	388
<i>Julita Chojnowska-Jeziarska</i>	
Czy istnieje potrzeba innego spojrzenia na chorobę wieńcową u kobiet?	402
<i>Zdzisława Kornacewicz-Jach</i>	

Od Redaktora – zamiast wstępu

*Nauki i przepisy są rzeczą nader pożyteczną,
ale bez praktyki rzeczywistego życia
pozostają tylko teoriami*

Francis Bacon

Nowe perspektywy w profilaktyce kardiologicznej

Marek Naruszewicz

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Katedra Biochemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej

W ostatniej dekadzie w światowej medycynie osiągnięto ogromny sukces w zakresie leczenia chorób układu krążenia. Dzięki kardiologii inwazyjnej oraz złożonej farmakoterapii, skierowanej wybiórczo na metaboliczne czynniki ryzyka miażdżycy, ratujemy obecnie wiele istnień ludzkich, jednak za cenę przekraczającą możliwości budżetów nawet najbogatszych państw.

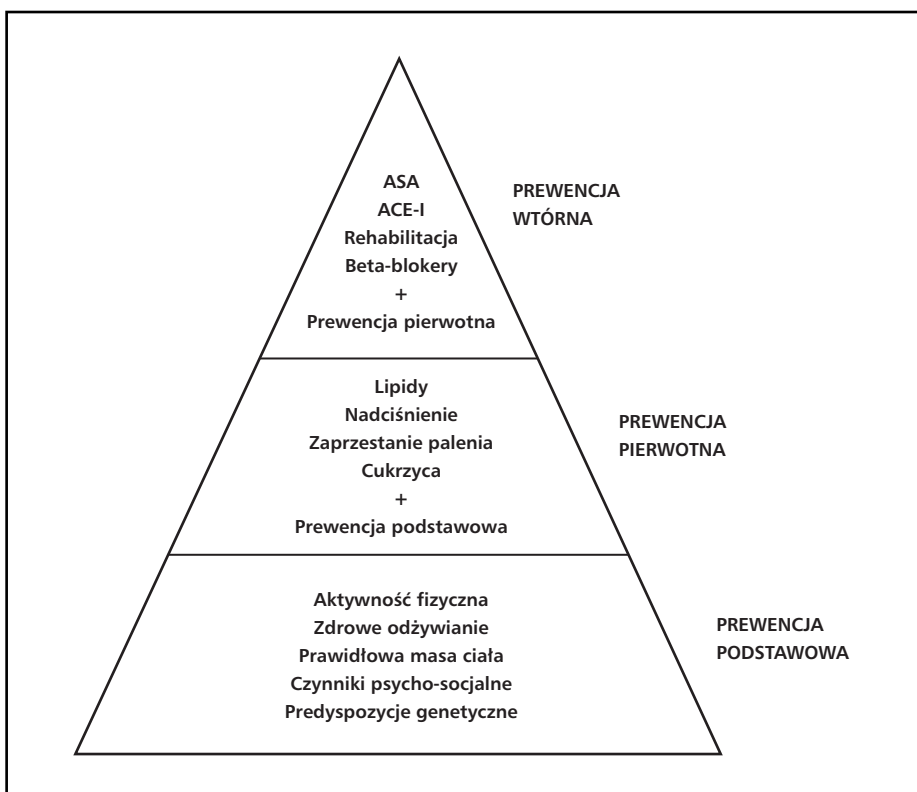
Można w tym miejscu przytoczyć dane z USA, które wskazują, że tylko w 2003 roku wystąpi tam półtora miliona zawałów serca i siedemset tysięcy udarów mózgu (1). Jeśli nawet przyjąć, że te przerażające w swym wymiarze liczby są następstwem procesu starzenia się społeczeństwa amerykańskiego, to i tak rodzi się pytanie o skuteczność metod zapobiegawczych. Mamy bowiem doskonale opracowane metody oceny ryzyka i leczenia chorób układu krążenia, oraz spójne rekomendacje dotyczące żywienia, aktywności fizycznej czy też zdrowia psychicznego, jednak ich wdrożenie ciągle napotyka na trudności. Jest to istotny problem o wymiarze globalnym, jeśli przyjąć, że na całym świecie spodziewamy się do roku 2020 prawie 100% przyrostu zgonów z powodu chorób naczyniowych – głównie w krajach Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej. Bowiem coraz częściej mieszkańcy wymienionych kontynentów przyjmują styl życia zachodniej cywilizacji, a to z kolei rzutuje na rozwój zmian naczyniowych związanych z dysfunkcją śródbłonna naczyniowego. Ostatnio obserwuje się w USA, a także w niektórych państwach europejskich, spowolnienie a nawet zahamowanie postępu w zakresie obniżania poziomu czynników ryzyka chorób układu krążenia. Nie ulega wątpliwości, że jest to m.in. skutek narastającej epidemii otyłości, cukrzycy i zespołu metabolicznego, nie wspominając już o nadciśnieniu tętniczym, które jest na ogół zbyt późno diagnozowane i w przeważającej części źle leczone. Dlatego też naczelnym zadaniem dla współczesnej medycyny jest znalezienie odpowiednich metod działania w celu implementacji trzech stopni profilaktyki kardiologicznej, przedstawionych niedawno przez Benjamina i Smith'a (2).

Zakładają oni, że poza klasycznymi już metodami pierwotnej i wtórnej prewencji należy szerzej wdrażać tzw. podstawowe metody zapobiegawcze, i to zgodnie z potrzebami lokalnych populacji. Stąd konieczność dobrego rozeznania podstawowych czynników ryzyka w danym regionie czy kraju i wprowadzanie najskuteczniejszych sposobów informowania społeczeństwa o źródłach zagrożenia i możliwościach ich unikania. W Polsce, niestety, dotychczas nie stosuje się takich metod, chociaż np. posiadamy już informację, że naszym głównym populacyjnym

czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia jest nadciśnienie tętnicze, którego źródłem w wielu przypadkach może być wysokie spożycie soli kuchennej. Ten fakt z trudnością przebija się nawet do świadomości lekarzy, i nikt nie podejmuje prób ograniczenia spożycia soli, choćby poprzez zmianę technologii produkcji chleba, wędlin czy konserw (stosowanie zamiennika, np. soli potasowej).

Natomiast pozytywnym przykładem świadomego działania na rzecz prewencji podstawowej jest wprowadzenie w USA, od roku 1999, obowiązkowego suplementowania mąki kwasem foliowym (3). W znacznym stopniu ograniczyło to liczbę dzieci narodzonych z wadą cewy nerwowej, ale także obniżyło poziom homocysteiny w populacji, co z kolei może przekładać się na dalszy spadek śmiertelności z powodu niedokrwiennej choroby serca, udaru mózgu czy chorób neurodegeneracyjnych.

Inne pozytywne przykłady to program fiński, który udowodnił, że umiarkowany spadek masy ciała i stałe ćwiczenia fizyczne znacząco obniżają ryzyko pojawienia się cukrzycy. Również Parlament Europejski widzi potrzebę aktywnych



Ryc.1 Prewencja choroby niedokrwiennej serca wg Benjaminina i Smith'a
ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny I, ASA – aspiryna

działań profilaktycznych w krajach Unii i zakłada, że w wyniku tych działań powinno nastąpić obniżenie poziomu cholesterolu w populacji generalnej poniżej 200 mg/dl. Może to przynieść zarówno przedłużenie życia jak i ograniczenie ogromnych wydatków na leczenie. Tak zwany Heart Plan for Europe przewiduje również redukcję wartości ciśnienia tętniczego, u osób do 65. roku życia, poniżej 140/90 mmHg, i zmniejszenie odsetka osób palących tytoń. Należy jednak mieć pełną świadomość, że te bardzo ambitne plany mogą natrafić tak na bariery kulturowe jak i bardzo rozpowszechnione przekonanie o nieskuteczności kontrolowania czynników ryzyka. Brakuje bowiem profesjonalnej informacji na temat przyczyn i skutków występowania zagrożeń dla zdrowia.

Przeprowadzona w roku 2000 w USA ankieta wśród 1500 osób w wieku 50 lat wykazała wysoce niedostateczną wiedzę ankietowanych na temat nadciśnienia tętniczego (4). I tak 46% osób ankietowanych wyrażało przekonanie, że to życie pełne stresu jest główną przyczyną powstawania nadciśnienia tętniczego, a ponad połowa nie wiedziała, że nadciśnienie może być przyczyną uszkodzenia nerek. Jednak najbardziej zmiennym był fakt, że większość kobiet i mężczyzn nie znała aktualnej wysokości swojego ciśnienia i twierdziła, że w ich kontaktach z personelem medycznym nie uzyskała nigdy pełnej informacji o skutkach zdrowotnych nadciśnienia.

Można więc wysunąć tezę, że istnieje brak komunikacji pomiędzy lekarzem i pacjentem, i tę lukę należy jak najszybciej wypełnić osobami, które zawodowo będą pracowały na rzecz zdrowia publicznego – będąc aktywnymi promotorami zdrowia (5). O potencjalnie szerokim zakresie działalności dla takich pracowników przekonują nas także wypowiedzi wielkich autorytetów w dziedzinie kardiologii, między innymi przewodniczącego American Heart Association Jan'a Breslow'a, który w roku 1997 potwierdzał ugruntowanie w społeczeństwie amerykańskim wielu mitów na temat chorób serca. Do najpopularniejszych należą:

- choroby serca mijają,
- życie z chorobami serca nie jest takie złe,
- choroba serca jest dobrym sposobem na umieranie,
- tylko starsi ludzie chorują na udary,
- kobiety nie chorują na serce,
- nie potrzebujemy nowych badań w kardiologii.

Niestety, należy się obawiać, że także w polskim społeczeństwie egzystują podobne mity, i ze względu na ciągle niski poziom edukacji będzie nam bardzo trudno zwalczać fałszywe poglądy. Jedyna droga do naprawy wiedzie poprzez szeroką edukację, począwszy od szkół i uczelni, oraz rzetelną informację w mediach.

Pewną nadzieję stwarza program obecnie opracowany przez Ministerstwo Zdrowia, pod nazwą POLKARD. Zawiera on działania na rzecz edukacji w zakresie profilaktyki chorób układu krążenia, jednak przewidziany tam poziom finan-

sowania jest ciągle zbyt niski, aby uzyskać wyraźny postęp w tej newralgicznej dziedzinie. Należy więc zastanowić się, jaki może być najbardziej użyteczny model kardiologii zapobiegawczej dzisiaj, w warunkach naszego kraju.

Moim zdaniem trzeba szybko powrócić do koncepcji pracy z rodzinami tzw. wysokiego ryzyka, a więc tam, gdzie choroby układu krążenia wystąpiły u mężczyzn przed 55. rokiem życia, a kobiet przed 64. rokiem, jako że interakcja pomiędzy genetyczną podatnością do przedwczesnej miażdżycy a środowiskowymi czynnikami ryzyka z reguły jest powodem do częstszego, w porównaniu do populacji ogólnej, występowania zarówno zawału serca jak i udaru mózgu. Z doświadczeń własnych, tj. z Rodzinnego Programu Prewencji Kardiologicznej „Szczecin 2000” jasno wynika, że dzieci – potomkowie osób po przedwczesnym udarze i/lub zawale, charakteryzują się, w porównaniu do grupy kontrolnej, zdecydowanie gorszym profilem lipidowym (to nie znaczy typową hiperlipidemią), podwyższonym ciśnieniem i tendencją do wyższych poziomów czynnika von Willebranda (6, 7). Jednakże cechą najbardziej charakterystyczną dla dzieci zagrożonych jest znamiennie wyższy wskaźnik masy ciała, chociaż mieszczący się nadal w obrębie normy. Dlatego też z reguły jest bardzo trudno przekonać rodziców do działań modyfikujących styl życia, i czasami jedynym argumentem jest poważna choroba ojca lub matki. Wtedy to mamy często jedyną szansę na wczesne, niefarmakologiczne powstrzymanie progresji miażdżycy, która najsilniej rozwija się pomiędzy 15. a 35. rokiem życia (8).

Nie ma jednak wątpliwości, że w przypadku obciążenia rodzinnego dla celów diagnostycznych nie wystarczy już prosty zestaw badań biochemicznych oparty o profil lipidowy i pomiar ciśnienia. Trzeba także zbadać, czy w rodzinie mogą występować również mniej rozpowszechnione czynniki ryzyka, jak podwyższony poziom homocysteiny, Lp(a), leptyny i insuliny czy markery stanu zapalnego. Z doświadczeń naszego ośrodka wynika, że często istnieje wyraźna relacja pomiędzy rodzinną historią niedokrwiennej choroby serca a tymi rzadko w praktyce oznaczanymi czynnikami, które mają bezpośredni wpływ na dysfunkcję śródbłonna. Dodatkowym czynnikiem ryzyka może być także przedłużona lipemia pokarmowa, którą można wykryć wyłącznie w trakcie testu obciążenia tłuszczem (9, 10).

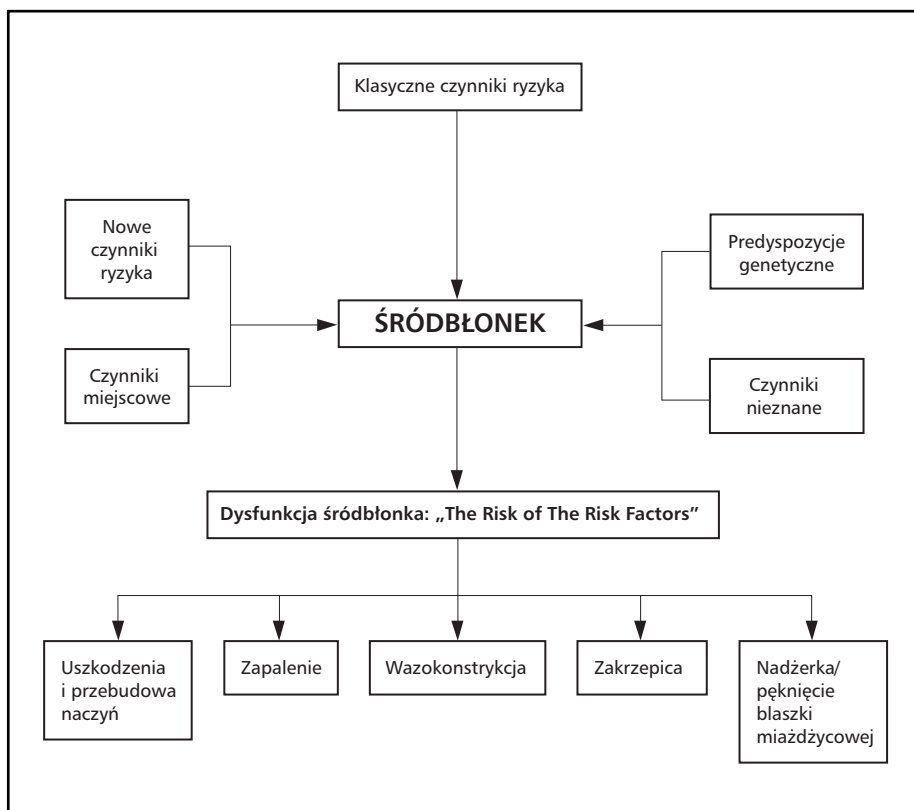
Jednakże zdarza się, że nie jesteśmy w stanie rozpoznać konkretnego czynnika zagrożenia, dlatego też ostatecznym elementem diagnostycznym powinien być pomiar grubości ściany tętnicy szyjnej, który jest najlepszym wskaźnikiem dysfunkcji śródbłonna. W ocenie wielu ośrodków już wkrótce taka metoda, przy zwiększonej czułości, może także służyć do kontrolowania postępów w leczeniu (11).

Rozpatrując wszystkie aspekty etiopatogenezy chorób układu krążenia trzeba szczególnie podkreślić, że u ich podstawy leży przede wszystkim dysfunkcja śródbłonna, związana głównie z upośledzoną produkcją tlenu azotu. Jest to bowiem wypadkowa interakcji zarówno znanych i jeszcze niepoznanych czynni-

ków, destrukcyjnie wpływających na śródbłonek naczyń, z elementami, które mogą działać protekcyjnie.

Trudno jest więc nie zgodzić się z bardzo aktualną hipotezą Bonettiego i wsp., przedstawioną w roku 2003, że dysfunkcja śródbłonka to „The Risk of The Risk Factors”, a więc element o podstawowym znaczeniu dla przyszłego rozwoju zmian naczyniowych, prowadzących do powstawania płytki miażdżycowej (12). Za takim podejściem do zagadnienia przemawiają badania kliniczne, z których wynika, że częstość występowania klasycznych czynników ryzyka, takich jak hiperlipidemia, nadciśnienie i palenie, nie jest elementem różnicującym pacjentów wg stopnia uszkodzenia śródbłonka. Do tego potrzeba znacznie więcej danych, które zostały schematycznie przedstawione za Bonettim w rycinie 2.

Gdyby umieścić w poszczególnych elementach tej skomplikowanej układanki wszystkie informacje z dotychczasowych badań, to staje się widoczne, że ciągle brakuje nam co najmniej kilku elementów, które mają konkretny wpływ na progresję zmian miażdżycowych. Potwierdzają to obserwacje kliniczne, z których wy-



Ryc. 2 Centralna Rola dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w patogenezie chorób układu krążenia (wg Bonetti).

nika, że mimo obniżenia poziomu LDL przez statyny i ich dodatkowego tzw. plejotropowego oddziaływania na śródbłonek naczyniowy, przeważająca część pacjentów, tj. 60%, w dalszym ciągu narażona jest na występowanie ostrych incydentów wieńcowych. Sugestia, że jeszcze w zbyt małym stopniu obniżamy poziom LDL (a może by poniżej 50 mg/dl?) nie wytrzymuje krytyki, której podstawą jest patofizjologia ściany naczynia. Bowiem trudno sobie wyobrazić, aby niski poziom cholesterolu mógł oddziaływać bezpośrednio lub nawet pośrednio na regulację tak wielu czynników wpływających na homeostazę śródbłonek naczyniowego. Jak wynika z przeglądu przygotowanego przez Gimbrone (tab. 1), równowaga patofizjologiczna śródbłonek jest utrzymywana dzięki przeciwstawnym ukła-

Czynniki przeciwzakrzepowe	Czynniki prozakrzepowe
Prostacyklina	Czynnik aktywujący płytki krwi
Trombomodulina	Czynnik tkankowy
Proteoglikany heparynowe	Czynnik von Willebranda
Tkankowy aktywator plazminogenu	Inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu
Urokinaza	Inne czynniki krzepnięcia
Czynniki wazorelaksacyjne	Czynniki wazokonstrykcyjne
Prostacyklina	Endotelina-1
Tlenek azotu (EDRF)	Angiotensyna II
Inne czynniki, pochodne EDRF	PDGF
Inhibitory wzrostu	Stymulatory wzrostu
TGF- β	bFGF
Siarczan heparanu GAG	VEGF
Trombospondyna	IGF
Tlenek azotu (EDRF)	PDGF
Czynniki przeciwzapalne	Czynniki prozapalne
Tlenek azotu (EDRF)	Cytokiny (IL-1 β , IL-1 α , M-CSF, GM-CSF)
Prostacyklina	Chemokiny (IL-8, MCP-1)
Enzymy antyoksydacyjne (SOD)	ELAM:
Czynniki regulujące układ dopełniacza	(E, P-selektyny, ICAM-1, VCAM-1, ligandy L-selektyny)
Kininaza II	

Tab. 1 Równowaga patofizjologiczna śródbłonek (wg Gimbrone).

EDRF – czynnik relaksujący pochodzenia śródbłonkowego; PDGF – czynnik wzrostowy pochodzenia płytkowego; TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β ; GAG – glikozaminoglikany; bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; VEGF – naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonek; IGF – insulinopochodny czynnik wzrostu; IL – interleukina; M-CSF – czynnik pobudzający kolonie makrofagów; GM-CSF – czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów; MCP-1 – czynnik chemotaktyczny monocytów; ELAM – cząstka adhezyjna komórek śródbłonek i leukocytów; SOD – dysmutaza ponadtlenkowa; ICAM-1 – międzykomórkowa cząstka adhezyjna 1; VCAM-1 – cząstka adhezyjna komórek naczyniowych.

dom, które nie zawsze działają na zasadzie prostego sprzężenia zwrotnego (13). Jak to często zdarza się w przyrodzie, mamy do czynienia z nakładaniem się kilku czynników, których wypadkową jest uruchomienie mechanizmu transkrypcji cech powodujących przebudowę śródbłonna czy też jego uszkodzenie.

Wiadomo jest od dawna, że stres oksydacyjny jest podstawowym elementem indukującym zmiany w śródbłonku naczyniowym. Wpływa przez to na modyfikację frakcji LDL, której utlenione fosfolipidy mają bezpośredni wpływ na czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Na ogół umyka szerszej uwadze fakt, że nie tylko wirusy i bakterie mogą nasilać procesy generowania, przez komórki ściany naczyń, wolnych rodników tlenowych i ich pochodnych. Dysponujemy dzisiaj dowodami, że zarówno leptyna jak i angiotensyna II, w stężeniach przekraczających próg fizjologiczny, są w stanie zwiększać aktywność oksydazy NADPH, szczególnie w układzie monocytów-makrofagów. Jeśli więc hiperleptynemię towarzyszy zwiększony poziom angiotensyny II, to układ ten, nawet bez udziału innych zmian, np. w poziomie lipidów, może prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego, objawiającego się wzrostem stężenia CRP (14). Powyższe zagadnienie staje się ostatnio niezwykle ważnym problemem w kardiologii zapobiegawczej, bowiem narastająca, szczególnie u dzieci i młodzieży, fala otyłości, w sposób bezpośredni rzutuje na częstość występowania podwyższonych poziomów leptyny. Ostatnie badania Shingala u nastolatków w wieku 13–16 lat wykazały, że większe stężenia leptyny wiązały się z upośledzoną rozszerzalnością tętnic. Warto podkreślić, że ten związek nie był zależny od masy tkanki tłuszczowej, ciśnienia tętniczego i insuliny na czczo lub cholesterolu LDL (15).

Nadmiar leptyny w krążeniu może powodować także i inne uboczne efekty naczyniowe, takie jak zwiększanie produkcji endoteliny-1 oraz pobudzanie procesu angiogenezy (16). Dodatkowym niekorzystnym elementem promiażdżycowego działania leptyny jest wzrost odkładania się wapnia w komórkach ściany naczyń, na skutek różnicowania się osteoblastów pod wpływem tego hormonu (17). Wykazano również obecność receptorów leptyny na płytkach krwi oraz fakt, że podlegają one agregacji poprzez mechanizm leptynozależny (18). Nie ulega wątpliwości, że osoby z nadwagą i otyłe znacznie częściej narażone są na wystąpienie nadciśnienia tętniczego, co może być związane z hiperleptynemią. Jest więc bardzo prawdopodobne, że leptyna indukuje proces powstawania nadciśnienia w wyniku wpływu na neuropeptyd Y (19).

Innym białkiem, które potencjalnie może mieć wpływ na procesy metaboliczne towarzyszące procesowi aterogenezy, jest adiponektyna. Jest ona produkowana przez tkankę tłuszczową i strukturalnie jest podobna do kolagenu i TNF α (20). W przeciwieństwie do leptyny poziom adiponektyny w krążeniu jest obniżony u osób otyłych, a także u tych z udokumentowaną niedokrwioną chorobą serca. Potwierdzono już, że niskiemu poziomowi adiponektyny towarzyszy z reguły tkankowa oporność na insulinę oraz zaburzenia lipidowe: wzrost triglicery-

dów i niższe poziomy HDL (21). Wpływać na to może podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych w krążeniu, towarzyszący niedoborom adiponektyny, która prawdopodobnie odpowiada przede wszystkim za redukcję produkcji glukozy w hepatocytach. Mechanizm regulacji poziomu adiponektyny nie jest jeszcze dobrze poznany, ale wydaje się być regulowany przez czynnik transkrypcyjny PPAR γ . Wskazują na to doświadczenia z lekami będącymi agonistami PPAR γ (glitazony), które obniżając oporność tkankową na insulinę jednocześnie podwyższają poziom adiponektyny. Moim zdaniem trudno jest dzisiaj przewidzieć, jakie znaczenie dla profilaktyki kardiologicznej będzie miało oznaczenie leptyny i adiponektyny, jednakże mogą one stanowić sygnał do wdrożenia wczesnych metod zapobiegania nadwadze i otyłości w wybranych grupach ryzyka.

Istotnym problemem z punktu widzenia kardiologii zapobiegawczej jest duża częstość występowania hiperhomocysteinemii w grupach wysokiego ryzyka, a także w populacji ogólnej. Dane kliniczne, które zostały zgromadzone na przestrzeni ostatnich 10 lat jednoznacznie wskazują, że stężenie homocysteiny (HCY) w osoczu powyżej 12 $\mu\text{mol/L}$ w sposób znaczący pogarsza rokowania pacjentów z chorobami układu krążenia. Dyskusyjnym pozostaje natomiast fakt, czy ten aminokwas może w sposób niezależny od innych czynników ryzyka indukować zmiany naczyniowe prowadzące do tworzenia płytki miażdżycowej (23). Dlatego też przed zakończeniem badań interwencyjnych z udziałem kwasu foliowego i witamin B₆ i B₁₂, które ostatecznie wykażą, na ile obniżenie poziomu HCY wpłynie na śmiertelność z powodu chorób układu krążenia, musimy się posiłkować danymi z badań eksperymentalnych. Wykazują one m.in., że homocysteina ma zdolność indukowania stresu oksydacyjnego na poziomie śródbłonna naczyniowego, głównie poprzez proces autooksydacji, a także obniżania aktywności enzymów antyoksydacyjnych (24).

HCY wpływa również na zmniejszenie produkcji tlenu azotu w śródbłonku, w wyniku tworzenia się S-nitrohomocysteiny, jak też pośrednio, poprzez wpływ na zwiększenie generowania oksydowanych LDL, które hamują aktywność syntazy NO. Ostatnio wskazuje się, że tiolakton homocysteiny, powstający lokalnie w komórkach śródbłonna, może modyfikować działania przeciwmiażdżycowe frakcji HDL, pozbawiając ją aktywności enzymu paraoksonazy (25). Ten enzym, będący integralną częścią składową HDL, ma bowiem za zadanie usuwanie lipidowych nadtlenuków powstających w wyniku procesów utleniania LDL. Nie można również zapominać o negatywnym wpływie HCY na układ hemostazy poprzez antytrombinę III i zmniejszenie poziomu białka C.

Kolejnym poważnym problemem wydają się być interakcje homocysteiny z innymi czynnikami ryzyka. Np. HCY uwalnia apolipoproteinę „a” z Lp(a), co przyspiesza wiązanie się tego „fałszywego plazminogenu” z niespecyficznymi receptorami na powierzchni śródbłonna, zwiększając jego aktywność prozakrzepową. Trzeba tu dodać, że często u osób, które przeżyły niedokrwienny udar mózgu,

stwierdza się zarówno podwyższone poziomy Lp(a) jak i homocysteiny (7). W takim przypadku znacznie łatwiej jest obniżyć poziom HCY niż Lp(a), której stężenie w osoczu jest regulowane głównie na poziomie genetycznym.

Coraz częściej ukazują się także doniesienia o wysokich poziomach homocysteiny u osób z nadciśnieniem tętniczym. Mechanizm tej zależności nie jest jasny, jednak można przypuszczać, że nadciśnienie, uszkadzając nerki, wpływa pośrednio na metabolizm nerkowy tego aminokwasu.

Ostatnie badania Stuehlinger'a wskazują na istotny wpływ podwyższonych poziomów homocysteiny na stężenie metylowanej argininy (ADMA), która redukuje syntezę naczyniową tlenku azotu. Wykazano wysoce znamiennej korelację pomiędzy stężeniami HCY i ADMA u 70 osób ze zmianami naczyniowymi, wśród których przeważały osoby z nadciśnieniem (26).

Kolejnym elementem łączącym HCY z nadciśnieniem są leki hipotensyjne. Uwagę zwraca się tu na diuretyki, które mogą podnosić poziom HCY nawet o 30%, głównie poprzez obniżenie stężenia kwasu foliowego w osoczu, średnio o 25%. Nie stwierdzono natomiast takich zależności dla inhibitorów ACE (27).

Wyniki tych badań wskazują, że w nadciśnieniu tętniczym leczonym diuretykami trzeba rozważyć wzbogacenie diety w kwas foliowy, a w przypadkach, gdy mamy podwyższony poziom kreatyniny, wykonanie oznaczenia homocysteiny.

W styczniu 2003 roku ukazały się pierwsze oficjalne zalecenia dotyczące wykrywania i leczenia hiperhomocysteinemii, ogłoszone przez International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease w porozumieniu z International Atherosclerosis Society. Wynika z nich, że badaniu poziomu HCY powinny poddać się osoby z niedokrwienną chorobą serca oraz członkowie rodzin obciążonych historią przedwczesnej miażdżycy. Także osoby z niewydolnością nerek i przewlekli palacze powinni kontrolować HCY. W przypadku stwierdzenia HCY powyżej 12 $\mu\text{mol/L}$, należy podjąć działania w celu zmiany diety na bogatą w foliany, a jeśli to nie wystarcza, trzeba podać suplementację w tabletkach, tj. 400 μg kwasu foliowego dziennie. Przy braku widocznego obniżania się poziomu HCY należy zastosować jednocześnie 1000 μg kwasu foliowego, 25 mg witaminy B₆ i 0,5 mg witaminy B₁₂ codziennie (22).

Powyższe zalecenia mają również na celu potencjalną ochronę pacjentów zagrożonych tzw. „nagłą śmiercią sercową”, której bezpośrednią przyczyną może być destabilizacja płytki miażdżycowej na skutek działania HCY. Takie przypadki zostały opisane ostatnio i dotyczyły głównie pacjentów z cukrzycą typu 2, której towarzyszyła hiperhomocysteinemia (28). W tym miejscu należy nadmienić, że powszechnie obecnie stosowana w leczeniu cukrzycy natformina ma zdolność do podwyższania HCY nawet o 20%. Stąd wyłania się potrzeba podawania zapobiegawczo kwasu foliowego diabetykom, niezależnie od kontrolowania ich diety. To samo dotyczy osób z mutacją w obrębie genu MTHFR, które w wyniku diety bogatej w metioninę a ubogiej w kwas foliowy mogą mieć podwyższony poziom

HCY, szczególnie podczas lipemii pokarmowej. Niestety, te specyficzne uwarunkowania są rzadko brane pod uwagę w ocenie ryzyka niedokrwiennej choroby serca, szczególnie u osób bez widocznych objawów zagrożenia miażdżycą.

Często jednak, posiadając nawet niezbędną wiedzę na temat czynników pogarszających funkcję śródbłonna, lekarz pierwszego kontaktu, a nawet kardiolog-klinicysta muszą się liczyć z ograniczeniami finansowymi w zakresie diagnostyki biochemicznej czy też ultrasonograficznej. Wtedy należy rozważyć możliwość dostosowania ogólnodostępnych metod do różnicowania osób o szczególnym zagrożeniu. I tak wiadomo już, że podwyższony poziom kreatyniny może być wskaźnikiem występowania hiperhomocysteinemii, co potwierdzono w wielu badaniach u osób z chorobami nerek (29). Z kolei na dysfunkcję śródbłonna może wskazywać podwyższone stężenie kwasu moczowego, które wydaje się być markerem niskiej produkcji tlenu azotu. Wynika to z obserwacji Maxwella i wsp., którzy wykazali silną korelację pomiędzy poziomem kwasu moczowego a nieprawidłowym rozkurczem naczyń zależnym od przepływu (30). Stwierdzili oni również, że wzbogacenie diety badanych osób w L-argininę, tj. prekursora NO, przez 2 tygodnie, skutkuje zarówno spadkiem stężenia kwasu moczowego w osoczu jak i wzrostem zdolności naczyń do rozkurczu. Wskazuje to na potencjalną przydatność oznaczania kwasu moczowego również jako prostego testu oceniającego stopień efektywności leczenia dysfunkcji śródbłonna. Dalsze badania w tym kierunku, także ze statynami, powinny dać nam pełniejszą odpowiedź, czy na podstawie takiego testu będzie można różnicować pacjentów na tych, którzy lepiej lub gorzej odpowiadają na procedury lecznicze. Obecnie bowiem, podając pacjentowi np. statynę, nie mamy wcale pewności czy poprawia ona funkcję jego śródbłonna.

Powyższe stwierdzenie wynika z dużych badań klinicznych ze statynami, w których, w warunkach w pełni kontrolowanych, udaje się w najlepszym przypadku ograniczyć śmiertelność z powodu niedokrwiennej choroby serca o około 40%. Można w tym miejscu zadać pytanie, czy każda znacząca poprawa funkcji śródbłonna jest równoważna z zahamowaniem progresji miażdżycy i zabezpieczeniem pacjenta przed ostrymi incydentami wieńcowymi. Podobne pytanie dotyczy także powszechnie lansowanego obecnie w kardiologii testu oceniającego poziom w osoczu białka ostrej fazy, tj. CRP

Niestety nie mamy do dzisiaj pewności, czy obniżenie poziomu CRP przez statyny lub fibraty warunkuje jednocześnie obniżenie realnego ryzyka zawału i/lub udaru mózgu. Kontrowersyjna pozostaje także sama wartość predykcyjna testu CRP. Jego główny propagator, dr Ridker, oparł się bowiem tylko na badaniach prospektywnych u kobiet (31). Natomiast badania ultrasonograficzne Wang'a, przeprowadzone zarówno u kobiet jak i mężczyzn z populacji Framingham, nie potwierdziły faktu, że ze wzrostem CRP narasta progresja zmian naczyniowych w populacji męskiej (32).

Kolejna kontrowersja dotyczy użyteczności badania wpływu polimorfizmów genetycznych na ryzyko chorób naczyniowych. Mimo dokonania wielkiego postępu w tej dziedzinie i uzyskania możliwości oznaczania jednocześnie nawet kilkudziesięciu polimorfizmów przy pomocy techniki biochipów, ich wartość diagnostyczna pozostaje wątpliwa. Jest to wynikiem powszechnie znanej już interakcji pomiędzy genami-kandydatami, powiększającymi ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a czynnikami środowiskowymi. Na przykład częstość występowania mutacji genu MTHFR jest największa we Włoszech, jednak ze względu na dietę bogatą w foliany występowanie hiperhomocysteinemii jest tam niskie, jak i śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca. Natomiast w krajach Europy Północnej sytuacja może być odmienna, i stąd pojawiające się różne wyniki, nawet w obrębie tych samych populacji. Wiadomo jest także, że palenie tytoniu wzmacnia ekspresję wielu genów, w tym ujawnia niekorzystne polimorfizmy, np. w obrębie inhibitora aktywatora plazminogenu, co rzutuje bezpośrednio na układ hemostazy. Także rodzaj spożywanego w nadmiarze tłuszczu może ekspozycjonować polimorfizm, np. genu apoA-1, który wpływa na poziom frakcji HDL. Z badań Ordovas'a wynika, że obserwowany u niektórych ludzi spadek poziomu HDL pod wpływem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jest skutkiem występowania specyficznego polimorfizmu w genie apoA-1 (33).

Mając na uwadze powyższe uwarunkowania należy być bardzo ostrożnym w predykcyjnej ocenie przyszłego ryzyka niedokrwiennej choroby serca na podstawie występowania jednego lub nawet kilku polimorfizmów genetycznych, bez szerszej oceny uwarunkowań żywieniowych, aktywności fizycznej i innych elementów warunkujących życie danej populacji, np. stopnia wykształcenia.

Rozpatrując aktualne problemy kardiologii zapobiegawczej nie możemy zapominać, że rozwój współczesnej nauki otwiera przed nami nowe horyzonty, co wcale nie zmniejsza wagi klasycznych metod profilaktyki. Doskonałym przykładem są tutaj opublikowane w tym roku badania nad komórkami macierzystymi śródbłonna i ich zdolnością do odtworzenia prawidłowego działania ściany naczynia (34). Okazuje się, że w krążeniu każdego człowieka znajdują się komórki prekursorowe śródbłonna, jednak ich ilość i jakość zależy od klasycznych czynników ryzyka, określonych współczynnikiem Framingham tj. wieku, cholesterolu, BMI, nadciśnienia, cukrzycy, itp. Autorzy tej obserwacji wstępnie zastanawiają się, czy w przyszłości ilość komórek progenitorowych śródbłonna w leczeniu nie stanie się najlepszym markerem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Jednocześnie wskazują, że komórki macierzyste ludzi obciążonych chorobą naczyniową są z reguły niepełnowartościowe z punktu widzenia ich funkcji, w porównaniu do komórek kontrolnych, izolowanych od osób zdrowych w tym samym wieku.

Powstaje więc uzasadnione pytanie, czy mają sens próby odtwarzania śródbłonna, czy też mięśnia sercowego uszkodzonego podczas zawału, przy użyciu autogennych komórek pacjenta. Szczególnie wtedy, gdy pozostaje on w dalszym

ciągu pod wpływem niezmiennych czynników ryzyka. Pojedyncze, jak dotąd, próby z komórkami macierzystymi nie dają możliwości oceny skuteczności takich działań.

W sferze eksperymentalnej pozostają także działania nad stworzeniem szczepionki przeciwko miażdżycy. Jednakże ze wstępnych badań na myszach z genetycznie uwarunkowaną miażdżycą, tj. bez receptorów LDL, wynika, że wczesne pobudzenie ich wrodzonych mechanizmów odpornościowych przy pomocy białka szoku cieplnego 65 zmniejsza wybitnie rozmiary zmian naczyniowych o charakterze nacieczeń lipidowych (35). Skądinąd wiemy już dzisiaj, że białko szoku cieplnego 65 jest obecne w ludzkich naczyniach zmienionych miażdżycowo, oraz że to białko ma zdolność aktywacji odpowiedzi immunologicznej ustroju poprzez specyficzny receptor (Toll-like receptor 4/CD 14 complex) (36).

Niezależnie od dalszych losów tego oryginalnego pomysłu musimy pamiętać, że na dzisiaj podstawą działań kardiologii zapobiegawczej pozostają proste metody, których stosowanie należy wdrażać praktycznie od chwili narodzenia nowego człowieka. Nie możemy bowiem skazywać większości populacji na życie uzależnione od leków, które, mimo swojej skuteczności, mają zawsze „drugą twarz”, tj. działanie uboczne, problemy z odstawieniem oraz duży koszt. Naszym wspólnym celem musi być poprawa świadomości prozdrowotnej młodego pokolenia – i to jest obecnie główne zadanie nowej dziedziny kardiologii – tj. kardiologii zapobiegawczej

Piśmiennictwo:

1. American Heart Association 2002 Heart and Stroke Statistical Update Dallas TX. AHA. 2. E.J. Benjamin, S.C. Smith et al.: Task Force #1 - Magnitude of the Prevention Problem: Opportunities and Challenges. *JACC* 2002; 40:4: 579-651. 3. Bostom A.G., Jacques P.F. Liougaudas G. Et al.: Total homocysteine lowering treatment among coronary artery disease patients in the era of folic acid-fortified cereal grain flour. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 488-491. 4. M.N. Hill, B.S. Sutton: Barriers to hypertension care and control. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 445-450
5. S.P. David, D.A. Greer: Social marketing: application to medical education. *Ann Intern Med* 2001; 134: 125-127. 6. Torbus-Lisiecka B., Bukowska H., Jastrzębska M., Honczarenko K., Naruszewicz M.: Lp(a), homocysteine and hemostatic risk factors in children with a family history of early ischaemic cerebral stroke. *Atherosclerosis XII, Excerpta Medica*, 2000, 215. 7. M. Jastrzębska, B. Torbus-Lisiecka, K. Honczarenko, A. Foltyska, K. Chęstowski, M. Naruszewicz: Von Willebrand factor, fibrinogen and other risk factors of thrombosis in patients with a history of cerebrovascular ischemic stroke and their children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 132-140. 8. C.L. Williams, L.L. Hayman, S.R. Daniels et al.: Cardiovascular health in childhood: a statement for healthcare professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-160. 9. K. Przybycień, Z. Kornacewicz-Jach, B. Torbus-Lisiecka, M. Naruszewicz: Is abnormal postprandial lipemia a familial risk factor for coronary artery disease in individuals with normal fasting concentrations of triglycerides and cholesterol? *Coronary Artery Disease* 2000; 11: 337-381
10. J. Bjorkegren, A. Silveira, S. Boquist et al.: Postprandial Enrichment of Remnant Lipoproteins With ApoC-1 in Healthy Normolipidemic Men With Early Asymptomatic Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1470-1474. 11. J. Al Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano, et al: A long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948-954. 12. P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman: Endothelial Dysfunction. A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol. 2003; 23: 168-175. **13.** M.A. Gimbrone Jr, J.N. Topper, T. Nagel et al.: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 902: 230-239. **14.** L.M. Allyn, W.I. Sivitz: Uncoupling Metabolism and Coupling Leptin to Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:881-883

15. A. Singhal, I.S. Farooqi, T.J. Cole et al.: The influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002; 106: 1919-1924. **16.** P. Quehenberger, M. Exner, R. Sunder-Plassmann et al.: Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2002; 90:7. 11-718. **17.** F. Parhami, Y. Tintut, A. Ballard et al.: Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. *Circ Res.* 2001; 88:954-960. **18.** S. Konstantinides, K. Schafer, S. Koschnick et al.: Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest.* 2001; 08; 1533-1540. **19.** E.W. Shek, M.W. Brands, J.E. Hall: Chronic leptin infusion increases arterial pressure. *Hypertension.* 1998; 31: 409-414

20. T. Yamauchi, J. K, H. Waki et al.: The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946. **21.** C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka et al.: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935. **22.** Pocket Guide to Prevention of Coronary Heart Disease. Wyd. Borm Bruckmeier Verlag GmbH 82031 Grunwald Germany 2003. **23.** G.N. Welch, J. Loscalzo: Homocysteine and atherothrombosis. *Med N Engl J* 1998, 338: 1042-9. **24.** M. Naruszewicz, M. Klinke, Bukowska H. et al.: Elevated homocyst(e)ine increase ability of human aortic cells to oxidise LDL. *Atherosclerosis* 1997; 134: 13-14

25. Ferretti G., Bacchetti T., Marotti E., Curatola G.: Effect of homocysteinylated on human high-density lipoproteins: a correlation with paraoxonase activity. *Metabolism* 2003, 52(2) 146-51. **26.** Stuehlinger M.: Homocysteine impairs the NOS pathway - role of ADMA. 3th Conference on Hyperhomocysteinemia Saarland University, Saarbrücken, 11-12 April 2003, Abstracts 22. **27.** Westphal S., et al.: Antihypertensive treatment and homocysteine concentration. *Homocysteine Metabolism*, 3 th International Conference 1-5 July 2001, Abstract 176. **28.** Allen P., Foncsea V., Kolodgie F., Zieske A., Fink L., Virmani R.: Increased serum homocysteine and sudden death resulting from coronary atherosclerosis with fibrous plaques. *Arterioscler Thromb.Vasc.Biol.* 2002, 22, 1936-41. **29.** M. Naruszewicz, M. Klinke, K. Dziewanowski et al.: Homocysteine, fibrinogen and lipoprotein(a) levels are simultaneously reduced in patients with chronic renal failure treated with folic acid, pyridoxine and cyanocobalamin. *Metabolism* 2001; 22: 488-4491

30. J.A. Maxwell, K.A. Bruinsma: Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *JACC* 2001, 38; 7: 1850-1858. **31.** Ridker P.M., Hennekens CH., Buring J.E., et al.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N.Engl.J.Med.* 2000, 342:836-43. **32.** T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy, E.J. Benjamin et al.: C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2002; 106: 1189-1191. **33.** J.M. Ordovas, D. Corella, L.A. Cupples et al.: Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 38-46. **34.** J.M. Hill, G. Zalos, J.P.J. Halcox et al.: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593-600

35. R. Maron, G. Sukhova, A.M. Faria et al.: Mucosal administration of heat shock protein-65 decreases atherosclerosis, and inflammation in aortic arch of low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 1708-1715. **36.** Q. Xu: Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1547-1559

Metody oceniające dysfunkcję śródbłónka a decyzje kliniczne

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Klinika Kardiologii

Do olbrzymiego postępu w rozumieniu procesu miażdżycy, która jest najczęstszą przyczyną śmierci w Europie i Północnej Ameryce, przyczyniły się głównie nauki podstawowe. Zadaniem tego rozdziału jest przegląd metod, które znalazły już swoje zastosowanie w badaniach klinicznych. Niektóre z nich, jak koronarografia – powszechne; inne są dopiero na etapie eksperymentu klinicznego. Stąd próba odpowiedzi na pytania:

- W jaki sposób obecne techniki przyczyniają się do wczesnej diagnostyki, rokowania i leczenia?
- Czy na podstawie oceny tętnic obwodowych można wnioskować o stanie tętnic wieńcowych?
- Czy poprawa czynności naczynioruchowej śródbłónka pod wpływem określonego postępowania pozwala na przewidywanie wyników leczenia?
- Jaka jest rola biomarkerów ogólnoustrojowych w przewidywaniu wystąpienia chorób naczyń i ryzyka incydentów naczyniowych w różnych sytuacjach klinicznych?

Techniki obrazowe

Głównymi cechami histologicznymi, które decydują o pęknięciu blaszki miażdżycowej, jest grubość otoczki włóknistej, wielkość i skład rdzenia lipidowego i zapalenie w obrębie lub w sąsiedztwie otoczki włóknistej.

Im cieńsza „czapa włóknista”, tym większa możliwość pęknięcia blaszki; blaszki z „czapą włóknistą” o grubości $\leq 30 \mu\text{m}$ są szczególnie podatne na pęknięcie. W starych blaszkach granica między czapą a rdzeniem jest zatarta (te są odporne na pęknięcie), w młodszych jest ona wyraźnie oddzielona od „miękkiego rdzenia lipidowego”, na który składają się zbiorniki lipidów, komórek jednojądrzastych, mas martwiczych i mikrokrwotoków. Zadaniem technik obrazowych jest pokazanie blaszki miażdżycowej. Stąd idealna metoda obrazowa powinna identyfikować wymienione elementy blaszki, robić to w sposób nieinwazyjny, bezpieczny, powtarzalny i dla wszystkich naczyń. Taka idealna metoda pozwoliłaby na ocenę wartości rokowniczej każdego z trzech wskaźników pęknięcia

blaszki (cienka otoczka włóknista, duże rozmiary miękkiego rdzenia i zapalenie), czego nie udało się jeszcze dokonać w badaniu klinicznym.

Niestety, nie ma takiej idealnej metody. Do metod obrazowych należą: koronarografia i angiografia innych naczyń, ultrasonografia wewnątrzwieńcowa z wykorzystaniem metody Dopplera, ultrasonografia nieinwazyjna służąca do badania dużych naczyń, metoda rezonansu magnetycznego, angioscopia, optyczna koherentna tomografia, elastografia IVUS, termometria, spektroskopia romanowska, metody scyntygraficzne, EB tomografia komputerowa (1, 2, 3).

Oczywiście najczęściej stosowaną metodą jest koronarografia i angiografia naczyń. Jest metodą retrospektywną, ocena stopnia zwężenia światła jest zastępczym sposobem rozpoznawania miażdżycy, która sama w sobie jest chorobą ściany, ma niewielką wartość prognostyczną w ocenie wystąpienia nagłego zamknięcia tętnicy. Jest metodą inwazyjną, a więc istnieją duże ograniczenia co do częstości jej powtarzania. Praktycznie niemożliwe jest uwidocznienie wszystkich naczyń. Na pewno nie może służyć do wczesnego rozpoznania miażdżycy naczyń, chyba że w połączeniu z testami czynnościowymi (patrz: metody czynnościowe).

Dotychczasowe badania kliniczne oparte o ilościową koronarografię oceniające prospektywnie wpływ różnych czynników na stan naczyń wieńcowych typu progresja – regresja miażdżycy pośrednio wykazały, że niewielkie zmiany światła naczynia (rzędu 1/10–1/100 mm średnicy naczynia) powodują znamienne poprawę kliniczną, wyrażoną zmniejszeniem epizodów sercowo-naczyniowych od około 30% do nawet 50%, i to w stosunkowo krótkich (3–5-letnich) okresach obserwacji (poprawa funkcji śródbłonna?). Do najczęściej cytowanych w tej grupie badań należą: NHLBI II Coronary Intervention Study (n=116), CLAS (n=162), SCRIP (n=246), FATS (n=120), PREVENT (n=678), POSCH (n=838), STARS (n=74), CCAIT (n=299), MASS (n=272), PLAC I (n=408), REGRESS (n=653), CIS (n=205), LCAS (n=340), Post Coronary Artery Bypass Graft Trial (n=1350).

Stosunkowo rozpowszechniona jest również ultrasonografia wewnątrzwieńcowa (IVUS), metoda inwazyjna, która pozwala w zasadzie na wycinkowe zobaczenie pewnego odcinka tętnicy wieńcowej. IVUS pozwala na ocenę rozmiarów blaszki i średnicy naczynia; wskaźnik korelacji dla tych dwóch parametrów, w porównaniu do badania histopatologicznego, wynosi 0,9. Gorszą korelację uzyskano dla rozpoznania tą metodą materiału, z którego jest zbudowana blaszka; tutaj wskaźnik korelacji z badaniami histopatologicznymi wynosił 0,5 – 0,6. Nie pozwala na ocenę grubości „czopu włóknistego”, nie nadaje się do małych naczyń (<1,3 mm średnicy) i dużych (>5 mm średnicy) naczyń, daje tzw. efekt cienia akustycznego, jest droga, przedłuża badanie pacjenta, jest nieużyteczna w badaniach epidemiologicznych, natomiast jest dobra dla oceny leczenia w małych grupach (4, 5).

Ultrasonografia tętnic, a zwłaszcza tętnicy szyjnej, jest metodą stosunkowo często wykorzystywaną obecnie do oceny zaawansowania miażdżycy ze względu na ogólną dostępność i nieinwazyjność. Dodatkowym atutem jest przede wszystkim fakt coraz częstszych doniesień o korelacji występowania zmian miażdżycowych uwidacznianych badaniem tętnic szyjnych a miażdżycą tętnic wieńcowych.

Szereg badań wskazuje na to, że wzrost grubości kompleksu błona środkowa – błona wewnętrzna w tętnicy szyjnej wspólnej i rozwidleniu tętnicy szyjnej wewnętrznej jest silnym czynnikiem ryzyka występowania w przyszłości zawału serca. Potwierdzono ten fakt ostatnio w perspektywnym badaniu epidemiologicznym 7983 mężczyzn i kobiet z Holandii – The Rotterdam Study (6). W badaniu tym stwierdzono powyższą korelację dla pierwszych 194 zawałów serca, które wystąpiły w badanej populacji. Podobną zależność wykazano w badaniach własnych. U wszystkich chorych z trójnaczyniową chorobą wieńcową stwierdzono znamienne wzrost grubości kompleksu błona środkowa – błona wewnętrzna tętnic: szyjnej wewnętrznej i wspólnej (7).

Stwierdzono to w obu badaniach nawet po skorygowaniu wyników pomiarów wg wieku, płci i występujących czynników ryzyka. Ale najważniejszy jest fakt potwierdzenia za pomocą ultrasonografii dużych naczyń (aorty) zwiększenia grubości błony wewnętrznej i środkowej aorty już u dzieci obciążonych dużym ryzykiem miażdżycy. Badania autopsyjne u dzieci wykazują, że rozwój zmian miażdżycowych rozpoczyna się najpierw w błonie wewnętrznej aorty. U dzieci z hipercholesterolemią i cukrzycą, wykorzystując nieinwazyjne badanie ultrasonograficzne, stwierdza się zwiększoną grubość błony wewnętrznej i środkowej, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (8).

Metoda rezonansu magnetycznego jest teoretycznie najbardziej obiecującą nieinwazyjną metodą uwidaczniania blaszek miażdżycowych, ich podatności na pęknięcie i w dodatku obrazowania ich w całym ciele. Jednak rozdzielczość tej metody (aktualnie 400 μm) dla systemów dla całego ciała i 250–300 μm dla cewek będących wewnątrznaczyniowym cewnikiem, nie pozwala jeszcze na dokładne określenie wszystkich składników blaszki miażdżycowej. Obecne doświadczenia z uzyskaniem rozdzielczości poniżej 200 μm pozwalają przypuszczać, że jest tylko kwestią czasu praktyczne zastosowanie MRI w diagnostyce miażdżycy (9).

Angioskopia jest metodą inwazyjną, pozwoliła z dużą czułością uwidocznić miejscowo blaszkę miażdżycową, ale nie pozwala na ocenę różnych warstw ściany naczyniowej, grubości czapy włóknistej i zawartości rdzenia lipidowego.

Termometria pozwala na śledzenie miejscowych zmian temperatury z dokładnością $\leq 0,1^\circ\text{C}$, co może być wykorzystane w śledzeniu miejscowego procesu zapalnego. Stefanadis i wsp. wykorzystując tę metodę u 90 pacjentów z chorobą wieńcową, wykazali wyższą temperaturę w miejscach blaszek miażdżycowych z niestabilną chorobą wieńcową, w porównaniu ze zmianami ze stabilną chorobą wieńcową (31).

Inne metody obrazowe, wymienione wcześniej, acz obiecujące, nie wykroczyły poza laboratoria badawcze.

Uwidocznienie za pomocą metod obrazowych już istniejącej blaszki miażdżycowej potwierdza fakt zaawansowanego procesu chorobowego. Czy istnieją metody, które mogą nam pomóc we wcześniejszym śledzeniu procesu miażdżycowego, już na etapie oceny dysfunkcji śródbłonna? Dysfunkcja śródbłonna jest to stan, w którym zaburzona jest wazodylatacyjna czynność śródbłonna przy niezmięnionej czynności mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej. Liczbową miarą dysfunkcji śródbłonna jest zmniejszenie ilorazu: wazodilatacja zależna od śródbłonna /wazodilatacja niezależna od śródbłonna. W tym celu wykorzystywanych jest szereg testów czynnościowych (10, 11). Jednym z najpopularniejszych jest test z acetylocholiną, wykorzystywany głównie w celu oceny funkcji śródbłonna naczyń wieńcowych. Acetylocholina wpływa zarówno na funkcję śródbłonna poprzez stymulację produkcji NO, jak i na mięśniówkę gładką ściany naczynia przez powodowanie skurczu; w zdrowych naczyniach wpływ na śródbłonek jest większy, niż na pozostałe elementy naczynia, stąd iloraz jest dodatni. Przy uszkodzonym śródbłonnek zamiast rozkurczu może dochodzić do skurczu naczynia.

Trzeba sobie zdawać sprawę, że zwężenie tętnicy wieńcowej powoduje kompensacyjny rozkurcz w małych naczyniach w jej dorzeczu, co powoduje spadek rezerwy wieńcowej. Po podaniu leku rozkurczającego, np. acetylocholinę w zwężonym naczyniu jest ograniczenie wzrostu przepływu, odzwierciedlające ograniczenie rezerwy wieńcowej a nie dysfunkcję śródbłonna.

Do podobnego typu testu służy również serotonina i ADP. Mierzonym parametrem jest średnica naczynia, szacowana za pomocą ilościowej angiografii lub ultrasonografii. Na innej zasadzie wykorzystywane są testy przepływowe. Śródbłonek wydziela szereg substancji wpływających na czynność ściany naczyniowej. Do najważniejszych należy tlenek azotu (NO), który wydzielany jest pod wpływem różnych czynników regulacyjnych. Najważniejszym jest siła ścinająca (shear stress) – siła z jaką przepływająca lepka krew uciska na ścianę naczyniową – jest ona wprost proporcjonalna do przepływu. W naczyniach, w których jest stały przepływ, ilość wydzielonego NO jest stała. Do najczęściej stosowanych bodźców przepływowych należy infuzja dotętnicza substancji o działaniu rozkurczającym naczynie w mechanizmie niezależnym od śródbłonna naczyniowego (adenozyna, papaweryna), stymulacja serca szybkim rytmem i reaktywna hiperemia; pozwalają na zbadanie zmiany średnicy tętnic epikardialnych, ramieniowej i powierzchownej uda. Na skutek rozkurczu wysokooporowych naczyń mikrokrążenia, np. przez podanie papaweryny, poniżej miejsca pomiaru średnicy badanej tętnicy dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w naczyniach dorzecza, wzrostu siły ścinającej i wydzielania NO, co doprowadza do rozkurczu tętnicy doprowadzającej, mierzonego zmianą jej średnicy. Metoda ta wymaga jednoczesnego zbadania wielkości przepływu w badanym naczyniu. Do stosunkowo

często stosowanych należy test oceniający średnicę i przepływ w tętnicy ramieniowej. W tym celu zakłada się opaskę uciskową (mankiet aparatu do mierzenia ciśnienia) na przedramię. Jego ucisk powoduje niedokrwienie przedramienia i wzrost metabolitów, które powodują rozkurcz w obrębie mikrokrążenia w obwodowej części kończyny. Zwolnienie ucisku opaski powoduje zwiększony przepływ w całym dorzeczu tętnicy ramieniowej i wzrost jej średnicy.

Istnieje wiele doniesień, że u osób z uszkodzeniem śródbłonna tętnic wieńcowych równocześnie stwierdza się dysfunkcję śródbłonna naczyń obwodowych. Czy w związku z tym, na podstawie oceny stopnia dysfunkcji śródbłonna naczyń obwodowych, będzie można wnioskować o istnieniu i stopniu zagrożenia powikłaniami choroby wieńcowej (12)?

Jeszcze nieliczne i wykonane na niewielkich grupach pacjentów badania wskazują na uszkodzenie reaktywności naczyń wieńcowych, mierzone w testach czynnościowych zmianą pola światła naczynia i zmianą oporu wieńcowego, w zależności od zaawansowania miażdżycy. Zeiher A. i wsp. wykazali stopniowe, znamienne zmniejszenie zdolności rozkurczowej naczyń wieńcowych w trzech grupach chorych: z prawidłowymi angiograficznie naczyniami wieńcowymi, ale podwyższonym powyżej 180 mg/dl poziomem cholesterolu LDL, z chorobą wieńcową, ale prawidłowym proksymalnym segmentem tętnicy zstępującej przedniej (LAD) i 30% zwężeniem światła LAD w porównaniu z grupą kontrolną (13).

Już bardzo wczesne niekorzystne działanie czynników predysponujących do wczesnej miażdżycy, jak insulinooporność u pacjentów bez cukrzycy, bez nadciśnienia, bez zaburzeń lipidowych, powodowało dysfunkcję śródbłonna w grupie 36 chorych – Shinozaki K. i wsp. w badaniach japońskich (14).

Podobną zależność wykazano badając przepływ w tętnicy ramieniowej w IV grupach pacjentów Maxwella A. i wsp. Najlepszy przepływ stwierdzono w grupie pacjentów bez choroby wieńcowej i czynników ryzyka, stopniowo pogarszającą się w kolejności: chorzy z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, z chorobą wieńcową ale bez klinicznych epizodów sercowo-naczyniowych, a najbardziej upośledzony przepływ w grupie chorych po zawale serca lub udarze mózgu (15).

Innym parametrem oceniającym stan tętnic – ich sztywność – jest prędkość fali tętna, którą można oceniać nieinwazyjnie. Zwiększona sztywność centralnych tętnic zwiększa się wraz z liczbą zmienionych naczyń wieńcowych, co wykazano w badaniach japońskich. Wykazano ścisłą zależność między wszystkimi standardowymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a sztywnością tętnic. W badaniu obejmującym 710 chorych udowodniono, że 10-letnie ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych można było przewidywać na podstawie stopnia sztywności tętnic, ocenianego za pomocą pomiarów prędkości fali tętna (16, 17, 18, 19).

Jeszcze innym parametrem, oceniającym sztywność tętnic, jest ciśnienie tętna. W badaniach Vaccarino V. i wsp. wykazano, że zwiększone ciśnienie tętna

jest silnym niezależnym czynnikiem prognozującym wystąpienie epizodów sercowo-naczyniowych u osób w starszym wieku. Po uwzględnieniu czynników demograficznych, chorób współistniejących oraz czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca stwierdzono, że zwiększenie ciśnienia tętna o 10 mmHg związane było z 12% wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, 14% wzrostem ryzyka niewydolności serca i 6% wzrostem umieralności ogólnej (20).

Badania czynnościowe tętnic wymagają standaryzacji metod, potwierdzenia w liczniejszych grupach badanych zależności, że testy nieinwazyjne pozwalają na wnioskowanie co do stanu naczyń wieńcowych, a może w przyszłości i mózgowych, a tym samym na podejmowanie indywidualnych decyzji dotyczących sposobów leczenia. W chwili obecnej wydaje się, że mogłyby, zwłaszcza nieinwazyjne, zostać wykorzystane dla celów oceny skuteczności wczesnej prewencji zarówno poprzez zmiany stylu życia, jak i zastosowanie postępowania farmakologicznego.

Proces zapalny towarzyszy miażdżycy i jej powikłaniom, począwszy od nacieków tłuszczowych przez zaawansowane uszkodzenie ściany naczynia, aż do pęknięcia blaszki miażdżycowej i powstania zakrzepu. Do uznanych znaczników stanu zapalnego – biomarkerów, należą: białko C-reaktywne (C-reactive protein-CRP), surowicze białko amyloidowe A (serum amyloid A-SAA), białko szoku cieplnego 65, interleukina 6 (IL-6) i kilka cząsteczek przylegania leukocytów (ICAM, VCAM) (21). Najlepiej poznano białko CRP, wytwarzane w wątrobie w odpowiedzi na interleukinę-6, której synteza następuje pod wpływem interleukiny-1 i czynnika martwicy nowotworów α . Współczesne badania nad biomarkerami stanu zapalnego dążą do wyodrębnienia jak najbardziej specyficznych, oznaczanych metodami niedrogimi i powtarzalnymi. Klinicyści dążą natomiast do ustalenia roli jaką mogą one odgrywać w przewidywaniu zarówno występowania chorób naczyń jak i ryzyka incydentów naczyniowych. Dodatkowo śledzenie ich dynamiki może być użyteczne w opracowaniu nowych metod przeciwwzapalnego leczenia chorób naczyń.

Dane z badań epidemiologicznych wykazały, że poziom biomarkerów stanu zapalnego jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u chorych z niestabilną chorobą wieńcową, stabilną chorobą wieńcową, a również wśród wyjściowo zdrowych mężczyzn i kobiet. Najlepiej zależność tę wykazano dla białka h-CRP.

Women's Health Study (WHS) jest pierwszym prospektywnym badaniem, obejmującym 39 876 kobiet, pracownic służby zdrowia, w wieku pomenopauzalnym, bez wywiadu w kierunku zawału serca, udaru i objawów niedokrwienia. U 28 263 (70,9%) spośród nich pobrano w chwili rozpoczęcia badania próbki krwi, które następnie zamrożono. U 122 kobiet, przy rozpoczęciu badania zdrowych, w okresie średnio 3-letniej obserwacji wystąpił zawał serca. U tych kobiet porównano wyjściowy poziom białka h-CRP z poziomem białka h-CRP u 244, niepalących, w dalszym ciągu zdrowych kobiet. Stwierdzono, że poziom białka h-

CRP był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca i innych incydentów naczyniowych. Kobiety, u których trzy lata wcześniej stwierdzono najwyższy poziom białka h-CRP, miały 5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia zawału serca (22).

Podobną zależność stwierdzono wśród mężczyzn w badaniu PHS (Physician's Health Study). Wysokiemu poziomowi białka h-CRP towarzyszył 2-krotny wzrost ryzyka udaru mózgu, 3-krotny zawału serca, 4-krotny wzrost ryzyka rozwinięcia się miażdżycy tętnic obwodowych (23).

Podobne spostrzeżenia poczyniono w innym prospektywnym badaniu MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), w którym to obserwowano, wśród wybranych 4022 spośród populacji 282 279 mieszkańców Augsburga (Niemcy), przez 8 lat, występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Autorzy badania zbadali zależność między wyjściowym stężeniem białka h-CRP a wystąpieniem pierwszego zawału serca wśród 936 wyjściowo zdrowych mężczyzn w wieku 45 do 64 lat. Uzyskane wyniki potwierdziły znamiennej zależność pomiędzy ryzykiem występowania zawału serca a wyjściowo wysokim poziomem biomarkera, jakim jest białko h-CRP u mężczyzn w średnim wieku (24).

W poszukiwaniu nowych czynników ryzyka uogólnionej miażdżycy Ridker *wsp.* porównali wartość predykcyjną 11 lipidowych i nielipidowych parametrów biologicznych jako czynników ryzyka objawowej miażdżycy tętnic kończyn. Badaniem objęto grupę 14 916 wyjściowo zdrowych mężczyzn – lekarzy mieszkających w USA, w wieku od 40 do 84 lat. W chwili rozpoczęcia badania pobrano od nich próbkę osocza. U 140 pacjentów w czasie obserwacji wystąpiły objawy miażdżycy kończyn. Spośród 11 biologicznych czynników ryzyka miażdżycy tętnic ocenianych na początku badania, najsilniejszymi, niezależnymi wskaźnikami prognostycznymi rozwoju choroby były współczynnik stężenia całkowitego cholesterolu do cholesterolu HDL oraz stężenie białka h-CRP (25).

Do innych czynników zapalnych, oznaczonych już w dużych badaniach epidemiologicznych, należy interleukina-6. Ridker i *wsp.*, w prospektywnym badaniu obejmującym 14 916 zdrowych mężczyzn, w pobranych próbkach krwi oznaczyli wyjściowe stężenie IL-6 w osoczu u 202 jego uczestników, u których w trakcie obserwacji wystąpił zawał serca. Po 6 latach porównali wyjściowe stężenie IL-6 u tych chorych z wyjściowymi stężeniami IL-6 zbadanymi u 202 zdrowych uczestników badania (dobranymi pod względem wieku i palenia tytoniu).

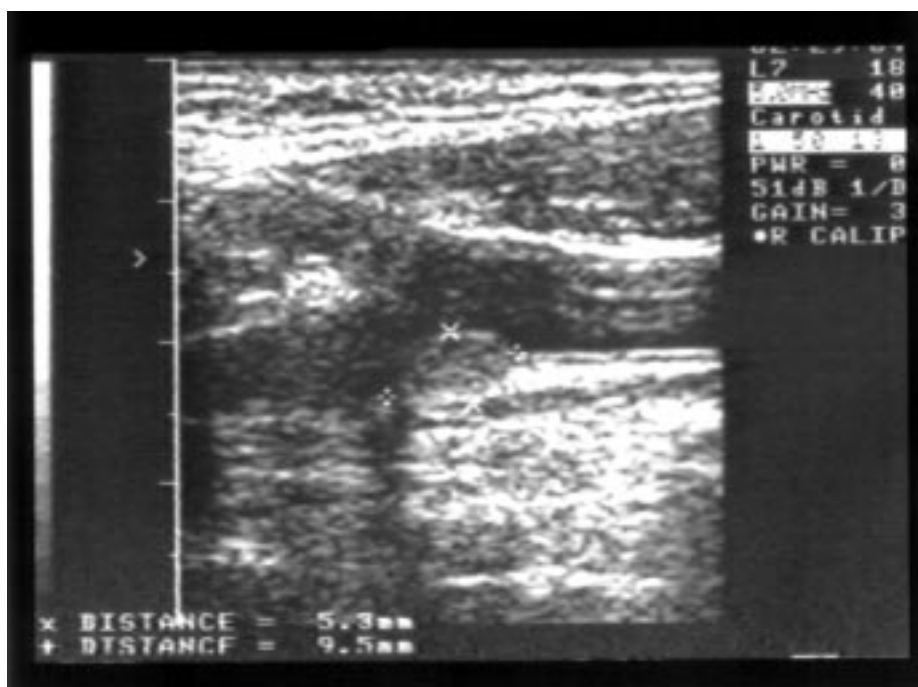
Ryzyko przyszłego zawału serca zwiększyło się w narastających kolejno kwartylach wyjściowego stężenia IL-6; na każdy kwartył wzrostu IL-6 przypadał 38% wzrost ryzyka, co było wysoce znamienne statystycznie (26).

Jeszcze innym markerem prozapalnym użytym w badaniu klinicznym jest TNF- α (tumor necrosis factor- α – czynnik martwicy nowotworu- α), cytokinina o dużej aktywności prozapalnej, produkowana głównie przez monocyty i makrofagi. W szwedzkim badaniu Skoog T. i *wsp.* ocenili zależność między stężeniem

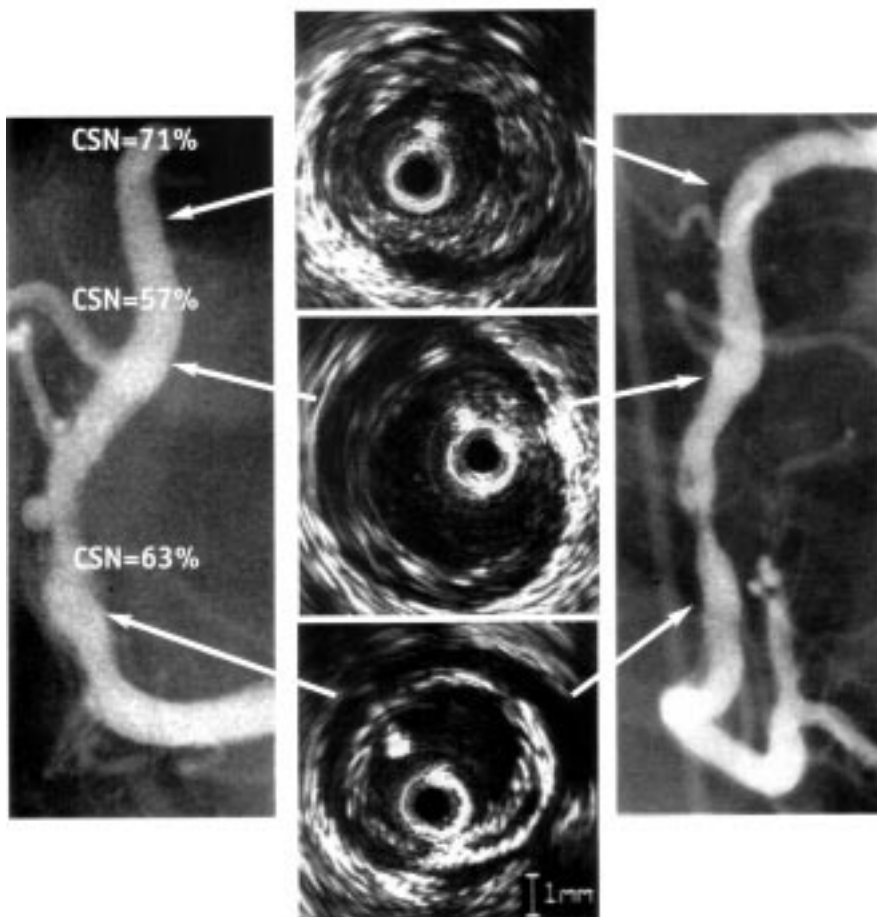
TNF- α a wczesnymi stadiami miażdżycy u 96 zdrowych, 50-letnich mężczyzn. Wykazali, że stężenie TNF- α w surowicy krwi korelowało z wysokością ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, po posiłkowej lipemii, stężeniem cholesterolu LDL, opornością na insulinę i grubością kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna tętnicy szyjnej wspólnej oraz poziomem rozpuszczalnych adhezyjnych molekuł: sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1), sE-selectin (soluble E-selectin). Badanie wykazało zależność między stężeniem TNF- α a wczesnymi fazami miażdżycy i jego korelację z metabolicznymi i komórkowymi elementami miażdżycy. To wskazuje, że wzrost produkcji TNF- α odgrywa ważną rolę w zapoczątkowywaniu miażdżycy (27).

Poznanie i śledzenie poziomu biomarkerów zapalnych pod wpływem różnych sposobów leczenia może przyczynić się do efektywniejszego leczenia miażdżycy, zwłaszcza w jej wczesnych stadiach. Wykazano w badaniach klinicznych, że obniżając poziom białka h-CRP, np. stosując aspirynę w dawce 325 mg co drugi dzień przez 5 lat, spowodowano obniżenie ryzyka wystąpienia zawału serca o 56%, u tych u których wyjściowy poziom h-CRP był najwyższy (23).

Podobne spostrzeżenia poczyniono dla statyn: w badaniu CARE (Cholesterol and Recurrent Events) podanie prawastatyny w prewencji wtórnej, niezależnie



Ryc.1 Badanie ultrasonograficzne rozwidlenia tętnicy szyjnej wspólnej. Widoczna duża blaszka miażdżycowa.



Ryc. 2 Koronarografia i ultrasonografia wewnątrzściana prawej tętnicy wieńcowej. Ultrasonografia pozwala na przesłedzenie światła naczynia i budowy jego ściany. Np. na godzinie 2. wyraźnie widoczne uwapnienia w ścianie naczynia.

od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, znamienne obniżyło ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych u tych chorych, którzy wyjściowo mieli podwyższony poziom białka h-CRP i SAA (28).

Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu statynowym, ale dotyczącym prewencji pierwotnej. W badaniu Air Force (Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex CAPS) podanie fluwastatyny w rocznej obserwacji spowodowało obniżenie poziomu białka h-CRP o 14,8% ($p < 0,001$). Leczenie fluwastatyną w tym badaniu okazało się skuteczne w zapobieganiu epizodom wieńcowym nawet u pacjentów z niskim poziomem lipidów, ale podwyższonym poziomem białka h-CRP (29). Podobnie korzystne wyniki można uzyskać zmie-

nając styl życia na prozdrowotny, poprzez zastosowanie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego. Przeciwnie działanie, tj. podwyższenie czynników prozapalnych, wywołuje hormonalna terapia zastępcza i otyłość (30, 31).

Podsumowując: żadna ze stosowanych obecnie metod dla wczesnej diagnostyki miażdżycy nie pozwala na ocenę indywidualnego ryzyka i rokowania.

Nieinwazyjna ocena tętnic obwodowych może pozwolić na wyodrębnienie grup chorych zagrożonych chorobą wieńcową serca.

Oznaczanie biomarkerów zapalnych może dodatkowo wspomóc postępowanie decyzyjne.

Poprawa czynności śródbłonna pod wpływem określonego leczenia pozwala na przewidywanie wyników leczenia w zagrożonych populacjach.

Objaśnienia akronimów badań oceniających wpływ różnego rodzaju postępowania na blaszkę miażdżycową:

NHLBI type II Coronary Intervention Study – National Health Lung Blood Institute type II Coronary Intervention Study.

CLAS – Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study.

SCRIP – Stanford Coronary Risk Intervention Project.

FATS – Familial Atherosclerosis Treatment Study.

PREVENT – Prospective Randomized Evaluation of Vascular Effects of Norvasc.

POSCH – Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias.

STARS – Stent Anticoagulation Regimen Study.

CCAIT – The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial.

MAAS – Multicentre Anti Atheroma Study.

PLAC 1 – Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in The Coronary Arteries.

REGRESS – The Regression Growth Evaluation Statin Study.

CIS – The Multicenter Coronary Intervention Study.

LCAS – Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study

Piśmiennictwo:

1. Fuster V., Lewis A.; Conner Memorial lecture: mechanism leading to myocardial infarction; insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994, 90, 2126-46. 2. Fishbein M. C., Siegel R. J.: How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996, 94, 2662-66. 3. Posterkamp G., Falk E., Woutman H., Borst C.: Techniques characterizing the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36, 13-21. 4. Peters R. J. G., Kok W. E. M., Havenith M. G.: Histopathologic validation of intracoronary ultrasound imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994, 7, 230-241.

5. Ge J., Baumgart D., Haude M. i wsp.: Role of intravascular ultrasound imaging in identifying vulnerable plaques. *Herz* 1999, 24, 32-41. 6. Iglesias del Sol A., Bots M. L., Grobbee D. E. i wsp.: Carotid intima – media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur. Heart J.* 2002, 23, 934-940. 7. Drechsler D., Kornacewicz-Jach Z.: Assessment of carotid arteries and pulse wave velocity in patients with three-vessel coronary artery disease. *Kardiol. Pol.* 2002, 57, 193-197. 8. Järvisalo M. J., Jartti L., Nanto-Salonen K. i wsp.: Increased aortic intima-media thickness a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001, 104, 2943-49. 9. Zimmerman-Paul G. G., Quick H. H., Vogt P. i wsp.: High resolution intravascular magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice. *Circulation* 1998, 98, 1541-47.

10. Mączewski M., Boręsewicz A.: Metody czynnościowe oceny śródbłonna naczyniowego. *Kardiol. Pol.* 1998, 48, II 50-56. 11. Muller J. M., Davis M. J., Chilian W. M.: Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc. Res.* 1996, 32, 668-678. 12. Anderson T. J., Uehata A., Gerhard M. D. i wsp.: Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 26, 1235-41. 13. Zeiher A. M., Drexler H., Wollschäger H., Just H.: Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991, 83, 391-401. 14. Shinozaki K., Hirayama A., Nishio Y. i wsp.: Coronary endothelial dysfunction in the insulin – resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *I. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 1821-28.
15. Maxwell A. J., Bruinsma K. A.: Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 1850-8. 16. Hirai T., Sasayama S., Kawasaki T., Yagi S.: Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1989, 80 (1), 78-86. 17. Blacher J., Asmar R., Djane S.: Aortic pulse Wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999, 33 (5), 1111-7. 18. Gaeta G., Cuomo S., Guarini P. i wsp.: Inverse relationship between carotid intima-media thickness and brachial artery ischaemic – mediated dilatation in healthy young subjects with history of parental myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1999, 20, 188. 19. McLoad A. L., Newby D. E., Maxwell S. R. i wsp.: Pulse wave analysis and association with coronary artery atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2000, 21, 250-23.
20. Vaccarino V., Holford T. R., Krumholz H. M. i wsp.: Pulse pressure and risk myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000, 36, 130-8. 21. Ridker P. M.: Role of inflammation in the development of atherosclerosis. Implications for clinical medicine. *Eur. Heart J.* 2002, 23, 343-344. 22. Ridker P. M., Buring J. E., Shih J. i wsp.: Prospective Study of c-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998, 98, 731-733. 23. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J. i wsp.: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.* 1997, 336, 973-9. 24. Koenig W., Sund M., Tröhlich M. i wsp.: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999, 99, 237-242.
25. Ridker P. M., Stampfer M. J., Rifai N.: Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001, 285, 2481-2485. 26. Ridker P. M., Rifai N., Stampfer M. J. i wsp.: Plasma concentration of interleukin -6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000, 101, 1767-1772. 27. Skoog T., Dichtl W., Boguist S. i wsp.: Plasma tumor necrosis factor-(and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.* 2002, 23, 376-383. 28. Ridker P. M., Rifai N., Lowenthal S. P.: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 1999, 100, 230-5. 29. Ridker P. M., Rifai N., Clearfield M. i wsp.: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1959-65.
30. Stein J. H., Carlsson C. M., Papcke-Benson K. i wsp.: The effects of lipid-lowering and antioxidant vitamin therapies on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in older adults with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38, 1806-13. 31. Epstein F. H., Ross R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340, 115-126.

Badania laboratoryjne w ocenie ryzyka chorób układu krążenia

Grażyna Nowicka

Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

Zakład Fizjologii i Biochemii Żywienia

Prowadzone od wielu lat badania epidemiologiczne, kliniczne i doświadczalne określiły czynniki sprzyjające rozwojowi miażdżycy i wskazały możliwości i sposoby oceny ryzyka wystąpienia choroby u badanego pacjenta. Dysponujemy szeregiem parametrów, za pomocą których można ocenić predyspozycje do rozwoju miażdżycy oraz chorób układu krążenia powstających na jej podłożu. Użyteczność tych parametrów w praktyce klinicznej zależy od stopnia poznania ilościowej zależności między ich poziomem a ryzykiem, a także od łatwości precyzyjnej oceny tych parametrów oraz interpretacji wyników. Oznaczanie pewnych parametrów jest szeroko rekomendowane i staje się obowiązującym standardem praktyki klinicznej. Inne parametry wykorzystywane są przede wszystkim w ośrodkach specjalistycznych, szczegółowo zajmujących się tymi zagadnieniami.

Określone wskaźniki powinny umożliwiać:

- identyfikację czynników sprzyjających rozwojowi choroby,
- wczesną identyfikację nieprawidłowości, przed wystąpieniem objawów choroby,
- ocenę rokowań u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą,
- ocenę skuteczności podejmowanych działań profilaktycznych/terapeutycznych.

Parametry stosowane w diagnostyce laboratoryjnej do oceny ryzyka NChS (niedokrwiennej choroby serca) ściśle wiążą się z najistotniejszymi elementami procesu rozwoju zmian miażdżycowych. Wyróżniamy więc markery związane z:

- zaburzeniami w metabolizmie lipoprotein,
- upośledzeniem przemian glukozy,
- układem krzepnięcia i fibrynolizy,
- zaburzeniem przemian homocysteiny,
- rozwojem stanu zapalnego.

Zestawy konkretnych parametrów należących do tak zdefiniowanych grup zależą z jednej strony od stanu naszej wiedzy uzasadniającej celowość ich wykonywania, z drugiej zaś strony od praktycznych możliwości wykonania tych badań i dokonania prawidłowej interpretacji ich wyników. Z praktycznego punktu widzenia możemy podzielić je na badania podstawowe, badania dodatkowe i badania specjalistyczne.

Badania podstawowe zawierają ocenę tych markerów, które winny być powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, w stosunku do których ustalono zasady ich wykonywania oraz jednoznacznie określono zasady interpretacji wyników. Do grupy badań dodatkowych należy ocena tych wskaźników, w przypadku których nie dokonano jeszcze ustaleń co do sposobu standaryzacji i kontroli badań, lub nie ustalono jednoznacznych zasad interpretacji wyników i nie opracowano odpowiednich rekomendacji. Mimo tego są to badania często wykonywane, zwłaszcza w ośrodkach specjalizujących się w tych zagadnieniach. Badania specjalistyczne wykonywane są przez zespoły dysponujące odpowiednim zapleczem technicznym i posiadające duży zasób własnych doświadczeń niezbędnych do dokonania prawidłowej interpretacji wyników tych badań.

Zestawy konkretnych parametrów należących do tak zdefiniowanych grup badań zależą więc z jednej strony od stanu naszej wiedzy uzasadniającej ich celowość, z drugiej zaś od praktycznych możliwości ich wykonania. Aktualnie

1. Badania podstawowe

- Cholesterol
- LDL-cholesterol
- HDL-cholesterol
- Triglicerydy
- Glukoza

2. Badania dodatkowe

- Lp(a)
- Homocysteina
- Fibrynogen
- CRP (metoda o wysokiej czułości)

3. Badania specjalistyczne

- Molekuły adhezyjne
- Podfrakcje HDL
- Apolipoproteiny
- Profil LDL
- PAI-1, t-PA
- Inne markery
- w tym badania genetyczne

układ wskaźników przydatnych do oceny ryzyka NChS można przedstawić w następujący sposób:

Podstawowy profil lipidowy

Powszechnie uznany i rekomendowany zestaw badań podstawowych niezbędnych do określenia ryzyka NChS wymaga oznaczenia stężenia cholesterolu

całkowitego w surowicy oraz cholesterolu zawartego w lipoproteinach o wysokiej gęstości (HDL), a także oceny poziomu cholesterolu zawartego w lipoproteinach o niskiej gęstości (LDL) i oznaczenia stężenia triglicerydów w surowicy. Przy ocenie ryzyka NChS zaleca się także określenie tzw. wskaźnika aterogenności, czyli stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL.

W praktyce klinicznej szczególnie dużą wagę przywiązuje się do oznaczeń stężeń cholesterolu i LDL-cholesterolu. Między innymi rekomendacje Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2000 roku, zalecając wyróżnianie trzech kategorii ryzyka: łagodne, umiarkowane oraz silne, przyporządkowują im określone wartości tych właśnie parametrów.

HDL. Nie ulega jednak wątpliwości, iż koncentrowanie uwagi w obrębie lipidowych czynników ryzyka tylko na obniżaniu stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL nie zapewnia pełnej skuteczności podejmowanych działań w zakresie zmniejszenia, związanego z obrazem lipoprotein, ryzyka rozwoju miażdżycy. Dlatego też bardzo wyraźnie podkreśla się konieczność zwracania uwagi na ocenę stężenia HDL-cholesterolu i podejmowanie działań zmierzających do uzyskania wzrostu poziomu HDL. Powszechnie panuje pogląd, że niski HDL-chol to czynnik zwiększający, a wysoki HDL-chol – to czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju miażdżycy.

W celu ujednoczenia procesu diagnostycznego i terapeutycznego, biorąc pod uwagę wcześniejsze ustalenia ekspertów amerykańskich oraz europejskie doświadczenia, Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (1998 rok), a także Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (rekomendacje PTK, 2000 rok) zalecają przyjęcie wartości HDL-chol <35 mg/dl za niską i związaną z wysokim ryzykiem. Ostatnio międzynarodowa grupa ekspertów zarekomendowała, aby w praktyce klinicznej podejmować działania prowadzące do wzrostu poziomu HDL, tak, by stężenia HDL-cholesterolu były wyższe od 40 mg/dl zarówno u pacjentów z udokumentowaną NChS, jak i u osób bez klinicznych objawów choroby, wśród których szczególnej uwagi wymagają osoby z otyłością brzusznią, insulinoopornością, cukrzycą oraz innymi czynnikami ryzyka.

↑ Ryzyko NChS		
wartości graniczne głównych parametrów lipidowych		
Cholesterol	>200 mg/dl	(5,2 mmol/l)
LDL-cholesterol	>130 mg/dl	(3,4 mmol/l)
HDL-cholesterol	<35 mg/dl	(0,9 mmol/l)
Cholesterol/HDL-cholesterol	>5	
Triglicerydy	>180 mg/dl	(1,7 mmol/l)

Wartości głównych parametrów lipidowych związane ze wzrostem ryzyka NChS wg PTK (rekomendacje, 2000 r.).

Warto zauważyć, iż w badaniach POL-MONICA prowadzonych na terenie Warszawy określono, iż 10. percentyl stężenia HDL-cholesterolu (a więc poziom uznawany w badaniach epidemiologicznych za niski) dla mężczyzn w wieku 35–64 lat wynosił 36 mg/dl, a dla kobiet 45 mg/dl. Od dawna wiadomo, że stężenia HDL-cholesterolu wśród kobiet są wyższe niż wśród mężczyzn, a pewnemu obniżeniu ulegają w okresie pomenopauzalnym. Jednocześnie ocenia się, że u kobiet istotny wzrost ryzyka występuje już przy wartościach <45 mg/dl. Nie zmienia to ogólnej prawidłowości, iż ryzyko NChS wzrasta wraz ze spadkiem poziomu HDL i maleje wraz z jego wzrostem. Należy zaznaczyć, że zależność między stężeniem HDL-cholesterolu a ryzykiem NChS nie jest zależnością prostoliniową, ale opisywaną przez krzywą przebiegającą stromo w obszarze niskich stężeń i ulegającą spłaszczeniu przy wyższych wartościach HDL-cholesterolu.

W praktyce, oznaczając stężenie cholesterolu HDL, określając stężenie typowe dla pacjenta i podejmując decyzje terapeutyczne, należy brać pod uwagę zmienność fizjologiczną tego parametru ocenianą na kilka procent. Dlatego zaleca się, aby ostateczne decyzje podejmować w oparciu o co najmniej dwukrotne oznaczenia wykonane w odstępie czasowym (co najmniej tygodniowym), przy zachowaniu przez pacjenta typowego dla niego stylu życia. Jeśli badanie jest wykonywane wcześniej niż osiem tygodni po przebytych zawałach serca, operacjach chirurgicznych, infekcjach i innych chorobach, to można spodziewać się niższych niż typowe dla danego pacjenta stężeń cholesterolu HDL. Lipoproteiny te należą bowiem do tzw. ujemnych białek ostrej fazy. Trzeba także pamiętać, iż stężenie HDL-cholesterolu ulega zmianom po spożyciu posiłku. Zwiększa się wówczas pula jelitowych prekursorów HDL oraz wzrasta dopływ elementów powstających podczas lipolizy chylomikronów. W rezultacie po spożyciu posiłku poziom HDL jest o kilka procent wyższy od poziomu ocenianego w warunkach standardowych, tzn. na czczo. W celu uniknięcia błędów interpretacyjnych trzeba więc zwracać uwagę na obecność czynników fizjologicznych i środowiskowych mogących zmieniać obraz lipoprotein.

Niskie stężenia HDL-cholesterolu spotyka się zarówno u pacjentów z prawidłowym, jak i podwyższonym oraz wysokim stężeniem cholesterolu w surowicy. Zazwyczaj towarzyszą one wysokim stężeniom triglicerydów w surowicy, ale mogą występować także u osób bez objawów hipertriglicerydemii.

Najczęściej spotykane w praktyce klinicznej niedobory HDL towarzyszą różnym formom hipertriglicerydemii oraz hiperlipemii mieszanej, w tym rodzinnej hiperlipidemii złożonej, a więc wiążą się z zaburzeniami metabolizmu lipoprotein bogatych w triglicerydy. Są one także cechą charakterystyczną osób z dyslipidemią i rodzinną hipoalfalipoproteinemią. Niskie poziomy HDL wynikają także z jeszcze nie w pełni dziś poznanych defektów genetycznych. Jednak silnie genetycznie uwarunkowany niedobór HDL (HDL-cholesterol <5 mg/dl) w praktyce klinicznej spotyka się niezwykle rzadko.

Triglicerydy. Liczne badania wskazują, że u ludzi zdrowych, o niskim ryzyku NChS, stężenia triglicerydów w surowicy są wyraźnie niższe od 150 mg/dl. Wzrost triglicerydów powyżej tej wartości, zwłaszcza mieszczący się w granicach 200–400 mg/dl, świadczy o występowaniu zaburzeń w metabolizmie lipoprotein bogatych w triglicerydy, które wiążą się z nasileniem lipemii popokarmowej, zmianami w budowie cząstek LDL (obecność tzw. małych, gęstych LDL), niekorzystnymi zmianami w obrębie HDL wyrażającymi się obniżeniem HDL-cholesterolu, a także zwiększeniem gotowości prozakrzepowej (zwiększonym ryzykiem tworzenia zakrzepów). Przyjęcie w rekomendacjach PTK wartości TG=180 mg/dl za poziom wskazujący na rysujące się nieprawidłowości metaboliczne, jest wyrazem uznania wyników licznych już dziś badań i zwrócenia klinicystom uwagi na rolę lipoprotein bogatych w triglicerydy w rozwoju miażdżycy i w związku z tym na konieczność normalizacji ich poziomu.

Należy jednocześnie podkreślić, iż w sytuacjach wysokiego ryzyka, w tym przede wszystkim w przypadku cukrzycy, obniżenie zagrożenia rozwojem miażdżycy wymaga utrzymania niskich stężeń triglicerydów: poniżej 150 mg/dl.

Zaburzenia przemian glukozy

Wiadomo, że cukrzyca jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy. Choroby powstające na tle miażdżycy są zaś istotnym problemem w grupie chorych na cukrzycę. Liczne badania pokazują, że nie tylko cukrzyca, ale także upośledzona tolerancja glukozy i podwyższony poziom glikemii na czczo wskazują nie tylko na możliwość wystąpienia cukrzycy w późniejszym okresie, ale są także czynnikiem sprzyjającym powstawaniu zaburzeń w metabolizmie lipoprotein i rozwojowi patologicznych procesów prowadzących do powstania zmian miażdżycowych. Zwracanie uwagi na prawidłowość przemian glukozy i wczesna normalizacja ewentualnych zaburzeń jest ważnym elementem zmniejszającym skłonność do rozwoju procesów sprzyjających powstawaniu miażdżycy.

Zwiększenie precyzyjności oceny zagrożenia – wykorzystanie innych wskaźników

Dzisiaj jesteśmy na etapie propagowania badań podstawowych, które pozwalają w sposób łatwy, szybki i tani dokonać oceny obecności głównych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy i na tej podstawie wdrożyć niezbędne działania profilaktyczne/terapeutyczne. Nie ulega jednak wątpliwości, iż precyzyjność tej oceny nie jest zadowalająca i prowadzi do błędnej oceny zagrożenia w grupie ocenianej na kilkadziesiąt procent ogółu badanych. Zastrzeżenia budzi nie

tylko precyzyjność oceny zagrożenia bazowego, ale także jego zmiany będącej następstwem stosowanych działań terapeutycznych. Wszystko to sprawia, iż podkreślając znaczenie działań uznawanych dziś za standardowe, widzimy konieczność wdrożenia strategii badań diagnostycznych wskazującej na zasady korzystania z dodatkowych parametrów pomocnych przy ocenie ryzyka, pozwalającej na dostosowanie podejmowanych działań terapeutycznych lub profilaktycznych do osobniczych cech biologicznych indywidualnego pacjenta.

Lipoproteina (a)

W grupie badań uznawanych na dzień dzisiejszy za badania dodatkowe, szczególną uwagę zwraca się na ocenę poziomu Lp(a) – lipoproteiny (a). Lp(a) uważana jest za ważny, genetycznie uwarunkowany czynnik zwiększający ryzyko rozwoju miażdżycy naczyń wieńcowych i mózgowych, wystąpienia zawału serca i udaru mózgu. Istotny wzrost ryzyka obserwuje się, gdy stężenie Lp(a) przewyższa 30 mg/dl. Badania różnych populacji wskazują na niezwykle wysokie zróżnicowanie stężenia Lp(a) w osoczu. W populacji ludzi rasy białej niski i bardzo niski poziom tej lipoproteiny (<10 mg/dl) stwierdza się u ok. 50% osób, przy czym u ok. 5% jest ono niższe niż 1 mg/dl. Około 20% populacji charakteryzuje się poziomem w granicach 10–20 mg/dl, zaś stężenia powyżej 30 mg/dl występują u ok. 30% ludzi rasy białej. Znacznie rzadziej spotyka się osoby, u których stężenie Lp(a) przewyższa 100 mg/dl, ale zazwyczaj są to pacjenci z szybko rozwijającą się miażdżycą.

Uznanie podwyższonych stężeń Lp(a) (>30 mg/dl) za istotny czynnik zwiększający ryzyko rozwoju miażdżycy sprawiło, że oznaczanie poziomu Lp(a) jest coraz częściej wykorzystywane w praktyce klinicznej.

Podwyższonych/wysokich stężeń Lp(a) można spodziewać się przede wszystkim w przypadku:

- obecności NChS i braku zmian w obrębie klasycznych markerów biochemicznych,
- prawidłowego obrazu klasycznych wskaźników ryzyka, ale występowania NChS w rodzinie,
- obecności Lp(a) u członków rodziny.

Lp(a) uznawany jest za czynnik o szczególnym znaczeniu u mężczyzn poniżej 60. roku życia oraz u kobiet po menopauzie.

Wzrost aterogennego działania Lp(a) w przypadku obecności innych czynników ryzyka NChS, a zwłaszcza podwyższonych stężeń LDL-cholesterolu, sprawiają, że znajomość poziomu Lp(a) jest niezwykle pomocna przy podejmowaniu decyzji o stopniu agresywności zwalczania innych czynników ryzyka, w tym

agresywności leczenia hipolipemicznego i stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej.

Homocysteina

We współczesnych rozważaniach na temat czynników pomocnych w ocenie zagrożenia rozwojem miażdżycy ważne miejsce zajmuje homocysteina.

Homocysteina jest aminokwasem tworzoną jako punkt pośredni podczas metabolicznych przemian metioniny. Od dawna znany jest defekt genetyczny objawiający się niedoborem beta-syntezy-cystationinowej i prowadzący do homocystynurii, a więc bardzo wysokich stężeń homocysteiny (10–20 razy wyższych niż u osób zdrowych), a także wczesnego i szybkiego rozwoju miażdżycy oraz zakrzepicy żyłnej. Aktualnie wyniki wielu badań klinicznych wskazują, iż umiarkowany wzrost stężenia homocysteiny, określane jako hiperhomocysteinemia, jest ważnym czynnikiem ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych, mózgowych i obwodowych. Ocenia się, iż wzrost stężenia HCY z poziomu 5 do 15 $\mu\text{mol/l}$ wiąże się z prawie 4-krotnym wzrostem ryzyka. Poziom homocysteiny można zredukować, zwiększając spożycie kwasu foliowego oraz witamin B₆ i B₁₂. Dotychczasowe obserwacje wskazują na istnienie ścisłej korelacji między zwiększonym spożyciem kwasu foliowego i witaminy B₆ a obniżonym ryzykiem NChS. Wobec braku dostatecznej liczby wyników badań dokumentujących aterosogenną rolę hiperhomocysteinemii oraz wskazujących na obniżenie ryzyka miażdżycy wraz z obniżeniem stężenia HCY, nie rekomenduje się skriningu populacyjnego w kierunku homocysteiny. Podkreśla się jednak, że stężenie HCY powinno być mierzone zwłaszcza u osób z NChS lub osób po udarze mózgu, osób bez klasycznych czynników ryzyka lecz ze zmianami w obrazie klinicznym wskazującymi na rozwój NChS, osób z rodzin wysokiego ryzyka, a także osób u których występuje choroba zakrzepowa żył o niewyjaśnionej przyczynie.

W profilaktyce miażdżycy nie zaleca się także terapii witaminowej, lecz zwraca uwagę na pokrywanie zapotrzebowania na witaminy, których źródłem powinny być produkty spożywcze, a spożycie witamin powinno być zgodne z RDA, czyli rekomendowanym dziennym spożyciem z diety. Jedynie w strategii działania w grupach wysokiego ryzyka zwraca się uwagę na ocenę poziomu homocysteiny oraz stosowanie terapii witaminowej u tych pacjentów, u których stwierdza się stężenie HCY $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ wg ekspertów AHA lub $\geq 12 \mu\text{mol/l}$ wg ekspertów IAS.

Oznaczanie stężenia homocysteiny wykonywane jest aktualnie w licznych laboratoriach rutynowych, co istotnie zwiększa możliwość jego wykorzystywania w praktyce klinicznej.

Markery stanu zapalnego

Rozwój miażdżycy to niezmiernie złożony proces, w obrębie którego można wyróżnić szereg zjawisk zachodzących w części niezależnie od siebie, w części zaś powiązanych ze sobą. We współczesnym rozumieniu przebiegu tego procesu istotne miejsce zajmują reakcje związane z rozwojem stanu zapalnego. Elementy natury zapalnej znajdujemy w obrębie zjawisk związanych z uszkodzeniem komórek śródbłonna, reakcją na działanie czynników utleniających, proliferacją komórek mięśni gładkich, tworzeniem płytki miażdżycowej i jej destabilizacją. Białka ostrej fazy, związane generalnie z odpowiedzią organizmu na stan zapalny, takie jak fibrynogen czy białko C-reaktywne, okazały się być dobrymi markerami stanu zapalnego niskiego stopnia, a za taki można uznać stopień przebiegu tego procesu związany z rozwojem zmian miażdżycowych. Badania populacyjne wskazują, że wartości tych parametrów, znajdujące się w górnej granicy obszaru wartości uznawanych za typowe dla populacji ludzi zdrowych, związane są z rozwojem przedklinicznej postaci aterosklerozy i wystąpieniem w przyszłości powstających na tym tle incydentów klinicznych.

Fibrynogen

Fibrynogen był pierwszym markerem stanu zapalnego, który został uznany za ważny czynnik ryzyka NChS. Zainteresowanie fibrynogenem wynikało jednak nie ze zrozumienia roli procesów zapalnych w rozwoju miażdżycy, ale ze zwrócenia uwagi na znaczenie czynników sprzyjających trombogenezie. Fibrynogen jest bowiem nie tylko białkiem ostrej fazy, a także ważnym czynnikiem krzepnięcia.

W powiązaniu stężenia fibrynogenu z ryzykiem NChS wyróżniamy dwa elementy: bezpośredni związek przyczynowy między fibrynogenem a procesem aterosklerozy oraz związek pośredni, w którym fibrynogen jest markerem zmian zachodzących w ścianie naczynia związanych z rozwojem reakcji zapalnej, a więc jest wskaźnikiem rozwijającej się choroby. Aktualnie fibrynogen uznawany jest za niezależny czynnik ryzyka zarówno dla mężczyzn, jak i dla kobiet. Badania różnych grup populacyjnych pokazały, iż znaczenie fibrynogenu jako czynnika ryzyka jest porównywalne ze znaczeniem cholesterolu. Doświadczenia ze stosowaniem fibrynogenu jako markera ryzyka są jednak mniejsze niż doświadczenia dotyczące cholesterolu, dlatego też fibrynogen nie jest jeszcze rekomendowany jako wskaźnik, który powinien być powszechnie oceniany. Zakres jego wykorzystywania w praktyce klinicznej ciągle się jednak zwiększa.

Metaanaliza 22 badań prowadzonych w latach 1984–1998 wykazała, iż stężenie fibrynogenu >300 mg/dl wiąże się z 2-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia incydentu wieńcowego. Znajomość stężenia fibrynogenu pozwala m.in. na

precyzyjniejszą ocenę ryzyka u pacjentów o podobnym obrazie lipidów w surowicy. Obserwuje się bowiem duże zróżnicowanie stężeń fibrynogenu zarówno u pacjentów z hiperlipoproteinemią, jak i wśród osób z niskimi stężeniami lipidów w surowicy.

Białko C-reaktywne

Białko C-reaktywne (CRP) jest uznanym markerem stanu zapalnego. Podwyższone stężenia CRP stwierdzono u pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych, mózgowych i obwodowych. Wyniki wielu badań (m.in. ECAT-Study, MRFIT, Physicians' Health Study, Leiden 86-Plus Study, Third National Health and Nutrition Examination Survey in US) wskazują na ścisły związek między poziomem CRP a ryzykiem zawału serca i udaru mózgu. Związek między CRP a ryzykiem zawału serca zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet jest niezależny od poziomu fibrynogenu, homocysteiny, obecności hiperlipidemii, nadciśnienia, otyłości, palenia papierosów. Podwyższone stężenie CRP > 3 mg/l stwierdza się u pacjentów z wczesnymi i rozwiniętymi zmianami miażdżycowymi. Zarówno wśród osób bez klinicznych objawów NChS, jak i wśród pacjentów po przebytych zawałach serca podwyższone stężenia CRP są dobrym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia incydentów klinicznych, na co wskazuje m.in. 10-letnia obserwacja pacjentów po przebytych zawałach serca, badania prowadzone w ramach Women's Health Study, Physicians' Health Study.

Wyniki badań w populacji amerykańskiej wskazują, że CRP może być wskaźnikiem ryzyka udaru mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru przy CRP > 0,55 mg/dl było 1,7 razy wyższe niż przy CRP ≤ 0,21 mg/dl i niezależne od innych czynników ryzyka. Analiza wyników holenderskich badań prowadzonych u osób w wieku > 85 lat (Leiden 85 Plus Study) wskazuje na ścisły związek podwyższonych stężeń CRP z ryzykiem zgonu z powodu udaru mózgu. Poziom CRP był 2 razy wyższy u osób, które zmarły z powodu udaru w ciągu 5-letniej obserwacji, niż u osób z grupy kontrolnej. Jednak podobną zależność zaobserwowano wśród osób, które zmarły z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe. Wyniki te wskazują więc, iż u osób w podeszłym wieku CRP jest ważnym i silnym, ale niespecyficznym wskaźnikiem ryzyka śmierci z powodu udaru mózgu.

Obserwacje kliniczne wskazują na redukcję stężeń CRP u pacjentów leczonych statynami. Efekt ten nie jest ściśle związany ze stopniem obniżenia cholesterolu w surowicy tych pacjentów. Dlatego też sądzi się, iż oznaczanie CRP, a także innych markerów stanu zapalnego, może być pomocne w ocenie skuteczności prowadzonych działań terapeutycznych oraz ocenie rokowań u pacjentów z udokumentowaną chorobą niedokrwienną serca.

Molekuły adhezyjne

Kluczowym etapem rozwoju zmian miażdżycowych jest wzrost adhezji leukocytów, zwłaszcza monocytów i ich migracja do powierzchni podśródbłonkowej. Monocyty, które weszły do ściany naczynia, ulegają przekształceniu w makrofagi, a te z kolei w wyniku gromadzenia lipidów tworzą komórki piankowe będące głównym elementem ogniska ateromatycznego. Proces adhezji monocytów związany jest z obecnością molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1 oraz VCAM-1. Są to białka pojawiające się na powierzchni komórek śródbłonka, które oddziałują z antygenami obecnymi na powierzchni leukocytów i umożliwiają ich przyleganie do powierzchni śródbłonka, co jest pierwszym etapem procesu wejścia tych komórek do ściany naczynia. Podwyższony poziom rozpuszczonej formy ICAM-1 (oznaczanej często symbolem: sICAM-1) zaobserwowano u pacjentów z udokumentowaną miażdżycą naczyń wieńcowych i mózgowych, u pacjentów z cukrzycą.

Wyniki badań epidemiologicznych (PHS, ARIC-Study) pokazały, że wzrost poziomu ICAM-1 na długo wyprzedza wystąpienie klinicznych objawów rozwijającej się miażdżycy. W oparciu o dziewięcioletnią obserwację prowadzoną w ramach PHS oceniono, że pacjenci o wysokich stężeniach ICAM-1 (mieszczących się w najwyższym kwantylu, tzn. w tym wypadku >260 mg/dl) mieli o 80% wyższe ryzyko wystąpienia w przyszłości zawału mięśnia sercowego w porównaniu z osobami o niskich poziomach ICAM-1. Ryzyko to było niezależne od tradycyjnych czynników ryzyka, takich jak np. stężenie cholesterolu czy HDL-cholesterolu. Stężenie ICAM-1 było wskaźnikiem ryzyka zawału zarówno wśród palaczy, jak i osób niepalących, chociaż uprzednio zaobserwowano wyższe stężenie ICAM-1 u palaczy. Dotychczasowe obserwacje o charakterze epidemiologicznym nie wskazują na występowanie istotnej zależności między stężeniem VCAM-1 a prawdopodobieństwem wystąpienia incydentów klinicznych. Jednak wiele badań klinicznych ukazuje zależność między poziomem VCAM-1 a stopniem rozwoju zmian ateromatycznych. Zaobserwowano także obniżenie stężenia VCAM-1 u pacjentów długotrwale leczonych inhibitorami enzymu konserwującego angiotensynę, u których notowano poprawę stanu klinicznego w trakcie leczenia.

Inne wskaźniki biochemiczne ryzyka

Podfrakcje HDL. HDL są wysoce heterogenną frakcją lipoprotein osocza, o złożonym mechanizmie przemian i działania. Nie ulega wątpliwości, iż antyaterogenne działanie HDL zależy nie tylko od poziomu tej frakcji, ale także, a właśnie w głównej mierze, od budowy i stężenia poszczególnych podfrakcji oraz kinetyki ich przemian. Chociaż wysokie stężenie HDL-cholesterolu jest aktualnie

w praktyce klinicznej podstawowym wskaźnikiem prawidłowości przemian tych lipoprotein i ich protekcyjnego działania, to jednak nie odzwierciedla poszczególnych elementów metabolizmu HDL. Dlatego też w wielu badaniach dokonuje się oceny stężenia apolipoprotein zawartych w tych lipoproteinach, stężenia określonych podfrakcji, jak np. LpAI, LpAI/AII czy też podfrakcji pre-beta, która odgrywa kluczową rolę w oddziaływaniu z komórkami tkanek obwodowych. Ocena tych elementów składowych HDL jest pomocna w precyzyjniejszej ocenie ryzyka, pozwala także określić zmiany zachodzące w metabolizmie HDL w wyniku stosowania określonych działań terapeutycznych i ściśle powiązać je z ryzykiem rozwoju miażdżycy.

Oznaczanie podfrakcji HDL w praktyce klinicznej jest jednak ograniczone ze względu na brak badań o charakterze epidemiologicznym, które oceniają siłę prognostyczną poszczególnych podfrakcji.

Apolipoproteiny. *Apolipoproteina B* (apoB) jest głównym składnikiem białkowym lipoprotein o niskiej, pośredniej i bardzo niskiej gęstości. Każda cząstka VLDL, IDL i LDL zawiera jedną molekułę apoB. Stężenie apoB w surowicy jest więc miarą ilości obecnych w krążeniu cząstek tych lipoprotein. Jednocześnie ponad 90% apoB związane jest z LDL i IDL zarówno u osób zdrowych jak i pacjentów z hipercholesterolemią oraz hipertriglicydemią. Spadek stężenia apoB jest więc wyrazem bezwzględnego spadku ilości tych lipoprotein. Spadek stężenia LDL-cholesterolu jest wyrazem obniżenia cholesterolu zawartego w tej frakcji i nie musi wiązać się ze zmniejszeniem liczby cząstek LDL. Z punktu widzenia patogenezy miażdżycy zmniejszenie liczby cząstek aterogennych lipoprotein ma fundamentalne znaczenie (wyraża się ono jednoczesnym spadkiem cholesterolu i apoB). Oznaczenie apoB pozwala na wykrycie hiper-apoB-lipoproteinemii, zaburzenia związanego z obecnością dużej liczby małych cząstek LDL, tzw. małych, gęstych LDL. W małych LDL zawartość cholesterolu jest mniejsza niż w dużych LDL, a więc przy tej samej liczbie cząstek mierzonej poziomem apoB, stężenie cholesterolu zawartego w tych lipoproteinach jest mniejsze, wyższy jest zatem stosunek apoB/cholesterol w tej frakcji.

Obecność chylomikronów zawierających krótszą formę apoB (apoB-48) nie stwarza problemów interpretacyjnych przy ocenie poziomu apoB. Oceniono, iż w punkcie najwyższego stężenia lipoprotein poposiłkowych udział apoB-48 w całkowitej puli apoB nie przekracza 1%. Dlatego też przy oznaczaniu apoB nie musimy posługiwać się próbami uzyskanymi z krwi pobranej na czczo (co np. jest bezwzględnym warunkiem przy ocenie LDL-cholesterolu według formuły Friedewalda).

W oparciu o badania wykonane w ramach znanego programu Framingham Study oceniono, iż zazwyczaj stężenia apoB < 100 mg/dl towarzyszą stężeniom LDL-cholesterol < 130 mg/dl, zaś stężenia apoB > 120 mg/dl stężeniom LDL-cholesterol > 160 mg/dl w przypadku niskiego poziomu populacji małych, gęstych LDL. Natomiast

w przypadku wzrostu poziomu małych gęstych LDL stwierdza się wyższe stężenia apoB w surowicy, którym nie towarzyszy wzrost stężenia LDL-cholesterolu.

Ocena stężenia apoB jest m.in. pomocna w zróżnicowaniu pacjentów o analogicznych stężeniach LDL-cholesterolu.

Apolipoproteina AI jest istotnym elementem strukturalnym HDL i elementem warunkującym prawidłowy przebieg przemian metabolicznych HDL. Niedobór apoAI wiąże się z niedoborem HDL i szybkim rozwojem miażdżycy.

Obserwacje poczynione we Framingham Study wskazują, iż stężenia apoAI < 120 mg/dl uznawane winny być za niskie (odpowiadają stężeniom HDL-cholesterol < 35 mg/dl), zaś stężenia apoAI > 160 mg/dl za pożądane, gdyż odpowiadają stężeniom HDL-cholesterol > 60 mg/dl.

Obniżone stężenie apoAI jest uzależnione od stopnia syntezy i katabolizmu tego białka, zaś stężenie HDL-cholesterol zależy nie tylko od syntezy i katabolizmu apoAI, lecz także od efektywności przemian metabolicznych lipoprotein bogatych w triglicerydy. Jednoczesne oznaczanie stężeń HDL-cholesterol i apoAI pozwala dokładniej określić naturę zmian w obrębie HDL i powiązać ją z ryzykiem rozwoju miażdżycy.

Profil LDL. Nie ulega wątpliwości, iż kliniczne znaczenie ma nie tylko całkowite stężenie LDL, ale także wielkość i skład cząstek LDL. W ocenie struktury LDL pomocne jest, jak wspomniano powyżej, oznaczanie stężenia apoB. Często dokonuje się oceny obrazu (profilu) podfrakcji LDL, wyróżniając dwie główne podfrakcje: duże i lekkie LDL, których dominację określa się jako profil A, oraz małe i gęste LDL – profil B. Klasyczną metodą oceny profilu LDL jest elektroforeza lipoprotein w gradiencie żelu poliakrylomidowego. Oceny tej dokonuje się w celu określenia ryzyka oraz oceny zmian w obrębie LDL zachodzących pod wpływem stosowanych działań terapeutycznych. Profil LDL w ok. 50% zdeterminowany jest genetycznie. Dieta, aktywność fizyczna oraz środki farmakologiczne wywierają istotny wpływ na obraz podfrakcji LDL i związane z tym ryzyko NChS.

Możliwe jest także dokonanie oceny specyficznych populacji lipoprotein zawierających apoB (a więc VLDL+IDL+LDL) o charakterystycznym składzie białkowym: cząstek LpB (zawierających tylko apoB), LpB:CIII (zawierających apoB i apoCIII), LpB:E (zawierających apoB i apoE).

Inne badania

Szybkość zaniku lipemii popokarmowej oraz zmiany zachodzące w tym okresie w obrazie lipoprotein uznawane są za elementy, które mogą znaleźć zastosowanie w ocenie ryzyka NChS. W przeciwieństwie do osób zdrowych, u pacjen-

tów z udokumentowaną miażdżycą bardzo często obserwuje się wyższy stopień wzrostu triglicerydów i/lub zmniejszoną szybkość usuwania lipoprotein bogatych w triglicerydy. Zastosowanie tych parametrów w praktyce klinicznej wymaga standaryzacji procedur badawczych oraz przeprowadzenia szeregu badań dokumentujących ich rzeczywistą przydatność.

W ocenie ryzyka można posiłkować się również takimi wskaźnikami, jak: czynnik VII, czynnik von Willebranda, tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitor PAI-1. Ich zastosowanie w praktyce jest jednak ograniczone.

Aktywność czynnika VII koreluje m.in. ze wzrostem stężenia triglicerydów w osoczu. Sądzi się, iż w hipertriglicerydemii (zwłaszcza u osób młodych) zmiany poziomu aktywności czynnika VII może być elementem prognostycznym dla epizodów klinicznych. Podobnie zmiany poziomu/aktywności t-PA i/lub PAI-1 mogą być wykorzystywane jako marker zwiększonego ryzyka.

Badania genetyczne

Uważa się, iż istotny postęp we wczesnej ocenie predyspozycji do rozwoju procesów patologicznych może przynieść upowszechnienie badań genetycznych. Dzisiaj dysponujemy już dość długą listą genów kodujących informacje dotyczące elementów uważanych za istotne w ocenie ryzyka NChS. Na liście tej znajdują się m.in. geny apolipoproteiny E, lipazy lipoproteinowej, paraoksonazy, fibrynogenu, glikoproteiny III a, enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i wielu innych czynników związanych z patogenezą miażdżycy.

Określenie, w jakim stopniu badania te winny być stosowane w praktyce klinicznej, wymaga przeprowadzenia szeregu wnikliwych obserwacji pozwalających ocenić, kiedy informacje dotyczące genów są lepszymi niż informacje dotyczące białek markerami i wydatnie usprawniają wczesną diagnostykę ryzyka. Koniecznym jest również poznanie i udokumentowanie relacji między różnymi czynnikami genetycznymi oraz wpływu czynników środowiskowych na ekspresję genów i różnych obrazów fenotypowych. Badania genetyczne mogą być pomocne nie tylko w bazowej ocenie predyspozycji do rozwoju miażdżycy, ale także w wyborze efektywnych metod terapeutycznych. Obecność mutacji i/lub form polimorficznych różnych genów modyfikuje bowiem odpowiedź metaboliczną organizmu na stosowane zmiany dietetyczne, stosowane środki farmakologiczne. Intensywnie prowadzone badania pozwolą bez wątpienia na opracowanie strategii stosowania markerów genetycznych w ocenie ryzyka miażdżycy oraz chorób powstających na jej tle.

Podsumowanie

Prace nad chorobami układu krążenia rozwijającymi się na podłożu miażdżycy, intensywnie prowadzone od wielu lat, zaowocowały rozpoznaniem szeregu parametrów, które mogą być stosowane jako wskaźniki ryzyka.

Aktualnie w praktyce klinicznej ciągle dominującą pozycję zajmują podstawowe wskaźniki lipidowe. Obok nich coraz częściej sięga się po ocenę stężenia Lp(a) oraz homocysteiny. Dużą wagę zaczyna się przywiązywać do oceny markerów stanu zapalnego, wśród których dominującą pozycję zajmuje białko C-reaktywne (CRP) oznaczane metodami o wysokiej czułości. Ocena CRP i jego zmian pod wpływem stosowanych działań terapeutycznych/profilaktycznych wydaje się być elementem, który w istotny sposób może udoskonalić ocenę ryzyka miażdżycy.

Piśmiennictwo:

1. The International Task Force for Prevention of coronary Heart Disease. Coronary Heart Disease: Reducing the Risk. *Nutr Metab Cardio Dis* 1998; 8:205-71.
2. Profilaktyka Choroby Niedokrwiennej Serca. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2000, 53, Supl. 1.
3. Praca zbiorowa. Kompleksowa ocena stanu zdrowia ludności Warszawy i jego zmian w latach 1984-1990. Część I: Podstawowe czynniki badań przekrojowych przeprowadzonych w latach 1984-1990 w populacji prawobrzeżnej Warszawy: Program POL-MONICA-Warszawa. Wyd. Inst. Kardiologii, Warszawa 1993.
4. Nowicka G. HDL-Lipoproteiny o wysokiej gęstości. Teoria a praktyka kliniczna. *Kardiol. Pol.* 2002, 57:150.
5. Gotto AM. Małe stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) jako czynnik ryzyka choroby wieńcowej. Raport Grupy Roboczej. *Circulation* 2001, 103: 2213.
6. Nowicka G. Biochemiczne markery ryzyka miażdżycy. *Diagn. Lab.* 1998, 34, 549.
7. Nowicka G. Główne biochemiczne markery ryzyka niedokrwiennej choroby serca. *Terapia* 1999, 7:5.
8. Luc G, Bard J-M, Arveiler D et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002, 163: 377.
9. Folsom AR, Aleksic N, Salomaa V et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:611.
10. Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002, 317:1.
11. Jarosz A, Nowicka G. Molekuły adhezyjne – potencjalny marker zmian w obrębie komórek śródbłonna sprzyjających rozwojowi miażdżycy. *Post. N.Med.* 2001, 14:39.
12. Held C, Hjendahl P, Wallen H.N. et al. Inflammatory and hemostatic markers in relation to cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris. Results from the APSIS Study. *Atherosclerosis* 2000, 148:179.
13. Willett J, Kiechl S, Oberhollenzer F et al. District Risk Profiles of Early and Advances Atherosclerosis. Prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 528.
14. Evans RW, Shaten J, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH, for the MRFIT Research Group. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947-53.
15. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 2000; 99:237-42.
16. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96:4219-25.
17. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1057-60.
18. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1052-6.
19. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New Engl J Med* 2001, 344:1959.

20. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M et al. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – A 10 year follow-up study. *Atherosclerosis* 2002, 160:433. 21. Ridker PM, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000, 342:836. 22. Ridker PM, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336:973. 23. Nowicka G. Czynniki genetyczne i ich znaczenie w ocenie ryzyka miażdżycy. *Diagn. Lab.* 2000, 36:339. 24. Nowicka G. Układ genetyczny a odpowiedź metaboliczna na zmiany składu diety. *Żyw. Człow. Metab.* 2000, 27:277.
25. Maitland-van der Zee A, Klungel OH, Stricker B et al. Genetic polymorphisms: importance for response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002, 163:213. 26. Jamshidi Y, Flavell DM, Hawe E et al. Genetic determinants of the response to bezofibrate treatment in the lower extremity arterial disease event reduction (LEADER) trial. *Atherosclerosis* 2002, 163:183

Czynniki hemostatyczne w chorobach układu krążenia: rola w progresji, diagnostyce i prewencji zakrzepów tętniczych i żylnych

Maria Jastrzębska

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Samodzielna Pracownia Zaburzeń Hemostazy

Wprowadzenie

Czynniki hemostatyczne, reprezentowane głównie przez osoczowe czynniki krzepnięcia krwi i fibrynolizy oraz płytki krwi, są jednym z wielu ogniw niezwykle złożonego układu hemostazy. Jego naczelnym zadaniem jest utrzymywanie płynności krwi w nienaruszonym łożysku naczyniowym oraz zapobieganie krwawieniom po uszkodzeniu naczynia krwionośnego w wyniku procesu mechanicznego lub zmian chorobowych. Sprawność działania układu hemostatycznego uwarunkowana jest występowaniem stanu dynamicznej równowagi pomiędzy krzepnięciem krwi, fibrynolizą i ścianą naczyniową. Zaburzenia tej równowagi przejawiać się będą klinicznie pod postacią skazy krwotocznej lub zakrzepicy. Należy podkreślić, iż mechanizmy współdziałające w progresji powikłań zakrzepowo-zatorowych w chorobach układu krążenia, mimo dużego postępu badań, są ciągle nie do końca poznane. Już w połowie XIX wieku niemiecki anatomopatolog Virchow określił trzy współistniejące przyczyny zakrzepicy, określane po dzień dzień nazwą Triady Virchowa:

1. zmiany w ścianie naczyniowej
2. zmiany w przepływie krwi
3. zmiany w składzie krwi.

Obecnie wiemy, że udział poszczególnych „członów” Triady Virchowa jest różny w zakrzepicy tętniczej i żylniej.

Najczęstszymi zmianami w obrębie ściany naczyń tętniczych wiodącymi do zakrzepicy są miażdżycy i uraz mechaniczny. Natomiast zmiany w ścianie naczyń żylnych predysponujące do zakrzepicy są bardzo trudne do wykrycia.

Zwolnienie przepływu krwi jest częstszą przyczyną zakrzepicy żylniej niż tętniczej, i dotyczy przede wszystkim układu żył głębokich kończyn dolnych (zastój żylny). Warto nadmienić, iż sam zastój żylny rzadko kiedy prowadzi do powstania skrzepliny, konieczna jest tu aktywacja procesu krzepnięcia (zabieg operacyjny, uraz).

Najczęstszymi zmianami w składzie krwi predysponującymi do tętniczej i żylniej choroby zakrzepowej są zaburzenia osoczowego układu krzepnięcia krwi i fibrynolizy.

Do niedawna uważano, że do zakrzepicy zarówno tętniczej, jak i żylniej usposabia nie tyle nadmiar czynników krzepnięcia krwi (wzrost stężenia lub aktywności),

co niedobór inhibitorów krzepnięcia (antytrambina III, białko C, białko S). W odniesieniu zaś do fibrynolizy uważano, iż zahamowanie aktywności fibrynolitycznej jest niezwykle rzadką przyczyną epizodów zakrzepowo-zatorowych. Dzięki bardzo licznym badaniom epidemiologicznym, doświadczalnym, a także genetycznym wiemy dziś, że inne czynniki osoczkowe prowadzą do zakrzepicy tętniczej (wzrost stężenia fibrynogenu i czynnika VII, nadmiar inhibitora aktywatora plazminogenu i czynnika von Willebranda oraz aktywacja płytek krwi), a inne do zakrzepicy żyłnej (defekty czynników szlaku przemian białka C oraz niedobór antytrambiny III). Fakt ten sprawia, że obecnie powinniśmy mieć inne spojrzenie na diagnostykę i prewencję choroby zakrzepowej toczącej się w łożysku naczyń tętniczych i żylnych.

Czynniki hemostatyczne a zakrzepica tętnicza: czynniki ryzyka miażdżycy

Badania nad metabolicznymi czynnikami zagrożenia incydentami zakrzepowymi w krążeniu tętniczym potwierdzają występowanie wzajemnych powiązań pomiędzy zakrzepicą i miażdżycą. Dzięki tym badaniom wiemy obecnie, że zarówno choroba zakrzepowa jak i miażdżycza są następstwem tych samych procesów metabolicznych, zachodzących z różnym natężeniem; w procesach tych istotną rolę pełnią czynniki hemostatyczne. Zainteresowanie rolą czynników hemostatycznych w patogenezie miażdżycy i chorób rozwijających się na jej tle bardzo znacznie wzrosło w ostatnich latach. Spowodowane jest to faktem, iż klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy (dyslipidemie, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, nikotynizm) pozwalają tylko częściowo ocenić zagrożenie ostrymi epizodami naczyniowymi. Warto nadmienić, iż mimo związku zakrzepicy tętniczej z procesem miażdżycowym tylko niektóre czynniki hemostatyczne są potencjalnymi „winowajcami” zwiększonego ryzyka występowania ostrych incydentów wieńcowych lub mózgowych. Należą do nich: fibrynogen (Fb) i produkty rozpadu fibryny (D-Dimery), czynnik VII zewnątrzpo pochodnego toru krzepnięcia krwi (FVII), czynnik von Willebranda (vWF) oraz inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Ich znaczenie w progresji, diagnostyce i prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVD) zostało udokumentowane badaniami prospektywnymi, klinicznymi i doświadczalnymi.

Fibrynogen (Fb) i D-Dimery (D-D)

Badania prospektywne, kliniczne i doświadczalne

Z wielu dużych badań prospektywnych, takich jak PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), NPHS (Northwick Park Heart Study)), ARIC (Athero-

sclerosis Risk in Communities) oraz CS (Caerphilly Study) wynika, że fibrynogen jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, uwarunkowanym wpływem czynników genetycznych i środowiskowych. Powiązanie choroby niedokrwiennej serca (zawał serca i nagła śmierć wieńcowa) z osoczymym stężeniem Fb może być nawet silniejsze niż z cholesterolem (Chc). Dla przykładu, oceniane w badaniach PROCAM ryzyko epizodów wieńcowych (6-letni okres obserwacji) było niskie przy niskich stężeniach Fb ($<2,36$ g/l), niezależnie od indywidualnych stężeń cholesterolu LDL (LDL-Ch). Ryzyko to znacznie wzrastało w wyższych przedziałach stężeń Fb ($>2,77$ g/l) i oceniono je na 6-krotnie wyższe u osób z równocześnie podwyższonym stężeniem LDL-Ch. Nasuwa się zatem wniosek, iż hipercholesterolemia (HCh), uważana za najistotniejszy czynnik ryzyka miażdżycy, może być znacznie słabszym czynnikiem zagrożenia incydentami naczyniowymi u osób z niskimi stężeniami Fb, tj. poniżej $2,36$ g/l. Potwierdzają to także badania NPHS, w których wykazano, że wzrost stężenia Fb i Chc o jedno odchylenie standardowe w okresie 5 lat obserwacji powodował wzrost zapadalności na chorobę wieńcową serca o 84% dla Fb i o 43% dla Chc. Szczegółowa analiza wyników badań programu PROCAM wykazała ponadto, że ryzyko zapadalności na chorobę niedokrwinną serca (IHD) z powodu podwyższonego stężenia Fb wzrasta wraz z wiekiem niezależnie od płci, jednakże ryzyko to wśród płci żeńskiej dotyczy głównie wieku pre- i menopauzalnego (>45 r.ż.). Podwyższonym stężeniem Fb można by było, m.in., próbować wyjaśnić zwiększoną zapadalność na zawał serca wśród kobiet w wieku powyżej 45 lat. Na dowód tego najnowsze badania skandynawskie, oceniające tzw. wtórne ryzyko, opatrzone akronimem SHEEP, wskazują, iż podwyższone stężenie Fb jest silniejszym czynnikiem ryzyka zawału serca u kobiet niż u mężczyzn.

W badaniach ARIC zwraca uwagę występowanie dodatniej korelacji pomiędzy fibrynogenem a nikotynizmem, wskaźnikiem masy ciała (BMI), ciśnieniem tętniczym krwi, stężeniem LDL-Ch, trójglicerydów (TG), lipoproteiny a (Lpa) i stężeniem glukozy. Stężenie Fb korelowało ujemnie ze stężeniem HDL-Ch oraz aktywnością ruchową. Badania ARIC oraz Caerphilly Study udokumentowały związek podwyższonego stężenia Fb z procesem zapalnym oraz znaczenie tych czynników w progresji CVD. Należy więc pamiętać, iż podwyższone stężenie Fb, białka uznanego za reaktanta ostrej fazy, może zwiększać ryzyko występowania epizodów naczyniowych w okresie nasilonej zapadalności na infekcje, co jak wiemy zdarza się częściej w okresie jesienno-zimowym. Dla przykładu, wzrost stężenia Fb w okresie zimowym o ok. 13 mg/dl ($0,13$ g/l) zwiększa zapadalność na chorobę wieńcową serca o ok. 15% w stosunku do okresu letniego (1).

W ocenie ryzyka CVD z powodu hiperfibrynogenemii istotne znaczenie ma wywiad rodzinny. W programach badawczych opatrzonych akronimem EARS Study i SHH Study wykazano, że osoby z dodatnim wywiadem w zakresie chorób sercowo-naczyniowych (zawał serca przebyty przed 55 r.ż., nadciśnienie tętnicze, chromanie przestankowe, cukrzyca) cechowało występowanie wyższych

stężeń Fb w porównaniu z osobami z wywiadem ujemnym. Uważa się, że podwyższone stężenie Fb może być markerem określającym ryzyko miażdżycy i progresji CVD u dzieci rodziców z obciążającym wywiadem rodzinnym. Dzieci pochodzące z tych rodzin mają nie tylko wyższe stężenie Fb, ale także wyższe ciśnienie tętnicze krwi i aterogenny profil lipidowy, podobnie jak ich rodzice. Niemalże identyczne wyniki pochodzą z naszych badań przeprowadzonych w ramach rodzinnej prewencji kardiologicznej. Wykazaliśmy, iż u synów, których ojcowie przebyli zawał serca przed 55 r.ż., występowało znamienne wyższe stężenie Fb w porównaniu z grupą kontrolną (synowie z rodzin nieobciążonych) (2). Warto nadmienić, iż dotyczyło to tylko tych synów, których ojcowie charakteryzowali się znaczną hiperfibrynogenemią ($>3,5$ g/l).

Wprawdzie wartości referencyjne Fb kształtują się w przedziale 1,5–4,0 g/l (met. chronometryczna wg Claussa), jednak dla oceny ryzyka wieńcowego stężenia Fb nie powinny przekraczać wartości 3,5 g/l. Uzasadniają to prospektywne badania przeprowadzone w ramach wtórnej prewencji (2-letni okres obserwacji), z których wynika, że u ok. 8% chorych, u których wyjściowe stężenie Fb wynosiło powyżej 3,5 g/l (2 miesiące po zawale serca), doszło do ponownego zawału serca (3).

Ryzyko incydentów wieńcowych zwiększa się, jeśli hiperfibrynogenemii towarzyszą inne czynniki ryzyka, takie jak: starszy wiek, płeć (kobiety), okres pre- i menopauzalny, proces zapalny, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, otyłość, dieta wysokotłuszczowa i bogatowęglowodanowa, nikotynizm oraz niska aktywność ruchowa.

Spostrzeżenia wynikające z badań prospektywnych mają swoje odbicie w badaniach klinicznych i doświadczalnych. Hiperfibrynogenemia powyżej 3,5 g/l jest złym wskaźnikiem rokowniczym co do restenozy u chorych po zabiegach angioplastyki wieńcowej (4). Badania w pełnoobjawowej klinicznie IHD wskazują, że podwyższone stężenie Fb nie koreluje ani z ciężkością, ani z objawami klinicznymi zawału serca, ale koreluje ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (5); wskazuje to na rolę Fb w patogenezie miażdżycy. Podwyższenie stężenia fibrynogenu towarzyszy często doświadczalnej miażdżycy indukowanej dietą wysokocholesterolową u szczurów lub też współistnieje z rozwijającą się miażdżycą u królików Watanabe, z genetycznie uwarunkowanym niedoborem receptora LDL. U zwierząt tych rozwija się bardzo szybko miażdżycy, a stężenie Fb wzrasta o ok. 50%.

W podsumowaniu należy podkreślić, iż fibrynogen odgrywa znaczącą rolę w progresji miażdżycy i jej powikłań. Z punktu widzenia lekarza pierwszego kontaktu podwyższone stężenie Fb należy głównie interpretować jako czynnik prognostyczny i rokowniczy (ocena ryzyka występowania epizodów wieńcowych i mózgowych). Natomiast w procesie diagnostycznym większe znaczenie przypisuje się D-Dimerom, produktom proteolizy włókniaka przez plazminę.

Podwyższone stężenie D-D w osoczu krwi (>500 ng/ml) jest objawem aktywacji fibrynolizy i generowania plazminy. Do niedawna przypisywano im przede wszystkim znaczenie w diagnostyce zaburzeń hemostazy o charakterze zespołu uogólnionego krzepnięcia śródnaczyniowego (DIC), zakrzepowego zapalenia żył głębokich kończyn dolnych (DVT) i zatorowości płucnej. Obecnie wiemy, że D-Dimery budzą duże zainteresowanie w tętniczej chorobie zakrzepowej, nie tylko jako czynnik o znaczeniu diagnostycznym (marker ostrego zawału serca), ale głównie prognostycznym i rokowniczym. Z badań prospektywnych oceniających tzw. wtórne ryzyko IHD wynika, iż ryzyko ponownego zawału serca jest większe u chorych z podwyższonym wyjściowo stężeniem D-D, podobnie jak z podwyższonym stężeniem Fb (obserwacja 2-letnia). Co więcej, z badań tych wynika, że ryzyko ponownych incydentów wieńcowych, oceniane w oparciu o pojedyncze i łączone czynniki ryzyka (apoA1, apoB i D-Dimery), jest najwyższe u osób z podwyższonym mianem D-D. Oznacza to, że wzrost D-D ma większe znaczenie w ocenie ryzyka wtórnego aniżeli zaburzenia lipidowe (3). Z badań prospektywnych Caerphilly Study, oceniających pierwotne ryzyko IHD, wynika, iż miano D-D wzrasta wraz z wiekiem i niską aktywnością ruchową. Niektórzy uważają, że wzrost miana D-D, obserwowany niekiedy u osób potencjalnie zdrowych, na wiele lat wyprzedza wystąpienie ostrego epizodu wieńcowego. Stopień podwyższenia miana D-D ma również znaczenie rokownicze u chorych po angioplastyce wieńcowej: u chorych z wyższym stężeniem D-D szybciej dochodzi do restenozy (6). Obserwowany wzrost miana D-D (>1000 ng/ml) w okresie rehabilitacji po przebytych udarach mózgu (ICS) pozwala, wg niektórych autorów, przewidzieć wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych, głównie o charakterze zakrzepicy żyłnej (DVT) (7).

Reasumując, należy z całą stanowczością podkreślić, że jeśli nie D-Dimery – to przynajmniej fibrynogen powinien być oznaczany równie często jak wskaźniki lipidowe. Badania te należałoby przede wszystkim wykonywać u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu krążenia i kumulowaniem się klasycznych czynników ryzyka. Szczegółowa analiza różnych programów badawczych pozwoliła ustalić, iż podwyższone stężenie Fb zwiększa znacznie ryzyko zawału serca, szczególnie przy współistnieniu hipercholesterolemii i nikotynizmu, natomiast wzrost Fb zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu w nadciśnieniu tętniczym.

W celu lepszego zrozumienia potrzeby oznaczania Fb i D-D, przede wszystkim dla działań prewencyjnych CVD, warto wspomnieć o niektórych mechanizmach generowania z udziałem ww. czynników zmian miażdżycowych.

Mechanizmy patofizjologiczne

Podwyższenie stężenia Fb w miażdżycy wynika, m.in., z przewlekłego stanu zapalnego, jako że zmiany miażdżycowe powstają w odpowiedzi na stan zapal-

ny wywołany różnymi urazami śródbłonna naczyniowego. Generowane w procesie zapalnym cytokiny, w tym interleukina 6 (IL-6), stymulują syntezę białek ostrej fazy w wątrobie, także fibrynogenu. Nie poznano, jak dotąd, innych przyczyn uzasadniających wzrost stężenia Fb u chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych, mózgowych czy też obwodowych. Skoro miażdżycza ma właściwości podobne do procesu zapalnego, to istnieje teoretyczna możliwość, że wczesna miażdżycza może prowadzić do stanu zapalnego, który umiarkowanie podwyższa stężenie białek ostrej fazy. Zatem podwyższony Fb nie stanowiłby czynnika przyczynowego, ale objaw zagrożenia wczesną miażdżycą. Oprócz procesu zapalnego, czynnikami nasilającymi udział fibrynogenu w rozwoju wczesnych zmian miażdżycowych jest stres, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie. Dla przykładu, dowiedziono, że dożylna iniekcja adrenaliny i angiotensyny II (badania doświadczalne na modelu zwierzęcym) powoduje wychwyty białek osocza, w tym fibrynogenu i LDL, przez błonę wewnętrzną tętnic i odkładanie fibryny w ścianie naczyniowej. Prowadzi to do osłabienia jej fizjologicznej „nietrombogenności”, co sprzyja progresji miażdżycy. Bardzo istotnym czynnikiem nasilającym progresję zmian miażdżycowych z udziałem fibrynogenu jest lipemia pokarmowa (przedłużona retencja chylomikronów), czynnik budzący w ostatnich latach duże zainteresowanie wielu ośrodków badawczych. Wykazano, iż krążące we krwi lipoproteiny bogate w trójglicerydy (VLDL i ich remnanty) są wydajnym źródłem wolnych kwasów tłuszczowych, które działają cytotoksycznie na ścianę naczyniową, indukując stan zapalny. Naturalną konsekwencją tego stanu jest nasilenie biosyntezy fibrynogenu, o czym była już mowa wcześniej. Potwierdzeniem powyższych spostrzeżeń są również badania własne, w których wykazaliśmy, iż chorych z miażdżycą naczyń wieńcowych, w odróżnieniu od grupy osób zdrowych, cechuje upośledzona eliminacja trójglicerydów i przyrost stężenia Fb podczas przedłużonej lipemii pokarmowej (8).

Do innych efektów aterogennego działania fibrynogenu należą: nasilenie agregacji płytek krwi (wiążanie się Fb z płytkowym receptorem integrynowym, GP IIb/IIIa), stymulowanie proliferacji i chemotaksji wielu komórek uczestniczących w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej oraz nasilenie zjawiska trombofagocytozy przez makrofagi (transport cholesterolu z płytek krwi do monocytów/makrofagów i tworzenie komórek piankowatych). Aterogenne działanie fibrynogenu znajduje również swoje odzwierciedlenie w badaniach klinicznych. Fibrynogen powoduje zaburzenia mikrokrążenia, co związane jest z jego wpływem na parametry hemoreologiczne (wzrost lepkości krwi, agregacja i deformacja erytrocytów). Reologia krwi ma swoje konsekwencje kliniczne, zmniejszając przepływ, usposabiając do zakrzepu lub potęgując miażdżycę (9). Należy postawić pytanie, czy z praktycznego punktu widzenia można zapobiegać rozwojowi miażdżycy poprzez obniżenie stężenia Fb lub poprzez tłumienie mechanizmów aterogenezy, w których uczestniczy to białko.

Działania prewencyjne

Redukcję stężenia Fb na drodze niefarmakologicznej można uzyskać głównie poprzez zmianę stylu życia: stosowanie diety korygującej aterogenny profil lipidowy (dieta z wysoką zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych PUFA i antyoksydantów), uprawianie treningu fizycznego oraz zaprzestanie palenia. Najnowsze badania wskazują, iż osoby z niską masą ciała, spożywające dużo PUFA, antyoksydantów (witamina E) oraz umiarkowanych ilości czerwonego wina mają niższe stężenia Fb (10). W odniesieniu zaś do aktywności fizycznej wykazano, że regularne ćwiczenia fizyczne, uprawiane w okresie kilku miesięcy, zmniejszają stężenie Fb o ok. 0,4 g/l (11).

Wiele miejsca poświęca się badaniom nad sposobami farmakologicznego obniżania stężenia Fb, co jest niezwykle ważne w prewencji wtórnej. Z wielu badań klinicznych i doświadczalnych wynika, że nie ma w zasadzie leków bezpośrednio wpływających na redukcję osoczkowego stężenia Fb. Jednakże duże nadzieje pokłada się obecnie w lekach hipolipemicznych (fibraty i statyny), niektórych lekach hipotensyjnych oraz w hormonalnej terapii zastępczej (HRT). Najwięcej dowodów o wpływie fibratów zgromadzono w odniesieniu do mikronizowanego fenofibratu, bezafibratu i ciprofibratu. Stwierdzono, że leki te obniżają stężenie Fb silniej niż niektóre statyny (12, 13). Co więcej, nasilniej redukują stężenie Fb u chorych z cukrzycą typu 2 (14). Wiele wskazuje, iż fibraty – jak do tej pory – są jedynymi lekami mogącymi obniżyć stężenie Fb w mechanizmie niezależnym od ich hipolipemicznego działania redukują Fb w mechanizmach mediowanych przez receptory proliferacji peroksyosomów (PPAR) (15). W odniesieniu do statyn wykazano, iż największy wpływ na obniżanie stężenia Fb wywiera prawastatyna i simwastatyna (12). Badania nad wpływem leków hipotensyjnych obniżających osoczkowe stężenie Fb są niejednoznaczne. Najwięcej danych zgromadzono o inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE), choć i w tym przypadku istnieją dane kontrowersyjne.

Z niektórych badań populacyjnych wynika, że duże korzyści w zakresie redukcji stężenia Fb odnoszą kobiety stosujące HRT w okresie pre- i menopauzalnym (16); będzie to tematem oddzielnego rozdziału niniejszego opracowania.

Należy również wspomnieć o lekach antypłytkowych, tłumiących mechanizmy aterogenezy z udziałem fibrynogenu. Do najbardziej poznanych leków tej grupy, stosowanych głównie w kardiologii inwazyjnej, należą: przeciwciała monoklonalne, m.in. ReoPro (abcyksymab), skierowane przeciwko receptorowi płytkowemu GP IIb/IIIa oraz tiklopidyna, hamująca ekspresję tego receptora.

Podsumowując, należy pamiętać, iż zmiana stylu życia oraz synergetyczne współdziałanie leków hipolipemicznych, hipotensyjnych, a w szczególnych przypadkach leków antypłytkowych (tiklopidyna i ReoPro) – dają bardzo korzystne efekty w hamowaniu progresji miażdżycy z udziałem fibrynogenu. Europejskie Towarzy-

stwo Miażdżycowe stoi na stanowisku, iż fibrynogen, podobnie jak cholesterol, powinien być włączony do wczesnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych.

Czynnik VII krzepnięcia krwi (FVII)

Badania prospektywne, kliniczne i doświadczalne

Czynnik VII jest jednym z czynników krzepnięcia krwi, w układzie zewnątrz-pochodnym zależnym od witaminy K, o właściwościach proteazy serynowej, syntetyzowanym w wątrobie.

Jego rola jako czynnika odgrywającego rolę w etiopatogenezie i progresji chorób sercowo-naczyniowych (CVD) została najlepiej udokumentowana w stosunku do choroby niedokrwiennej serca (IHD).

Klasycznych dowodów na związek FVII z rozwojem CVD dostarczyły badania przeprowadzone w ramach programu opatrzonego akronimem NPHS. W badaniach tych wykazano, że wzrost aktywności czynnika VII (FVIIc) o jedno odchylenie standardowe (tj. ok. 20–25% aktywności) powodował wzrost zapadalności na chorobę wieńcową serca o 62% w okresie 5 lat obserwacji. Wprawdzie była ona niższa niż dla fibrynogenu (84%), ale wyższa niż dla cholesterolu całkowitego (43%). Godnym uwagi jest fakt, iż FVII, podobnie jak Fb, wykazuje zmiany sezonowe powiązane z częstością zawałów serca: wzrost aktywności FVIIc w okresie zimowym o 4% zwiększa zapadalność na zawał serca o ok. 9%, w stosunku do okresu letniego (1). Zagrożenie rozwojem IHD z powodu wzrostu FVIIc potwierdzają również dwa kolejne duże badania, PROCAM i ARIC Study. Z badań tych wynika ponadto, że podobne jak w przypadku Fb, czynniki środowiskowe (lipidowe i nielipidowe) mają wpływ na zachowanie się FVII. Najbardziej charakterystyczną obserwacją, wynikającą z ww. badań, było to, że FVIIc wykazywał silny związek z parametrami lipidowymi (głównie z trójglicerydami), oraz że jego aktywność wzrastała wraz z wiekiem, niezależnie od płci, a w szczególności u kobiet po 45 r.ż. Jednak ciągle istnieją wątpliwości, czy jest to naprawdę niezależny czynnik ryzyka IHD. Ich powodem są problemy metodyczne związane, po pierwsze, z brakiem standaryzacji w zakresie metod oznaczania FVII, po drugie, ze zjawiskiem tak zwanej zimnej aktywacji FVII, która zachodzi przy przechowywaniu osocza 4° C. Warto wspomnieć, iż najczęściej stosowaną metodą oznaczania FVII, objętą tylko kontrolą wewnątrzlaboratoryjną, jest pomiar aktywności koagulacyjnej tego czynnika po aktywacji *in vitro*, wyrażanej w % normy (wartości referencyjne: 70–130% normy); rzadziej stosowaną metodą jest oznaczanie poziomu antygenowego, wyrażanego w ng/ml (FVII Ag).

Znacznie silniejszy, niż w przypadku fibrynogenu, związek FVII z zaburzeniami metabolizmu lipidowego, otyłością czy też stylem życia, stanowi kolejny po-

wód uniemożliwiający w sposób jednoznaczny zakwalifikowanie FVII jako niezależnego czynnika IHD; jego aktywność determinowana jest głównie występowaniem hipertrójglicerydemii (HTG).

Powiązanie IHD z osoczną aktywnością FVIIc i HTG ma swoje odzwierciedlenie w badaniach klinicznych i doświadczalnych. Wykazano, że podwyższenie FVIIc jest bardzo przydatnym parametrem w ocenie prognozowania ostrych zespołów wieńcowych, zwłaszcza przy współistnieniu endogennej HTG (17). Dane doświadczalne dotyczące wpływu HTG na aktywność FVIIc pochodzą najczęściej z badań dynamicznych, po doustnym obciążeniu posiłkiem bogatotłuszczowym. Osoby wykazujące przedłużoną retencję chylomikronów cechuje znacznie podwyższona aktywność FVIIc, najwyższa w szczycie lipemii pokarmowej (8, 18, 19). Najnowsze badania kliniczne wskazują, że FVIIc koreluje silnie ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, oraz że osoby z dodatnim wywiadem w kierunku IHD cechuje znacznie wyższa aktywność FVII, w porównaniu do osób z wywiadem ujemnym (20).

Reasumując, w praktyce klinicznej lekarza pierwszego kontaktu czynnik VII należy rozważać jako uwarunkowany hipertrójglicerydemią czynnik ryzyka miażdżycy i progresji IHD, o ograniczonym jednak znaczeniu prognostycznym i diagnostycznym.

Należy postawić pytanie, jakie mechanizmy wiodą do powstawania zakrzepowych powikłań miażdżycy generowanych przez czynnik VII.

Mechanizmy patofizjologiczne

Z licznych badań klinicznych i eksperymentalnych wynika, iż czynnik VII, oprócz płytek krwi, jest jednym z głównych przyczyn generacji trombiny i fibryny w obszarze blaszek miażdżycowych. W mechanizmach prowadzących do aktywacji FVII w miażdżycy pełnią rolę zarówno zaburzenia lipidowe o typie hipertrójglicerydemii, jak i komórkowa ekspresja czynnika tkankowego (TF), głównie inicjatora zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia krwi. Najbardziej prawdopodobny mechanizm powiązań pomiędzy HTG a FVII to wpływ ujemnego ładunku lipoprotein bogatych w TG (VLDL, remnanty VLDL, chylomikrony) na aktywację FVII. Hipotezę tę przyjęto na podstawie badań eksperymentalnych podczas lipemii pokarmowej. Dowiedziono, że generowanie i równoczesny transport kwasów tłuszczowych (głównie długołańcuchowych nasyconych) z rdzenia trójglicerydów do fosfolipidowych powierzchni tych lipoprotein wiedzie, poprzez aktywację czynnika XII, do aktywacji FVII. Jak już wspomniano, inną przyczyną aktywacji FVII jest ekspresja TF na powierzchni komórek śródbłonna i monocytów/makrofagów. Do ekspresji TF dochodzi pod wpływem różnych stymulatorów procesu zapalnego, m.in., pod wpływem cytokin zapalnych generowanych w miażdżycy. Prowadzi to w efekcie do utworzenia katalitycznego kompleksu

TF/FVII, zapewniającego 10^6 raza szybszą aktywację krzepnięcia w porównaniu z FVII nie związanym z TF. Wykazano, iż powstawanie katalitycznego kompleksu TF/FVII jest bardziej nasilone w miażdżycy powikłanej hipertrójglicydemią, co tłumaczyłoby w pewnym sensie zwiększone ryzyko incydentów wieńcowych u osób z HTG, w porównaniu z osobami z normolipemią (21). Ponieważ ekspresja TF i generowanie trombiny w obszarze blaszek miażdżycowych prowadzi w ich obrębie do narastania zakrzepu, poszukuje się sposobów ograniczających lokalną aktywację krzepnięcia, a zatem i aktywację czynnika VII. Ma to istotne znaczenie w hamowaniu progresji miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca z udziałem FVIIc.

Działania prewencyjne

Z niefarmakologicznych sposobów hamowania aktywności FVIIc należy głównie wymienić zalecenia dietetyczne. Z wielu badań epidemiologicznych i klinicznych znany jest fakt znacznego obniżania się FVIIc w ślad za ograniczeniem spożycia tłuszczów całkowitych. Najlepsze efekty hamowania FVIIc uzyskuje się kojarząc dietę niskotłuszczową o wysokiej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych serii omega-3 (PUFA ω -3) z lekami hipolipemicznymi z grupy statyn (simwastatyna); dotyczy to jednakże prewencji wtórnej IHD pacjentów z mieszaną hiperlipoproteinemią (22). Z uwagi jednak na wzrost FVIIc uwarunkowany występowaniem HTG, farmakologiczne sposoby redukcji FVIIc skupiają się głównie wokół leków hipolipemicznych z grupy fibratów. Hamowanie przez fibryaty aktywności FVIIc zostało najlepiej udokumentowane w stosunku do gemfibrozilu i fenofibratu (23). Podobnie jak w przypadku fibrynogenu, fibryaty obniżają FVIIc w mechanizmie zależnym i niezależnym od ich hipolipemicznego działania. Przyjmuje się obecnie hipotezę, że fibryaty hamują aktywność FVII, a zatem i generację trombiny na poziomie molekularnym, uczestnicząc w transdukcji sygnałów za pośrednictwem receptorów proliferacji peroksysomów (24). Ma to swoje implikacje kliniczne, przejawiające się redukcją ryzyka zakrzepowego, a zatem i incydentów naczyniowych u chorych z HTG leczonych fibryatami.

Czynnik von Willebranda (vWF)

Badania prospektywne, kliniczne i doświadczalne

Czynnik von Willebranda, postrzegany przez wiele lat jako czynnik warunkujący procesy hamowania krwawień, obecnie rozważany jest jako nowy hemostazyjny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (CVD). Czynnik von Wille-

branda syntetyzowany jest przez komórki śródbłonna naczyniowego i częściowo przez megakariocyty. Uważany jest za czuły marker dysfunkcji śródbłonna naczyniowego (25). Uwalniany do krwi po uszkodzeniu naczynia wzmacnia procesy adhezji i agregacji płytek krwi, inicjując powstawanie zmian zakrzepowych. Na związek vWF z chorobą niedokrwienną serca (IHD) i mózgu (ICS) wskazują prospektywne badania ECAT AP (European Concerted Action in Thrombosis Angina Pectoris), ARIC Study oraz Caerphilly Study. Badanie ECAT było pierwszym badaniem prospektywnym, które dowiodło, że podwyższone stężenie vWF w osoczu krwi ma znaczenie w prognozowaniu epizodów wieńcowych wśród chorych z niestabilną postacią duszniczy bolesnej. Badanie ARIC udokumentowało natomiast związek podwyższonego stężenia vWF z udarem niedokrwiennym mózgu. Ponadto wykazało, iż stężenie vWF było znacznie wyższe u kobiet niż u mężczyzn i wzrastało wraz z wiekiem oraz wskaźnikiem masy ciała, poziomem insuliny oraz trójglicerydów. Zatem badanie ARIC dostarczyło przekonujących dowodów, iż podwyższony poziom vWF, zwłaszcza przy współistnieniu klasycznych czynników ryzyka, usposabia do udaru mózgu bardziej kobiety niż mężczyzn. Natomiast skandynawskie badanie SHEEP, oceniające tzw. wtórne ryzyko (ponowny zawał serca, nagła śmierć sercowa), dowiodło, że podwyższone stężenie vWF prowadzi częściej do epizodów wieńcowych wśród mężczyzn niż kobiet. Analizując powiązania vWF z incydentami naczyniowymi w zależności od płci, należy pamiętać, iż w interpretacji tych wyników powinna być zachowana duża ostrożność. Czynnikiem von Willebranda wykazuje bowiem dużą zmienność biologiczną, a jego poziomy osoczowe kształtują się w zakresie 40–200% (wartości referencyjne dla metody immunofluorescencyjnej ELFA). Warto też pamiętać, iż jednym z najważniejszych czynników wpływających na osoczowe stężenie vWF jest grupa krwi w układzie ABO: osoby z grupą „O” mają o ok. 25% niższe stężenia vWF w porównaniu z grupami A, B oraz AB.

W badaniu prospektywnym Caerphilly Study zwrócono uwagę na związek vWF z procesem zapalnym. Potwierdzają to też niektóre badania *in vitro* na komórkach śródbłonna ludzkich żył pępkowych; komórki te aktywowane cytokinami zapalnymi syntetyzują i uwalniają do krążenia vWF.

Badania kliniczne wskazują, iż stężenie vWF jest znacznie wyższe u chorych z niestabilną dusznicą bolesną w porównaniu z postacią stabilną (26) oraz wyższe u chorych z zawałem serca z załamkiem Q w porównaniu z zawałem serca „non Q” (5). Wykazano też, że vWF koreluje dodatnio ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (27) oraz że może on być czynnikiem predykcyjnym restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej, podobnie jak Fb (4). Związek podwyższonego stężenia vWF z występowaniem okluzji naczyniowych obserwowano także w miażdżycy naczyń mózgowych, szyjnych i obwodowych (28, 29, 30). Podsumowując wyniki omawianych badań, trzeba zwrócić uwagę na „wrażliwość” czynnika von Willebranda na inne klasyczne czynniki ryzyka; pod-

noszą one osoczowe stężenie vWF, a zatem i jego „moc” predykcyjną w prognozowaniu epizodów naczyniowych. Do czynników determinujących stężenie vWF należą: starszy wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, otyłość, palenie tytoniu, niska aktywność ruchowa oraz stan zapalny.

Mimo iż właściwie te same czynniki, co w przypadku Fb, determinują osoczowe stężenie vWF, to jednak nie ma przekonujących dowodów, tak jak dla Fb, na zakwalifikowanie vWF jako niezależnego czynnika ryzyka. Warto podkreślić, iż przy identyfikacji osób dużego ryzyka wieńcowego stężenie vWF wykazuje często dodatnią korelację ze stężeniem Fb (4, 5). Powyższa obserwacja ma również odbicie w badaniach własnych, dokonanych wśród rodzin z dodatnim wywiadem w kierunku IHD. Stwierdzono występowanie istotnie wyższych stężeń zarówno vWF, jak i Fb oraz silnej dodatniej korelacji między tymi czynnikami w grupie synów ojców, którzy przebyli przedwczesny zawał serca (2).

W podsumowaniu należy podkreślić, iż czynnik von Willebranda jest markerem uszkodzenia śródbłonna o prognostycznym znaczeniu w powstawaniu ostrych incydentów mózgowych i wieńcowych. Czynnik ten powinien być obecnie włączony do wczesnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, głównie u osób z nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami lipidowymi i u palaczy tytoniu.

Mechanizmy prowadzące do powstawania zmian zakrzepowych w miażdżycy z udziałem vWF są stosunkowo słabo poznane.

Mechanizmy patofizjologiczne

W procesach generowania zmian zakrzepowych czynnik von Willebranda pełni rolę białka adhezywnego, spajającego płytki krwi ze śródbłonkiem naczyniowym. Dzieje się to za pośrednictwem dwóch receptorów płytkowych, GP Ib (adhezja 1-rzędowa) i GP IIb/IIIa (adhezja 2-rzędowa). W mechanizmach adhezji 1-rzędowej uczestniczą tzw. siły ścinania (shear stress), które przypuszczalnie ulegają zwiększeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego (HT). Stąd wypływa duże zainteresowanie vWF jako czynnikiem prognostycznym epizodów mózgowych i wieńcowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Niektórzy autorzy podkreślają związek vWF z nadciśnieniem tętniczym, a także i z zaburzeniami lipidowymi, sugerując, że są to najważniejsze determinanty wzrostu stężenia vWF w chorobach sercowo-naczyniowych (31). Czynnikiem sprawczym wzrostu vWF w nadciśnieniu tętniczym może być niedobór endogennych nitratów (EDRF/NO), w następstwie czego dochodzi do osłabienia regulacji napięcia naczyniowego, rozwoju nadciśnienia, dysfunkcji śródbłonna i wzrostu vWF. Natomiast w odniesieniu do zaburzeń lipidowych, najbardziej prawdopodobnym czynnikiem sprawczym wzrostu vWF są oksydowane LDL (OxLDL). Kluczowe znaczenie dla zwiększonego ryzyka zakrzepowego z udziałem podwyższonego stężenia vWF mają również takie czynniki, jak hipoksja oraz enzymy proteoli-

tyczne i wolne rodniki tlenowe uwalniane przez neutrofile. W patomechanizmie zmian zakrzepowych z udziałem vWF istotną rolę pełni czynnik reumatoidalny (rheumatoid arthritis). Wykazano, iż podwyższone stężenie vWF posiada wysoką wartość prognostyczną w powstawaniu zawału serca, udaru mózgu oraz zatorowości płucnej u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (32). Wzrost stężenia vWF w osoczu – niezależnie od czynnika indukującego jego śródbłonkową sekrecję – nasila procesy adhezji i agregacji płytek krwi oraz pogarsza warunki reologiczne krwi, co sprzyja zakrzepowym powikłaniom miażdżycy (9).

Należy zatem postawić pytanie, czy i w jaki sposób możemy przeciwdziałać powikłaniom zakrzepowym, w patogenezie których znaczącą rolę odgrywa czynnik von Willebranda.

Działania prewencyjne

Znajomość tylko niektórych mechanizmów zakrzepowego i aterogennego działania czynnika von Willebranda pociąga za sobą ograniczone możliwości zapobiegania progresji chorób sercowo-naczyniowych, w patogenezę których zaangażowany jest vWF.

Do niefarmakologicznych metod obniżania osoczonego stężenia vWF należy ograniczenie spożywania tłuszczów i dietę ubogowęglowodanową, regularne ćwiczenia fizyczne oraz abstynencję nikotynową. Natomiast w prewencji farmakologicznej istotne znaczenie w obniżaniu osoczonego stężenia vWF posiada terapia hipotensyjna i hipolipemiczna (33). Pokłada się też nadzieje w hormonalnej terapii zastępczej. Wykazano, że długoterminowa terapia estrogenowo-progestagenowa ulepsza funkcję śródbłonka naczyniowego, przez co w znacznym stopniu obniża stężenie vWF (34). Pojawiają się doniesienia o lekach tłumiących mechanizmy aterogenezy, w których uczestniczy vWF. Są to rekombinowane białka rLAPP i Calin, izolowane z gruczołów ślinowych pijawek *Haementeria officinalis* i *Hirudo medicinalis*, które hamują adhezję 1-rzędową płytek krwi (blokowanie wiązania się vWF z kolagenem typu I, III i IV), oraz rekombinowany peptyd VCL, antagonistą receptora GP Ib. Jak dotąd leki te były testowane tylko w modelu zwierzęcym zakrzepicy; w przyszłości mogą stanowić nową ofertę terapeutyczną w zapobieganiu restenozie po zabiegach angioplastycznych. Obecnie zaś uważa się, iż mimo braku leków o działaniu skierowanym bezpośrednio na vWF, zmiana stylu życia oraz synergetyczne współdziałanie leków hipotensyjnych i hipolipemicznych może prowadzić do zmniejszenia vWF i ograniczenia zakrzepowych powikłań miażdżycy z jego udziałem.

Inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1)

Badania prospektywne, kliniczne i doświadczalne

Endogenne czynniki fibrynolityczne, w tym głównie tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) oraz jego inhibitor typu 1 (PAI-1), są czynnikami odpowiedzialnymi za utrzymywanie prawidłowej równowagi fibrynolitycznej, będącej przeciwwagą dla procesów krzepnięcia krwi. Naruszenie tej równowagi w kierunku przewagi aktywności antyfibrynolitycznej (wzrost PAI-1), co zachodzi m.in. w naczyniu zmienionym miażdżycowo, wiedzie do okluzji naczyń. Do niedawna uważano, że stany chorobowe powiązane z zakrzepicą są skutkiem niedoboru t-PA. Obecnie wiadomo, że mogą one rozwijać się często przy prawidłowym lub nawet podwyższonym poziomie antygenowym t-PA, gdzie t-PA należy traktować jako czuły marker uszkodzenia śródbłoka naczyniowego. Z bardzo licznych badań wynika, że czynnikiem patogennym jest przede wszystkim podwyższone stężenie i/lub aktywność PAI-1. Stąd wypływa duże zainteresowanie PAI-1, czynnikiem uwalnianym do krążenia głównie przez komórki śródbłoka i płytki krwi, i odpowiedzialnym za upośledzenie fibrynolizy w miażdżycy naczyń. Jego stężenie w osoczu krwi, mierzone metodą immunoenzymatyczną (ELISA), wynosi (4–43 mg/ml).

Związek pomiędzy obniżoną aktywnością fibrynolityczną osocza, uwarunkowaną wzrostem stężenia lub aktywności PAI-1, i/lub, jak sądzą inni, wzrostem stężenia t-PA a występowaniem CVD, głównie choroby niedokrwiennej serca, znajduje potwierdzenie w wielośrodkowych badaniach ARIC Study, Caerphilly Study, ECAT AP oraz Framingham Offspring. W badaniach ARIC wykazano zależność pomiędzy wysokim stężeniem PAI-1 w osoczu a zgrubieniem błony wewnętrznej ściany naczyń, mierzonej ultrasonograficznie, u osób z miażdżycą tętnic wieńcowych (35). Ponadto w badaniach tych stwierdzono dodatnią korelację PAI-1 i t-PA z poziomem trójglicerydów (TG), wartościami ciśnienia tętniczego krwi, cukrzycą, poziomem insuliny, współczynnikiem W/H (talia/biodra), BMI i stężeniem Fb oraz ujemną korelację z poziomem HDL-Ch. Powyższe obserwacje znajdują potwierdzenie w badaniach Caerphilly Study, w których wykazano, iż wszystkie incydenty wieńcowe, jakie zanotowano podczas 5-letniej obserwacji, wiązały się z podwyższeniem obydwu wskaźników fibrynolitycznych mierzonych w chwili rozpoczęcia badania. W badaniach ECAT AP, w których 2-letniej obserwacji poddano 3043 chorych po zawale serca, udokumentowano związek zwiększonego ryzyka epizodów wieńcowych z podwyższonym stężeniem t-PA. Badanie to wykazało, że nie PAI-1, lecz t-PA – jest czynnikiem ryzyka IHD. Natomiast w badaniach populacyjnych Framingham Offspring uzyskano wyniki odwrotne, że nie t-PA lecz PAI-1 jest czynnikiem ryzyka, co udokumentowano u osób z nadciśnieniem tętniczym. Podsumowując wyniki badań prospektywnych, należy zwrócić

uwagę na to, iż obydwa czynniki fibrynolityczne mają znaczenie w ocenie ryzyka wieńcowego, z tym, że t-PA należy traktować jako marker dysfunkcji śródbłonna, natomiast PAI-1 jako czynnik patogenetyczny i prognostyczny.

Łatwo też zauważyć, iż znalezione korelacje obydwu wskaźników fibrynolitycznych z innymi klasycznymi czynnikami ryzyka wskazują na związek defektu fibrynolizy z zespołem metabolicznym, co ma swoje odbicie w badaniach klinicznych; jednakże w badaniach tych większe znaczenie przypisuje się PAI-1 niż t-PA. Klinicznym dowodem na udział PAI-1 w patogenezie miażdżycy jest występowanie wyższych stężeń PAI-1 u osób z bardziej zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi w tętnicach wieńcowych (36). Wykazano też miejscowe podwyższenie PAI-1, w tętnicach wieńcowych zmienionych miażdżycowo, co przyczynia się do destabilizacji płytki miażdżycowej, jej pęknięcia i do ostrych incydentów wieńcowych. Przedstawione dane wskazują, iż PAI-1 pozostaje z miażdżycą i progresją IHD w związku przyczynowo-skutkowym. Oceniając rolę PAI-1 jako czynnika ryzyka należy pamiętać, że na jego stężenie w osoczu istotny wpływ wywiera hipertrójglicerydemia (HTG), nadmiar tkanki tłuszczowej, hiperinsulinizm oraz nadciśnienie tętnicze. Czynniki te, jak już wspomniano wcześniej, są głównymi składowymi zespołu metabolicznego. Obserwowane w tym zespole wysokie zagrożenie incydentami wieńcowymi oraz różnorodność powiązań pomiędzy HTG i PAI-1 są najczęściej skutkiem zaburzeń metabolicznych towarzyszących cukrzycy typu 2. Z powyższego wynika, że pomostem pomiędzy HTG a defektem fibrynolizy, na tle wzrostu PAI-1, jest oporność insulinowa. Związek defektu fibrynolizy z HTG wykazano także w badaniach własnych, przeprowadzonych zarówno w warunkach lipemii pokarmowej u chorych z miażdżycą tętnic wieńcowych (8), jak i statycznie – u chorych z izolowaną HTG (37). Również badania doświadczalne potwierdzają związek aktywności antyfibrynolitycznej (wzrost PAI-1) z niektórymi składowymi zespołu metabolicznego (HTG, hiperinsulinizm) (38, 39).

Osiągnięte wyniki badań wydają się jednoznacznie wskazywać, że PAI-1 jest obecnie postrzegany jako czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, uwarunkowany hipertrójglicerydemią, otyłością, hiperinsulinizmem i nadciśnieniem tętniczym.

Dlatego też w mechanizmach zakrzepicy indukowanej wzrostem PAI-1 należy rozważać poszczególne składowe zespoły metabolicznego.

Mechanizmy patofizjologiczne

W związku z udokumentowanym wpływem składowych zespołu metabolicznego na aktywność fibrynolityczną nasuwa się pytanie, jakie mechanizmy odpowiedzialne są za powiązania pomiędzy PAI-1, trójglicerydami, insuliną i ciśnieniem tętniczym krwi. Częściowej odpowiedzi dostarczyły badania molekularne, na podstawie których można wnioskować, że podwyższenie stężenia i/lub ak-

tywności PAI-1 w osoczu krwi chorych z zespołem metabolicznym wynika najprawdopodobniej z nasilania komórkowej syntezy i sekrecji PAI-1 – przez czynniki towarzyszące temu zaburzeniu. Wykazano bowiem, iż czynnikami tymi są lipoproteiny bogate w TG (VLDL) oraz insulina i jej prekursor (proinsulina), przy czym VLDL nasilają syntezę i uwalnianie PAI-1 z komórek śródbłonka, natomiast insulina i proinsulina – z hepatocytów (38, 39). Z badań tych wynika ponadto, iż VLDL pochodzące od osób z HTG okazały się silniejszymi stymulatorami PAI-1 niż pochodzące od osób z normotrójglicydemią, co tym samym umacnia pogląd o antyfibrynolitycznych właściwościach hipertrójglicydemii. Ocenę zależności pomiędzy PAI-1 a nadciśnieniem tętniczym, kolejną składową zespołu metabolicznego, należy rozpatrywać w relacji do pobudzonego, w nadciśnieniu tętniczym, systemu renina-angiotensyna (RA). Skutkiem pobudzenia systemu RA jest wzrost aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I (ACE) i generowanie angiotensyny II (Ang II). Nasila ona komórkową sekrecję PAI-1 z komórek śródbłonka i mięśniówki gładkiej ściany naczyniowej oraz z płytek krwi. Warto dodać, iż przy nadmiernej aktywacji systemu RA jego antyfibrynolityczne, a zarazem prozakrzepowe właściwości ulegają nasileniu, ponieważ konwertaza przyspiesza katabolizm bradykininy, która w warunkach fizjologicznych stymuluje aktywność fibrynolityczną poprzez śródbłonkową sekrecję t-PA (40). Rozważając powiązania pomiędzy PAI-1 a czynnikami nasilającymi jego syntezę i sekrecję z komórek ściany naczyniowej czy hepatocytów, należy pamiętać o płytkach krwi; są one bardzo bogatym źródłem PAI-1. Z wielu badań prowadzonych w pełnoobjawowej klinicznie IHD wynika, iż to właśnie płytki krwi odpowiedzialne są w największym stopniu za zaburzenia równowagi fibrynolitycznej w ostrych zespołach wieńcowych. W tym miejscu należy wspomnieć, iż płytki krwi wykazują zarówno aktywność profibrynolityczną, jak i antyfibrynolityczną. Stwierdzono, że podczas upośledzonego przepływu krwi, towarzyszącemu ostrym incydentom wieńcowym, przeważa w płytkach krwi aktywność antyfibrynolityczna, a więc generowanie PAI-1 (uwalnianie PAI-1 z płytek krwi pod wpływem trombiny). Ma to swoje implikacje kliniczne: zakrzep z przewagą płytek krwi jest oporny na leczenie trombolityczne.

W ocenie powiązań pomiędzy PAI-1 a czynnikami stymulującymi jego komórkową sekrecję nie wolno pomijać roli lipoproteiny a (Lp(a)), czynnika o silnej determinacji genetycznej i o silnym działaniu antyfibrynolitycznym.

Przedstawione dane dowodzą, że upośledzona fibrynoliza (wzrost PAI-1) jest ważnym czynnikiem o znaczeniu patogenetycznym i prognostycznym, powiązanym zarówno przyczynowo, jak i skutkowo z miażdżycą i progresją choroby niedokrwiennej serca. Nasuwa się pytanie, czy w działaniach profilaktycznych możemy wpływać na normalizację zaburzonej równowagi fibrynolitycznej.

Działania prewencyjne

Z niefarmakologicznych sposobów zapobiegania wzrostowi PAI-1, a zatem przywracających sprawność układu fibrynolizy, należy wymienić dietę niskotłuszczową i ubogowęglowodanową. Również zaprzestanie palenia w znacznym stopniu koryguje fibrynolizę (przywracanie prawidłowej funkcji płytek krwi, hamowanie wydzielania PAI-1).

Leczenie zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego są jednym ze sposobów farmakologicznego korygowania aktywności fibrynolitycznej. W odniesieniu do leków hipolipemicznych, najwięcej danych zgromadzono w stosunku do fibratów. Z większości opracowań klinicznych, a także doświadczalnych wynika, iż fibratami o najbardziej udokumentowanym wkładzie w przywracanie zaburzonej równowagi fibrynolitycznej (obniżanie PAI-1) są gemfibrozil, fenofibrat i ciprofibrat. Największe korzyści z leczenia tymi fibratami odnoszą chorzy z zespołem metabolicznym. Wskazują na to badania Helsinki Heart Study, z zastosowaniem gemfibrozilu, skierowane na ocenę ryzyka wieńcowego na tle upośledzonej aktywności fibrynolitycznej u osób z nadwagą i innymi czynnikami ryzyka charakterystycznymi dla oporności insulinowej (41).

Warto wspomnieć, iż również niektóre statyny mają korzystny wpływ na fibrynolizę. Dla przykładu, prawastatyna stosowana w prewencji pierwotnej jak i wtórnej redukuje ryzyko incydentów wieńcowych m.in. poprzez swe działanie profibrynolityczne (obniżanie PAI-1)(42). Z leków hipotensyjnych największe znaczenie przypisuje się inhibitorom konwertazy (IACE). Inhibitorami ACE dobrze przebadanymi w kierunku ich działania profibrynolitycznego są: captopril, quinapril, imidapril oraz benazepril (43). Wyniki badań dotyczące perindoprilu (Prestarium), jednego z najczęściej stosowanych IACE w praktyce klinicznej, są kontrowersyjne. Może to wynikać z faktu, iż profibrynolityczny efekt działania perindoprilu, jak i pozostałych leków tej grupy, zależy od polimorfizmu I/D (inercja/delecja) genu ACE, co jest w ostatnich latach przedmiotem dużego zainteresowania wielu badaczy.

Znaczenie genetycznych polimorfizmów czynników hemostatycznych w rozwoju miażdżycy

Rozwój technik biologii molekularnej oraz szeroko prowadzone badania genetyczne sprawiły, iż w etiopatogenezie miażdżycy i jej powikłań istotne znaczenie ma polimorfizm omawianych czynników hemostatycznych. Związek pomiędzy obecnością polimorficznych postaci genów kodujących różne czynniki hemostatyczne a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych został najlepiej udokumentowany w stosunku do łańcucha β fibrynogenu (G 455 A), czynnika VII (Arg 353 Gln)

oraz inhibitora fibrylizy PAI-1(4G/5G). Do tej pory nie jest znana ani jedna mutacja, która miałaby determinować osoczowe stężenie vWF. Natomiast poznano mutację w zakresie receptora płytkowego, GP IIb/IIIa (PI A1/A2: substytucja Leu 33 Pro podjednostki IIIa), chociaż znaczenie tego polimorfizmu w rozwoju miażdżycy i jej powikłań zostało stosunkowo najslabiej poznane i udokumentowane.

W praktyce klinicznej lekarza pierwszego kontaktu bardzo istotnym problemem jest obserwowany niekiedy brak odpowiedzi na leczenie lub nawet niekorzystne efekty terapii. Należy więc pamiętać, iż osobnicze różnice w skuteczności działania różnych leków, stosowanych w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób rozwijających się na tle miażdżycy, mogą w znacznej mierze wynikać z niejednorodnego podłoża genetycznego. Dotyczy to także odpowiedzi na leczenie mające korygować czynniki hemostatyczne. Dla przykładu, nosiciele alleli A polimorficznej odmiany genu kodującego łańcuch β fibrynogenu mają wyższe stężenia Fb (44). Fakt ten może sprawiać, że fibrynogen stosunkowo najtrudniej podlega modyfikacji środowiskowej. Warto pamiętać, iż czynniki genetyczne odpowiadać mogą za ok. 50% zmienności stężenia fibrynogenu. Kolejny przykład to czynnik VII. Nosiciele alleli Arg353 polimorficznej odmiany FVII (substytucja drugiej zasady kodonu A/G w pozycji Arg353) cechują się wyższymi poziomami FVIIc. Badania FVII u kobiet w okresie menopauzy i okresu postmenopauzalnego wykazują, iż kobiety będące nosicielkami alleli Arg353 narażone są na większe ryzyko choroby wieńcowej serca w tym okresie, z powodu znacznie wyższego poziomu antygenowego jak i aktywności czynnika VII (FVIIAg i FVIIc), niż nosicielki alleli Gln353 (45). Istnieją sporne opinie co do stosowania u nich hormonalnej terapii zastępczej, ponieważ, jak wynika z niektórych badań, terapia ta zwiększa poziom antygenowy FVII i/lub jego aktywność (będzie to tematem kolejnego rozdziału). Coraz częściej próbuje się tłumaczyć różnice w skuteczności różnych metod prewencji w zakresie obniżania PAI-1 polimorfizmem 4G/5G PAI-1 (delecja/insercja regionu 5' promotora PAI-1). Nosiciele alleli delecyjnych 4G mają wyższe osoczowe stężenia PAI-1, najbardziej zaznaczone u osób z hipertrójglicerydemią i podwyższonym BMI (36), i co więcej, u kobiet okresu postmenopauzalnego (46); u osób tych częściej rozwija się choroba niedokrwienna serca. W przypadku PAI-1, „obwiniane” o chorobę niedokrwienną serca niekorzystne genotypy (nosiciele alleli 4G) mogą stać się wskazówką do wdrożenia hormonalnej terapii zastępczej, bowiem terapia ta z reguły obniża PAI-1. Znane są pojedyncze doniesienia, że indukowany przez HRT spadek stężenia PAI-1 korelował z nosicielstwem alleli 4G (46).

Inny przykład dotyczy prewencji farmakologicznej lekami antypłytkowymi. Chorzy z chorobą wieńcową serca, będący nosicielkami alleli A2 (polimorfizm podjednostki IIIa receptora płytkowego), w przeciwieństwie do nosicieli alleli A1, odnoszą lepsze korzyści z leczenia antypłytkowego aspiryną (47).

Zagadnienie związane z wpływem polimorfizmów genetycznych ww. czynników hemostatycznych na efekty leczenia wymaga jednak dużych wielośrodkowych badań klinicznych. Mimo iż w dziedzinie tej dokonał się duży postęp, to z punktu widzenia lekarza rodzinnego do przyszłości wciąż należą rutynowe badania genetyczne, w oparciu o które można by ukierunkowywać postępowanie terapeutyczne.

Czynniki hemostatyczne o słabiej udokumentowanej roli w rozwoju miażdżycy

W sytuacji, kiedy nie udaje się ustalić związku pomiędzy klasycznymi hemostatycznymi czynnikami ryzyka (Fb, FVII, vWF, PAI-1) a chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD), należy pamiętać o roli innych czynników, takich jak:

- czynniki szlaku przemian białka C: białko C (PC) oraz zmutowany czynnik V, czyli mutacja Leiden (FV:Q506), będąca najczęstszą przyczyną oporności na aktywowane PC (defekt APCR),
- polimorfizm protrombiny (G 20210 A),
- antytrombina III (AT III).

Wprawdzie są to czynniki o pierwszoplanowym znaczeniu w rozwoju żyłnej choroby zakrzepowej (będzie to tematem następnego rozdziału), ale badania kliniczne i prospektywne ostatnich lat wskazują również na ich rolę w patogenezie tętniczej choroby zakrzepowej. Uważa się, że mutacja Leiden i powiązany z nią defekt APCR oraz polimorfizm G 20210 A (allele A determinujące wyższe stężenia protrombiny) są głównymi czynnikami ryzyka młodzieńczego udaru mózgu (48), natomiast mutacja Leiden i defekt APCR – czynnikami predykcijnymi choroby wieńcowej serca. W odniesieniu do choroby wieńcowej serca sugeruje się, że mutacja Leiden i defekt APCR zwiększają ryzyko zawału serca i nagłej śmierci sercowej wśród młodych kobiet palących papierosy i zażywających doustne środki antykoncepcyjne (49). Opisywane są również pojedyncze przypadki występowania defektu APCR bez mutacji Leiden, będącego przyczyną ostrych incydentów wieńcowych u młodych kobiet (50). Uważa się, iż jedną z przyczyn defektu APCR bez mutacji Leiden, jako przyczyny zawału serca u młodych kobiet, może być podwyższone stężenie czynnika VIII (nabyty defekt APCR będzie tematem żyłnej choroby zakrzepowej).

Z badań prospektywnych ARIC Study, oceniających związek białek antykoagulacyjnych z tętniczą chorobą zakrzepową wynika, iż obserwowano tu obniżenie aktywności PC, czyli tak jak to zachodzi w żyłnej chorobie zakrzepowej (51). W innych badaniach prospektywnych, Rotterdam Study, notowano wzrost aktywności inhibitorów krzepnięcia, głównie AT III (52). Warto podkreślić, iż ARIC Study jest właściwie jedynym badaniem wskazującym na związek obniżonego stężenia białka C z zakrzepicą tętniczą; dowiedziono, iż obniżenie aktywności PC zwiększa przede wszystkim ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu. Nie jest na-

tomiast jasne, jaką rolę w powikłaniach zakrzepowych miażdżycy pełni podwyższona aktywność inhibitorów krzepnięcia. Autorzy badań Rotterdam Study wysunęli hipotezę, że kumulujące się czynniki ryzyka miażdżycy powodują nasilenie kompensacyjnej odpowiedzi organizmu. Zatem podwyższenie AT III, czy też PC, należałoby rozważać jako czynniki zagrożenia epizodami zakrzepowymi.

W podsumowaniu listę czynników hemostatycznych, mających znaczenie w progresji, diagnostyce i prewencji tętniczej choroby zakrzepowej, zestawiono w tab. 1.

Czynniki hemostatyczne a zakrzepica żylna: czynniki ryzyka trombofilii

Żylna choroba zakrzepowa, znana pod pojęciem „trombofilii”, przebiega klinicznie pod postacią nawracającego zapalenia żył głębokich kończyn dolnych

Czynnik	Skrót	Ryzyko CVD	Znaczenie	Prewencja
fibrynogen	Fb	wzrost stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • w patogenezie (związek z HCh) • prognostyczne (IHD, ICS) • rokownicze (restenoza po PTCA) 	niefarmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • abstynencja nikotynowa • trening fizyczny • dieta niskotłuszczowa bogata w PUFA • czerwone wino farmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • leki hipolipemiczne S: prawastatyna, simwastatyna F: fenofibrat, bezafibrat • HRT
D-Dimery	D-D	wzrost stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • diagnostyczne (marker AMI) • prognostyczne (IHD) • rokownicze (restenoza po PTCA, DVT po ICS) 	niefarmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • trening fizyczny
czynnik VII	FVII	wzrost aktywności i stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • w patogenezie (silny związek z HTG) • prognostyczne? • diagnostyczne? 	niefarmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • dieta niskotłuszczowa bogata w PUFA farmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • leki hipolipemiczne F: gemfibrozil, fenofibrat S: simwastatyna, kojarzona z PUFA

ciąg dalszy na następnej stronie

czynnik von Willebranda	vWF	wzrost stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • prognostyczne (IHD, ICS; związek z HT) • marker dysfunkcji śródbłonna 	niefarmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • abstynencja nikotynowa • trening fizyczny • dieta niskotłuszczowa farmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • terapia hipotensyjna i hipolipemiczna • HRT
inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu	PAI-1	wzrost stężenia lub aktywności	<ul style="list-style-type: none"> • w patogenezie (związek z HTG, HT, HI i otyłością) • prognostyczne (IHD w zespole metabolicznym) 	niefarmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • abstynencja nikotynowa • dieta niskotłuszczowa, ubogowęglowodanowa farmakologiczna <ul style="list-style-type: none"> • leki hipolipemiczne F: gemfibrozil, fenofibrat S: prawastatyna • leki hipotensyjne IACE: captopril, quinapril, imidapril, benazepril • HRT
białko C	PC	spadek aktywności lub stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • w patogenezie młodzieńczego udaru mózgu 	
antytrombina III	AT III	wzrost aktywności lub stężenia	<ul style="list-style-type: none"> • zagrożenie epizodami zakrzepowymi przy kumulowaniu się klasycznych czynników ryzyka? 	

Tab. 1 Hemostatyczne czynniki ryzyka w chorobach sercowo-naczyniowych (CVD).

IHD – choroba niedokrwienności serca, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, ICS – udar niedokrwienności mózgu, HT – nadciśnienie tętnicze, AMI – ostra faza zawału serca, HI – hiperinsulinizm, DVT – zakrzepica żył głębokich S – statyny, PTCA – angioplastyka wieńcowa, F – fibraty, HCh – hipercholesterolemia, IACE – inhibitory konwertazy, HTG – hipertrójglicerydemia, HRT – hormonalna terapia zastępcza.

(DVT) lub żył powierzchownych, rzadziej jako zatorowość płucna (PE) lub zakrzepice o nietypowej lokalizacji (żyły krezkowe, żyła wrotna). Zakrzepice żyłne często występują rodzinnie, co sugeruje w największej mierze ich tło genetyczne. Jednakże w patogenezie zakrzepic uwzględnić należy nie tylko czynniki genetyczne (trombofilia wrodzona – pierwotna), ale także czynniki nabyte (trombofilia nabyta – wtórna). Badania populacyjne dowodzą, iż częstość występowania trombofilii wrodzonej w ogólnej populacji oceniana jest jako 1:2500, a więc zaburzenie to pojawia się 5-krotnie częściej niż hemofilia. Za najczęstszą przyczy-

nę trombofilii wrodzonej, występującej głównie u osób poniżej 40 r.ż. i nie obciążonymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, uważa się zaburzenia na szlaku przemian białka C (PC), a mianowicie: wrodzoną oporność na aktywowane białko C (APCR), uwarunkowaną mutacją Leiden (FVL), niedobór białka C (PC) i jego kofaktora białka S (PS) oraz niedobór antytrombiny III (AT III). Słabiej udokumentowanymi przyczynami trombofilii wrodzonej są: podwyższone stężenie protrombiny (FII), determinowane występowaniem polimorficznej odmiany (allele A) genu protrombiny (FII G 20210 A), niedobór plazminogenu oraz zmiany strukturalne w obrębie cząsteczki fibrynogenu i plazminogenu (tzw. dysfibrynogenemia i dysplazminogenemia). Z innych, niehemostatycznych, czynników ryzyka trombofilii wrodzonej, co wykracza poza ramy niniejszego artykułu, należy wymienić hiperhomocysteinemię – uwarunkowana jest ona polimorfizmem C 677 T (allele T) genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR), enzymu katalizującego przemianę homocysteiny do metioniny. Z czynników hemostatycznych, odgrywających rolę w patogenezie trombofilii nabytej, należy wymienić upośledzenie fibrylizy (wzrost PAI-1), obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA) oraz nadpłytkowość. Ostatnio podkreśla się także znaczenie podwyższonego stężenia czynnika VIII oraz fibrynogenu jako przyczyny występowania tzw. fenotypowej oporności na białko C, bez mutacji Leiden. Listę wszystkich ww. czynników trombofilii zawiera tab.2.

Należy pamiętać, iż niezależnie od wrodzonego czy nabytego charakteru trombofilii, istnieje grupa czynników zwiększająca ryzyko jej wystąpienia. Należą do nich:

- hormonalna terapia zastępcza
- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych
- ciąża i okres połogu
- urazy, unieruchomienie, zabiegi chirurgiczne.

Zaburzenia układu antykoagulacyjnego białka C jako najczęstszej przyczyny trombofilii

Głównym mechanizmem tego układu jest mechanizm trombomodulina – białko S – białko C – czynnik V i czynnik VIII. Trombomodulina jest śródbłonkowym receptorem dla trombiny, z którą tworzy stechiometryczny kompleks podczas aktywacji krzepnięcia krwi. Kompleks ten w obecności fosfolipidów, jonów wapnia oraz kofaktora, białka S, aktywuje nieczynną postać białka C do formy aktywnej (APC). Z kolei APC powoduje proteolizę i w następstwie inaktywację aktywnych form czynników Va i VIIIa; inaktywacja Va i VIIIa zapobiega trombinoi fibrynogenezie. Wśród przyczyn trombofilii wrodzonej, związanej z układem antykoagulacyjnym białka C, za najczęstszą uważana jest oporność na aktywo-

wane białko C (defekt APCR), determinowana w 90% mutacją punktową czynnika V (53). Pionierskie w tej dziedzinie badania szwedzkiej grupy Dahlbacka i wsp. (1993 r.), kontynuowane później w wielu ośrodkach europejskich, dowiodły, iż mutacja ta polega na strukturalnej zmianie w łańcuchu ciężkim czynnika V: substytucji argininy w pozycji 506 przez glutaminę. Po aktywacji zmutowany czynnik V, określane jako FV:Q506 lub FVL (czynnik V Leiden), jest częściowo niewrażliwy na antykoagulacyjne działanie białka C, wykształca się oporność (defekt APCR), co prowadzi do nadkrzepliwości. Defekt APCR wywołany FVL dziedziczy się autosomalnie i występuje z częstością 2–14% w ogólnej populacji, natomiast wśród pacjentów z rozpoznaną klinicznie zakrzepicą żylną częstość występowania ww. zaburzeń oceniana jest na 20–60% (54). Wykazano, że FVL w postaci heterozygotycznej wiąże się z 5–10-krotnie częstszym ryzykiem trombofilii; ryzyko to jest jeszcze wyższe u homozygot FVL (55). Należy pamiętać, że trombofilia może także wystąpić przy defekcie APCR bez mutacji Leiden, co wykazano w badaniach populacyjnych w programie LETS (Leiden Thrombophilia Study). Badania te zmieniły panujący przez wiele lat pogląd o prawie wyłącznie wrodzonym charakterze defektu APCR. Oczywiście, iloraz szans wystąpienia jawnej klinicznie zakrzepicy żylny u osób z opornością uwarunkowaną mutacją Leiden oceniony został na 3-krotnie wyższy (odd ratio: 1,7–6,1), w porównaniu z ilorzem szans bez mutacji, wynoszącym średnio 1,7 (odd ratio: 1,0–2,7) (56). Badania powyższe jednoznacznie dowiodły, że defekt APCR oraz mutacja Leiden są niezależnymi czynnikami ryzyka trombofilii. Autorzy tych i innych badań sugerują, że przyczyną nabytego defektu APCR jest podwyższenie stężenia niektórych osoczowych czynników krzepnięcia, głównie czynnika VIII i fibrynogenu, chociaż mechanizmy dla ww. zjawiska nie są znane. Wydaje się, że w powstawaniu defektu APCR bez współwystępującej mutacji Leiden, znaczącą rolę mogą także odgry-

Trombofilia wrodzona		Trombofilia nabyta
potwierdzone	prawdopodobne	
– oporność na aktywowane białko C (APCR), mutacja Leiden (FVL)	– wysoki poziom protrombiny (allele A polimorfizmu F II G20210A)	– defekt fibrylizacji (wysoki poziom PAI-1)
– niedobór białka C	– niedobór plazminogenu	– przeciwciała antyfosfolipidowe
– niedobór białka S	– dysfibrynogenemia	– nadpłytkowość
– niedobór AT III	– dysplazminogenemia	– wzrost stężenia FVIII i Fb – (przyczyna APCR bez FVL)
	– hiperhomocysteinemia	

Tab. 2 Czynniki ryzyka trombofilii wrodzonej i nabytej.

wać przeciwciała antyfosfolipidowe, doustne środki antykoncepcyjne oraz hormonalna terapia zastępcza (57).

Rzadszymi przyczynami trombofilii, na tle zaburzeń układu antykoagulacyjnego białka C, są defekty ilościowe lub jakościowe samego białka C i jego kofaktora, białka S. Populacyjne badania kohortowe dowodzą, iż niedobory białek antykoagulacyjnych PC i PS, łącznie z niedoborem AT III, są przyczyną zakrzepicy żyłnej tylko w ok. 5% przypadków. Uważa się, że osoczowe stężenie PC uwarunkowane jest polimorfizmem genetycznym w odcinku promotorowym genu kodującego białko C. Wykrycie polimorficznych odmian genu PC pozwala częściowo tłumaczyć fakt, dlaczego u niektórych osób z klinicznymi objawami zakrzepicy żyłnej, uwarunkowanej niedoborem białka S, stężenie i/lub aktywność białka C jest prawidłowa. Potwierdzeniem ww. obserwacji są również badania własne, w których stwierdzono obniżenie PS, najbardziej prawdopodobnej przyczyny trombofilii o charakterze DVT, przy prawidłowym poziomie aktywności PC. Wskazuje to na pewną niezależność aktywacji białka C od PS, mimo iż do przeciwwakrepedowego działania aktywnego PC wymagana jest obecność PS jako kofaktora. Istnieje jednak niezależna od aktywnego białka C aktywność antykoagulacyjna białka S. Związana ona jest z inaktywacją kompleksu protrombinazy (FXa, FVa, fosfolipidy) lub też z bezpośrednią inaktywacją aktywnego czynnika X (FXa) przez białko S. Zatem obniżenie PS, przy niezmiennym poziomie PC, może być niezależnym czynnikiem ryzyka trombofilii (58). Pojawia się jednak problem, ponieważ niedobór PS, jako czynnika ryzyka trombofilii, jest jednym z najtrudniejszych metod określających to ryzyko. Spowodowane to jest dużą zmiennością PS w populacji ogólnej, spowodowanej wpływem wieku, płci, stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych oraz okresem pre- lub menopauzalnym u kobiet. Dlatego w diagnostyce trombofilii uwarunkowanej niedoborem PS tak ważne jest ustalenie tzw. punktu odcięcia (cut-off). Dla przykładu, ryzyko zakrzepicy żyłnej na tle niedoboru PS poniżej wartości „cut-off” jest największe u kobiet młodszych, zażywających środki antykoncepcyjne oraz w okresie premenopauzalnym, natomiast poziomy PS poniżej wartości „cut-off” u mężczyzn nie ciągną za sobą ryzyka zakrzepicy (59).

W sytuacjach kiedy nie udaje się ustalić przyczyny trombofilii w oparciu o badania czynników uczestniczących na szlaku przemian białka C, należy pamiętać o występowaniu trombogenicznej odmiany genu protrombiny (polimorfizm FII G 20210 A). Nosiciele alleli A polimorfizmu FII G 20210 A mają wysokie stężenie protrombiny i zwiększone ryzyko trombofilii. Defekt ten w populacji ogólnej występuje z częstością ok. 5%, natomiast u chorych z potwierdzoną klinicznie zakrzepicą – w ok. 20% przypadków (60).

Diagnostyka żyłnej choroby zakrzepowej

W praktyce klinicznej lekarza pierwszego kontaktu diagnostyka trombofilii powinna obejmować następujące etapy badań:

- wywiad – incydenty zakrzepowo-zatorowe w rodzinie, wiek pacjenta (<40 r.ż.) oraz w przypadku nawrotów zakrzepicy – wiek pierwszego incydentu zakrzepowego;
- badania fizykalne – objawy zakrzepicy żył głębokich i powierzchniowych kończyn dolnych, objawy zatorowe, badania radiologiczne i scyntygraficzne;
- badania podstawowe (dla wykluczenia trombofilii nabytej) – morfologia krwi obwodowej, liczba płytek krwi, aminotransferazy, profil lipidowy oraz badania hemostazy (czas APTT, czas protrombinowy PT, fibrynogen i czynnik VIII);
- badania uzupełniające I rzutu – test oporności na aktywowane białko C (APCR), białko C i S, antytrombina III, przeciwciała antyfosfolipidowe;
- badania uzupełniające II rzutu – homocysteina, inhibitor t-PA (PAI-1);
- badania genetyczne – mutacja Leiden (FVL), polimorfizm protrombiny (FII G 20210 A);
- badania pomocnicze – markery aktywacji krzepnięcia (F1+2) oraz markery aktywacji fibrynolizy (D-Dimery, kompleksy PAP).

Markery F1+2 (powstałe z rozszczepienia protrombiny pod wpływem FXa), D-Dimery oraz PAP (kompleksy plazmina-antyplazmina) mają pewne znaczenie w wykrywaniu nadkrzepliwości u pacjentów z bezobjawowym przebiegiem trombofilii uwarunkowanej wrodzonym niedoborem PC i PS. Z bardzo bogatego piśmiennictwa dotyczącego oceny przydatności D-D, jako nieinwazyjnej metody diagnozowania DVT wynika, że wartości D-D poniżej 500 ng/ml wykluczają występowanie DVT, co potwierdzono ujemnymi wynikami badań klinicznych (61).

W podsumowaniu: w diagnostyce trombofilii na szczególną uwagę zasługuje badanie defektu APCR oraz FVL. Z uwagi na dużą częstość występowania FVL w populacji chorych z zakrzepicą żylną, badanie na nosicielstwo mutacji Leiden będzie prawdopodobnie w przyszłości zaliczane do badań przesiewowych przed zabiegami chirurgicznymi oraz wdrożeniem u kobiet, w okresie pre- i menopauzalnym, hormonalnej terapii zastępczej.

Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na hemostatyczne czynniki ryzyka

Wyniki badań wpływu doustnej hormonalnej terapii zastępczej (HRT) na układ hemostazy nie są jednoznaczne. Dotyczy to zarówno wpływu HRT na hemostatyczne czynniki ryzyka tętniczej, jak i żyłnej choroby zakrzepowej. Z większości randomizowanych badań, przeprowadzonych głównie u kobiet okresu meno- i postmenopauzalnego, wynika, iż przyczyn rozbieżności uzyskiwanych

danych jest kilka, a mianowicie: zależy to od rodzaju stosowanego preparatu hormonalnego, jego dawki, czasu leczenia i, co najważniejsze, sposobu leczenia. Z przeglądu obszernego na ten temat piśmiennictwa wynika, iż najczęściej stosowanymi preparatami HRT są estrogeny skoniugowane (CEE) lub natywne/syntetyczne (walerianian estradiolu) stosowane w monoterapii lub też, co jest częstsze, kojarzone z takimi gestagenami jak MPA (octan medroksyprogesteronu) czy też MP (mikronizowany progesteron). W ocenie wpływu terapii estrogenowo/gestagenowej (CEE + MPA lub CEE + MP) na układ hemostazy istotne znaczenie ma sposób leczenia, czy jest to terapia cykliczna czy ciągła.

Ocena wpływu HRT na hemostatyczne czynniki ryzyka zakrzepicy tętniczej

Stosunkowo najmniej od rodzaju preparatu i sposobu leczenia HRT zależy osoczowe stężenie fibrynogenu (Fb). Jedno z najbardziej znanych badań, badanie PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial), wykazało, że stężenie Fb w grupie kobiet zażywających HRT było znamienne niższe w porównaniu z grupą placebo, zarówno pod wpływem monoterapii CEE, jak i łącznie z progestagenami (MPA lub MP). Obniżenie stężenia Fb pod wpływem każdego rodzaju terapii HRT znajduje również odzwierciedlenie w innych, bardzo licznych, badaniach randomizowanych (62, 63, 64, 65, 66). Obniżenie osoczowego stężenia Fb, jak już wspomniano wcześniej, ma kluczowe znaczenie w prewencji choroby wieńcowej serca u kobiet powyżej 45 r.ż. Bardzo korzystny wpływ HRT na stężenie Fb u kobiet po 45 r.ż. wykazano w badaniach fińskich, w randomizowanym programie opatrzonym akronimem FINRISK Hemostasis Study (16). Istotnym spostrzeżeniem wynikającym z badań FINRISK było uzyskanie zahamowania przyrostu stężeń Fb wraz z wiekiem. Stężenie Fb w grupie kobiet stosujących HRT nie przekraczało wartości 3,5 g/l, a więc stężeń krytycznych dla układu sercowo-naczyniowego, w porównaniu z grupą kobiet nie stosujących HRT; tu stężenia Fb rosły w poszczególnych klasach wiekowych (45–64 r.ż.) od wartości 3,5 g/l do ok. 4,0 g/l. Podsumowując wpływ HRT na stężenie Fb, łatwo zauważyć dużą zgodność uzyskiwanych wyników badań, czego nie można powiedzieć o wpływie HRT na czynnik VII (FVII). Z jednej strony istotną przyczyną rozbieżności wyników w zakresie oceny wpływu HRT na FVII są problemy metodologiczne oznaczania FVII, poziomu antygenowego (FVIIAg) i/lub aktywności koagulacyjnej (FVIIc), z drugiej zaś rodzaj preparatu hormonalnego i typ leczenia. W niektórych badaniach stwierdzono, że HRT powoduje wzrost zarówno poziomu antygenowego (FVIIAg), jak i aktywności (FVIIc) czynnika VII (62, 67), lub tylko wzrost aktywności (63). Nie zostało to potwierdzone w innych badaniach, w których zarówno stężenie, jak i aktywność pozostawały niezmienione (64) lub nawet ulegały zmniejszeniu (głównie aktywność) (68). Oceniając kierunek zmian czynnika

VII (wzrost, brak zmian, obniżenie) w zależności od rodzaju stosowanego preparatu i typu leczenia HRT, zauważa się, że wzrost FVII powodują głównie estrogeny stosowane w monoterapii jak i kojarzone z progestagenami (CEE + MPA) w terapii cyklicznej, natomiast ciągła terapia estrogenowo/gestagenowa (CEE + MPA) nie indukuje zmian FVII. Wzrost FVII Ag i/lub FVIIc wskazuje na trombogeniczne działanie estrogenów, jednakże mechanizmy indukowania stanu prozakrzepowego przez estrogeny nie są znane. W niektórych z badań wykazano, że podczas HRT dochodzi również do znacznego podwyższenia stężenia markerów generacji trombiny (F1+2), co tym bardziej potwierdzałoby trombogeniczne działanie HRT (66, 67, 69). Należy podkreślić, że skoniugowany estradiol w dawce 0,625 mg/d powoduje po 3 miesiącach terapii wzrost stężenia F1+2 o 40%, a w dawce podwójnej (1,25 mg/d) – nawet o 100% (69). Sugeruje się, iż wzrost aktywności FVII oraz F1+2 – będących wskaźnikiem pobudzenia zewnątrzpochodnego toru krzepnięcia krwi – jest zjawiskiem przemijającym, towarzyszącym najczęściej początkowemu okresowi terapii i nie pociągającym za sobą objawów klinicznych zakrzepicy tętniczej (67, 69). W przebiegu HRT obserwuje się też wzrost stężenia markerów fibrynolizy, D-Dimerów (66, 67, 69). Wzrost miana D-D wydaje się być zjawiskiem wtórnym, związanym z aktywacją procesów fibrynolizy w odpowiedzi na trombogeniczne działanie estrogenów. Trombogeniczne działanie HRT nie zostało potwierdzone w innych badaniach przeprowadzonych w okresie postmenopauzalnym u kobiet z cukrzycą typu 2 (68). Stosowana przez 6 miesięcy HRT powodowała u tych kobiet bardzo znaczne obniżenie aktywności FVIIc, co więcej, obniżała także stężenie czynnika von Willebranda. Jednakże w badaniach tych zastosowano estrogen przezskórnie, natomiast doustnie podawano tylko progesteron (octan noretisteronu); tego typu terapia jest jednak rzadziej stosowana w pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Pewnym rozwiązaniem może być terapia lekami z grupy SERM (swoiste modulatory receptora estrogenowego), do których należą tamoksyfen i raloksyfen. Leki te nie indukują stanu prozakrzepowego (prawidłowe stężenia F1+2 i D-Dimerów), co więcej, silniej obniżają stężenie Fb aniżeli HRT (66).

Poza niekorzystnym wpływem HRT na czynnik VII, chociaż nie do końca, terapia ta bardzo korzystnie wpływa na śródbłonek naczyniowy, potencjał fibrynolityczny oraz profil lipidowy; ma to kluczowe znaczenie w prewencji choroby wieńcowej serca u kobiet okresu meno- i postmenopauzalnego. Wykazano, że długoterminowa HRT (powyżej 12 miesięcy) poprawia czynność śródbłonna naczyniowego, co przejawia się istotnym obniżeniem poziomu antygenowego markerów śródbłonkowych, takich jak vWF, endotelina 1 (34, 68) oraz t-PA (62, 65, 67). W odniesieniu zaś do potencjału fibrynolitycznego, mierzonego stężeniem PAI-1, zdecydowana większość badań wskazuje na istotne obniżenie stężenia PAI-1 pod wpływem HRT, niezależnie od rodzaju preparatu i sposobu leczenia (63, 65, 67, 69).

Wzrost aktywności fibrynolitycznej pod wpływem HRT można również powiązać z obniżeniem stężenia lipoproteiny (a) (64, 65). Jest to bardzo korzystny aspekt terapii hormonalnej, tym bardziej że w wielu badaniach zaobserwowano również poprawienie aterogenego profilu lipidowego (obniżenie LDL-Ch, Chc oraz podwyższenie HDL-Ch) (64, 67, 69).

Podsumowując, należy podkreślić, że większość przeprowadzonych badań potwierdza korzystny wpływ HRT na hemostatyczne czynniki ryzyka (obniżenie Fb, vWF, PAI-1), poza czynnikiem VII. W tym ostatnim przypadku należałoby rozważyć rodzaj preparatu i sposób leczenia, wskazując na stosowanie terapii ciągłej (CEE + MPA), jako tej najbardziej korzystnej dla FVII. Incydenty wieńcowe, występujące czasami podczas stosowania HRT głównie u kobiet okresu postmenopauzalnego, próbuje się ostatnio tłumaczyć niejednorodnym podłożem genetycznym, ściślej: „gorszymi” genotypami dla czynników hemostatycznych (70).

Fakt ten może przynajmniej częściowo wyjaśniać rozbieżność wyników FVII pod wpływem hormonalnej terapii zastępczej.

Ocena wpływu HRT na hemostatyczne czynniki ryzyka zakrzepicy żyłnej

Oznaczanie czynników mających znaczenie w patogenezie żyłnej choroby zakrzepowej (białko S, białko C, test oporności na aktywowane białko C, antytrombina III), przed wdrożeniem HRT, mogłoby przyczynić się do oceny ryzyka występowania trombofilii u kobiet stosujących HRT; to samo dotyczy, jak wspomniano wcześniej, doustnych środków antykoncepcyjnych (57). Warto zaznaczyć, iż ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w przebiegu stosowania HRT jest znacznie częstsze w krążeniu żylnym niż tętniczym.

Reakcja naturalnych białek antykoagulacyjnych (PS, PC, AT III) na stosowanie hormonalnej terapii zastępczej jest złożona. Najczęściej jednak spotyka się doniesienia potwierdzające obniżenie stężenia tych białek. Niewątpliwie wpływ na stężenie tych białek, podobnie jak to obserwowano w przypadku czynnika VII, ma rodzaj preparatu i typ leczenia. Dla przykładu, cykliczna terapia estrogeno-woprogestagenowa (CEE + MPA), stosowana przez 3 miesiące w okresie postmenopauzalnym, indukuje stan prozakrzepowy, charakteryzujący się znacznym obniżeniem stężenia białka S i antytrombiny III (62). Jest to bardzo ważny problem, ponieważ kobiety okresu meno- i postmenopauzalnego mają z reguły niższe fizjologicznie stężenia białka S (59). W odniesieniu do antytrombiny III, ta sama terapia (CEE + MPA), lecz stosowana ciągle, nie zmienia aktywności AT III (63) lub nawet ją podnosi (64), co byłoby zjawiskiem pożądanym. Godnym uwagi jest ocena wpływu HRT na poziom białka C i podatność czynnika V na antykoagulacyjne działanie białka C (test oporności APCR). Chociaż niektóre badania wskazują, iż HRT podwyższa poziom białka C, i to zarówno w monoterapii (CEE)

jak i terapii ciągłej skojarzonej (CEE + MPA) (63), co w tym przypadku byłoby efektem korzystnym, to jednak z punktu widzenia ryzyka zakrzepowego ważniejsza jest ocena APCR. Wykazano, iż cykliczna terapia CEE + MPA powoduje powstawanie tzw. nabytej oporności na aktywowane białko C (fenotypowy defekt APCR) (64). Fenotypowa oporność na aktywowane białko C, choć w mniejszym stopniu niż oporność uwarunkowana mutacją Leiden, jest jednym z bardzo istotnych czynników zwiększających ryzyko trombofilii. Stąd w sferze dyskusji pozostaje problem diagnostyki APCR (lub badań genetycznych w kierunku mutacji Leiden) przed wdrożeniem hormonalnej terapii zastępczej czy też przed rozpoczęciem przyjmowania doustnych środków antykoncepcyjnych (OC). Warto pamiętać, iż bardzo często stosowanie HRT i OC ujawnia wrodzoną trombofilię uwarunkowaną mutacją Leiden, a także niedoborem białek antykoagulacyjnych. W przypadku stwierdzenia niedoboru PC, PS i AT III należałoby raczej stosować terapię przezskórną, bowiem pominięcie krążenia wrotnego przy przezskórnym podaniu estradiolu powinno zapobiec obniżeniu stężenia tych białek i zmniejszyć ryzyko trombofilii. W podsumowaniu, wyniki badań nad wpływem HRT na hemostatyczne czynniki ryzyka zawiera tabela 3.

Czynnik	Terapie		
	CEE	CEE + MPA - cyklicznie -	CEE + MPA - ciągle -
Fb	↓	↓	↓
FVII Ag	↑	↑	↔
FVII c	↑	↑	↔
F 1 + 2	↑	↑	↑
D-Dimery	↑	↑	↑
vWF	□	□	↓
t-PA	↓	↓	↓
PAI-1	↓	↓	↓
PS	□	↓	□
AT III	↔	↓	↑ ↔
PC	↑	□	↑
APCR	□	←	□

Tab. 3 Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na hemostatyczne czynniki ryzyka (wg najnowszych randomizowanych badań cytowanych w tekście).

↓ – spadek, ↑ – wzrost, ↔ – brak zmian, □ – nie badano, ← – powstawanie oporności na aktywowane PC

Piśmiennictwo:

1. Woodhouse P.R. i wsp.: Infection cardiovascular disease. *Lancet*, 1994, 343: 435.
2. Jastrzębska M. i wsp.: Fibrinogen and von Willebrand factor levels in relation to lipid profile and blood pressure in children whose fathers have a history of premature myocardial infarction. *Kardiol. Pol.*, 2002, 56: 488-499.
3. Moss A.J. i wsp.: Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation*, 1999, 99: 2517-22.
4. Monalescot G. i wsp.: Fibrinogen after angioplasty as a risk factor for restenosis. *Circulation*, 1995, 92: 31-38.
5. Tousoulis D. i wsp.: Relation of von Willebrand factor to occurrence of Q waves and thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81: 497-500.
6. Grip L. i wsp.: Anti-thrombin III supplementation for patients undergoing PTCA for unstable angina pectoris. A controlled randomized double-blind pilot study. *Eur. Heart J.*, 1997, 18: 443-449.
7. Kozman H. i wsp.: Deep venous thrombosis: prediction by D-dimer?. *South Med. J.*, 1997, 90: 907-910.
8. Jastrzębska M. i wsp.: Increased levels of factor VII, fibrinogen and activity of plasminogen activator inhibitor during postprandial triglyceridemia in patients with ischemic heart disease confirmed by angiography. *Nutr. Med. Cardiovasc. Dis.*, 1999, 9: 33-40.
9. Blann A. i wsp.: von Willebrand factor, fibrinogen and other plasma proteins as determinants of plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1998, 139: 317-322.
10. Mezzano D. i wsp.: Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001, 55: 444-451.
11. Ernst E. i wsp.: Cardiovascular risk factors and hemorrheology, physical fitness, stress and obesity. *Atherosclerosis*, 1986, 59: 263.
12. Branchi A. i wsp.: Effect of three fibrates derivatives and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb. Haemost.*, 1993, 70: 241-243.
13. Maision P. i wsp.: A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration. *Atherosclerosis*, 2002, 160: 155-160.
14. Hernandez-Mijares A. i wsp.: Ciprofibrate effects on carbohydrate and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2000, 10: 1-6.
15. Kockx M. i wsp.: Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptors. *Blood*, 1999, 93: 2992-98.
16. Salomaa V. i wsp.: Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors. The FINRISK Hemostasis Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15: 1549-55.
17. Merlini P.A. i wsp.: Activated factor VII and biochemical markers of activation of the haemostatic system in acute coronary syndroms. *Eur. Heart J.*, 1994, 15: 107 (Abstract Suppl.).
18. Miller G.J. i wsp.: Plasma factor VII activated by postprandial triglyceridaemia irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis*, 1991, 86: 163.
19. Silveira A.S. i wsp.: Activation of coagulation factor VII during alimentary lipemia. *Arterioscler. Thromb.*, 1994, 14: 60-69.
20. Domanic N. i wsp.: Factor VII levels in patients undergoing coronary angiography: factor VII and coronary disease. *J. Cardiovasc. Risk*. 2001, 8: 57-61.
21. Moor E. i wsp.: Relationship of tissue factor pathway inhibitor activity to plasma lipoproteins and myocardial infarction at a young age. *Thromb. Haemost.*, 1994, 71: 707-712.
22. Nordoy A. i wsp.: Effect of ω -3 fatty acids and simvastatin on hemostatic factors and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20: 259-265.
23. Schonfeld G. i wsp.: The effects of fibrates on lipoprotein and hemostatic coronary risk factors. *Atherosclerosis*, 1994, 111: 161-174.
24. Neve B.P. i wsp.: PPAR agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation*, 2002, 103: 207-212.
25. Lip G.Y. i wsp.: Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders?. *Cardiovasc. Res.*, 1997, 34: 255-265.
26. Vasilieva E.J. i wsp.: Platelet function and plasma lipid levels in patients with stable and unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68: 959-961.
27. Ossei-Gerning N. i wsp.: Sex differences in coagulation and fibrinolysis in subjects with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79: 736-740.
28. Liu L. i wsp.: Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: difference between thrombotic and haemorrhagic stroke. *Thromb. Res.*, 1993, 72: 353-358.
29. Folsom A.R. i wsp.: Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study investigators. *Arterioscler. Thromb.*, 1993, 13: 1829-36.
30. Tschöpl M. i wsp.: Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17: 3208-14.
31. Jastrzębska M.: Czynniki von Willebranda a ryzyko chorób układu krążenia. *Czynniki Ryzyka*, 1998, 1: 36-43.
32. Nilsson T.K. i wsp.: Von Willebrand factor in plasma as risk indicator for cardiovascular events (letter). *J. Intern. Med.*, 1991, 229: 557.
33. Blann A.D. i wsp.: Von Willebrand factor and atherosclerosis. *J. Intern. Med.*, 1994, 237: 429-434.
34. Van Bal W.M. i wsp.: Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 1997, 71: 663-670.

35. Salomaa V. I wsp.: Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Circulation*, 1995, 91: 284-290. 36. Ossei-Gerning N. i wsp.: Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17: 33-37. 37. Torbus-Lisiecka B. i wsp.: Poziom czynników ryzyka miażdżycy u potomstwa rodziców z hipertrójglicerydemią pierwotną. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1997, 98: 221-230. 38. Nilsson L. i wsp.: Effects of fibrate compounds on expression of plasminogen activator inhibitor-1 by cultured endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19: 1577-81. 39. Nordt T.K. i wsp.: Attenuation by gemfibrozil of expression of plasminogen activator inhibitor type 1 induced by insulin and its precursors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 95: 677-683.
40. Vaughan D.E. i wsp.: Fibrinolytic balance, the renin-angiotensin system and atherosclerotic disease. *Eur. Heart J.*, 1998, 19: Suppl. G:G9-G12. 41. Tenkanen L. i wsp.: Some coronary risk factors related to the insulin resistance syndrome and treatment with gemfibrozil: experience from the Helsinki Heart Study. *Circulation*, 1995, 92: 1779-85. 42. Dangas G. i wsp.: Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *JACC*, 1999, 33: 1294-1304. 43. Janczak-Bazan A, Jastrzębska M.: Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę I a układ hemostazy: nowa klasa leków przeciwzakrzepowych?. *Czynnik Ryzyka*, 2002, 1: 66-73. 44. Humpries S.E. i wsp.: European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G 455 A-gene) is associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15: 96-104.
45. Kario K. i wsp.: Genetic determination of plasma factor VII activity in the Japanese. *Thromb. Haemost.*, 1995, 73: 617. 46. Grancha S. I wsp.: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81: 516-521. 47. Cooke G.E. i wsp.: P1 A2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet*, 1998, 351: 1253. 48. Nowak-Gottl U. I wsp.: Lipoprotein (a) and genetic polymorphism of clotting factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood*, 1999, 94: 3678-82. 49. Rosendaal F.R. i wsp.: Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, 1997, 89: 2817-21.
50. Gorog D.A. i wsp.: Raised factor VIII is associated with coronary thrombotic events. *Heart*, 1998, 80: 415-417. 51. Folsom A.R. i wsp.: Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation*, 1999, 100: 736-742. 52. Van der Bom J.G. i wsp.: Antithrombin and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996, 16: 864-867. 53. Bertina R. i wsp.: Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74: 449-453. 54. De-Stefano V. i wsp.: Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1998, 24: 367-379.
55. Dahlback B.: Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism. *J. Intern. Med.*, 1995, 237: 221-227. 56. De-Visser M.C.H. i wsp.: A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*, 1999, 93: 1271-76. 57. Waselenko J.K. i wsp.: Women with thrombophilia: assessing the risks for thrombosis with oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1998, 24 (Suppl.): 33-39. 58. Van Wijnen M. i wsp.: A plasma coagulation assay for an activated protein C independent anticoagulant activity of protein S. *Thromb. Haemost.*, 1998, 80: 930-935. 59. Liberti G. i wsp.: Hormonal state rather than age influences cut-off values of protein S: reevaluation of the thrombotic risk associated with protein S deficiency. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82: 1093-96.
60. Salomon O. I wsp.: Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19: 511-518. 61. Laaban J.P. i wsp.: Value of plasma D-dimer assays in the diagnosis of venous thromboembolism. *Rev. Mal. Respir.*, 1997, 14: 119. 62. Gottsater A. i wsp.: Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo – controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J. Intern. Med.*, 2001, 249: 237-246. 63. Nozaki M. i wsp.: Changes in coagulation factors and fibrinolytic components of postmenopausal women receiving continuous hormone replacement therapy. *Climacteric*. 1999, 2: 124-130. 64. Demiroglu A. i wsp.: Effects of hormone replacement on hemostasis in spontaneous menopause. *Menopause*, 2001, 8: 135-140.
65. Andersen L.F. i wsp.: Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 180 (2Pt 1): 283-289. 66. Cushman M.: Effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators on hemostasis and inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Scien.*, 2001, 949: 175-180. 67. Vehkavaara S. I wsp.: Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb. Haemost.*, 2001, 85: 619-625. 68. Perera M. i wsp.: The effects of transdermal estradiol in combination with

oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86: 1140-43. **69.** Teede H.J. i wsp.: Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000, 20: 1404-09.

70. Braunstein J.B. i wsp.: Interaction of hemostatic genetics with hormone: new insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women. *Chest*, 2002, 121: 906-920.

Zakażenie w etiologii miażdżycy

Mirosław Brykczyński

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Katedra i Klinika Kardiochirurgii

Zakażenia uznawane były za najczęstszą przyczynę zachorowań i zgonów do połowy XX wieku. Wzrost zachowań prozdrowotnych, wdrożenie podstawowych zasad higieny oraz szerokie wprowadzenie do leczenia antybiotyków doprowadziło, w krajach wysoko rozwiniętych, do istotnej redukcji zachorowalności i śmiertelności spowodowanej infekcjami. Wówczas to na pierwsze miejsce, jako przyczyna zachorowalności i śmiertelności, wysunęły się choroby układu krążenia, wśród których za najgroźniejszą uważamy miażdżycę. Chorobą tą nazywamy zmiany patologiczne w obrębie ścian tętnic prowadzące do odkładania się złogów cholesterolu. Prowadzić to może do stopniowej redukcji światła naczynia ograniczającego przepływ krwi. U chorego pojawiają się wówczas dolegliwości niedokrwienne, będące następstwem dysproporcji zapotrzebowania w stosunku do aktualnych możliwości przepływu krwi. W niektórych przypadkach dochodzi do ostrego zaostrenia dolegliwości po destabilizacji płytki miażdżycowej. Po uszkodzeniu śródbłonna pokrywającego zmianę dochodzi do gwałtownej aktywacji układu krzepnięcia na odsłoniętej macierzy blaszki miażdżycowej. Powstanie w tym miejscu zakrzepu może całkowicie zamknąć przepływ krwi przez tętnicę i doprowadzić do ostrego niedokrwienia. Proces powstawania takiej zmiany jest wieloletni, a szybkość jej powstawania jest modyfikowana przez współwystępowanie różnych przyczyn zwanych czynnikami ryzyka. Obecnie zdefiniowano blisko 250 niezależnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej (1). Ten przewlekły proces może rozpocząć się już w życiu płodowym, kiedy to mogą pojawić się pierwsze zmiany naczyniowe (2). Uptywający czas powoduje, iż z wiekiem występowanie zmian miażdżycowych staje się coraz częstsze.

Wielotorowe badania naukowe, skupiające się na patofizjologii powstawania zmian miażdżycowych, wielokrotnie podnosiły problem powiązań łączących te groźne choroby. W prasie medycznej pojawiają się publikacje mówiące o powiązaniu najpoważniejszych powikłań miażdżycy, takich jak zawały, udary lub tętniaki – z infekcją. Pojawiły się też publikacje mówiące o redukcji śmiertelności i powtórnych zachorowań u chorych pierwotnie hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca, u których w okresie ostrego dolegliwości, oprócz standardowej terapii, stosowano antybiotyki.

Rozpoznanie ostrej infekcji zazwyczaj oparte jest zazwyczaj na izolacji drobnoustroju w krwi, tkankach, płwocinie, moczu lub stolcu. Podejmowane w przeszłości próby hodowli drobnoustrojów z krwi chorych lub fragmentów zmienio-

nych miażdżycowo naczyń zazwyczaj kończyły się niepowodzeniem. Nie udało się dotychczas potwierdzić bezpośredniego związku występowania zmian w naczyniach z przebyłym ostrym zapaleniem lub infekcją.

Obecnie uwaga badaczy ogniskuje się na wyjaśnieniu związku przyczynowego przetrwałej lub nawracającej infekcji z etiopatologią miażdżycy. Aktualnie najczęściej łączy się patofizjologię powstawania zmian w naczyniach z infekcjami wywoływanymi przez bakterie *Chlamydia pneumoniae* (CP), *Helicobacter pylori* (HP) i wirusa cytomegalii (CMV).

Współczesny warsztat badawczy wzbogacony został o badania serologiczne oraz badania oparte na amplifikacji kwasów nukleinowych (PCR). Badanie PCR skrawka tkankowego może potwierdzić istnienie w badanym preparacie charakterystycznej dla danej bakterii lub wirusa sekwencji genów. Niestety, badanie to nie daje nam odpowiedzi na tak podstawowe pytanie, czy stwierdzony fragment to żyjąca komórka, czy fragment martwej bakterii znajdującej się w monocycie osiadłym. Zdaniem części badaczy to tylko niewinny świadek przebytej infekcji, którego obecność w badanym skrawku naczynia związana jest jedynie z fagocytarną funkcją monocytów krążących przed ich unieruchomieniem i przejściem w komórki piankowate.

Obecnie rozpoznanie przewlekłego zakażenia najczęściej oparte jest na wykryciu w surowicy charakterystycznych przeciwciał. Opracowano wiele komercyjnie dostępnych testów wykrywających różnego rodzaju antygeny, które warunkują czułość i swoistość odczynu. Stosowane metody immunoenzymatyczne (ELISA) wykrywają najczęściej antygen lipopolisacharydowy (LPS) błony komórkowej. Zaletą tego badania jest łatwość wykonania, wadą natomiast to, że antygen LPS jest wspólny dla całego rodzaju *Chlamydia* i otrzymamy dodatni wynik badania zarówno przy zakażeniu spowodowanym przez *Chlamydia pneumoniae*, jak i *Chlamydia trachomatis*. Znacznie bardziej swoista jest metoda mikroimmunofluorescencji (MIF), wykrywająca obecność we krwi chorych gatunkowo swoistych przeciwciał w poszczególnych klasach. Analizując występowanie i poziom przeciwciał w klasach IgA, IgG i IgM, możemy nie tylko potwierdzić zakażenie, ale również spróbować określić, kiedy ono wystąpiło (3). Takie postępowanie pozwala nam odróżnić zakażenia świeże od zakażeń przebytych, przewlekłych, nawracających oraz ostrych reinfekcji. W ostrej infekcji najszybciej pojawiają się przeciwciała klasy IgM. Ich podwyższony poziom obserwujemy w pierwszych dwóch miesiącach i po tym okresie przeciwciała te stopniowo zanikają. W chwili, gdy poziom przeciwciał klasy IgM zaczyna się obniżać, następuje wzrost poziomu przeciwciał klasy IgG, a następnie IgA. W przypadku wyleczenia poziom przeciwciał klasy IgA z czasem zanika. Jeśli zaś zakażenie przejdzie w formę przewlekłą lub spotykamy się z częstymi reinfekcjami, długotrwale obserwujemy podwyższony poziom przeciwciał klasy IgA (4, 5). Stabilny podwyższony poziom przeciwciał klasy IgG może towarzyszyć zarówno przebytemu za-

każeniu pierwotnemu, jak i przewlekłemu, gdyż przeciwciała tej klasy utrzymują się przez wiele lat.

Istnienie związku podwyższonego miana przeciwciał skierowanych przeciw *C. pneumoniae* z chorobą niedokrwienną serca opisał po raz pierwszy Saikku w roku 1988 (6). Pierwsze prace kliniczne oparte na tych spostrzeżeniach, wdrażające leczenie antybiotykami skierowanymi przeciwko *C. pneumoniae* u pacjentów z chorobą wieńcową, przedstawili blisko 10 lat później Gurfinkel i Gupta (7, 8, 9). Ponieważ w dotychczasowych badaniach nie udało się ostatecznie wyjaśnić mechanizmu oddziaływania przewlekłej infekcji na patogenezę miażdżycy, aktualnie rozważa się kilka hipotez:

- Hipoteza pierwsza (komórkowo-tkankowa): Po zakażeniu drogą kropelkową komórki bakterii przedostają się do monocytów w krążeniu płucnym. Następnie, jako makrofagi zainfekowane bakteriami, osiadają w miejscu uszkodzenia nabłonka, gdzie po przekroczeniu granicy śródbłonka, przy współistniejącym wysokim stężeniu cholesterolu LDL, stają się komórkami piankowatymi. Tą drogą mogą również przenieść infekcję do komórek mięśni gładkich tętnic. Za tą hipotezą przemawia prosta logiczna droga przedostawania się zakażenia do wnętrza organizmu, udowodniona obecność komórek bakteryjnych w ścianie naczynia i możliwość rozmnażania się w komórkach tworzących ścianę naczyniową (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Ponadto *C. pneumoniae*, która wybiórczo lokalizuje się w makrofagach blaszek miażdżycowych, może aktywować produkcję metaloproteinaz, enzymów odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanki łącznej w obrębie blaszki miażdżycowej (17). Rozwój *C. pneumoniae* w komórkach śródbłonka wzmacnia procesy prozakrzepowe (18). Przeczy tej teorii brak wyraźnego związku choroby niedokrwiennej serca z ostrym okresem zakażenia bakteryjnego, trudność w wykazaniu bakterii i ich nierównomierne występowanie w blaszkach miażdżycowych, pomimo rozsianego procesu miażdżycowego w naczyniach.
- Hipoteza druga (osoczowa): Wskazuje na istotny wpływ przetrwałej lub nawracającej infekcji na wzrost we krwi poziomu niezależnych czynników ryzyka choroby wieńcowej, takich jak fibrynogen, czynnik von Willebranda, cholesterol frakcji LDL oraz białek ostrej fazy. Już sam, spowodowany przez zakażenie, wzrost poziomu fibrynogenu zwiększa adhezję i łącząc się z LDL ułatwia im przyleganie do ściany naczynia i wnikanie do makrofagów (4, 19, 20, 21, 22, 23, 24). CP rosnąca *in vivo* w komórkach jednojądrzastych aktywuje produkcję cytokin oraz molekuł adhezyjnych (25, 26, 27). Zwolennicy tej teorii sugerują, iż obecność *C. pneumoniae* w płytce naczyniowej jest przypadkowa i związana jest z fagocytarną funkcją monocytów przed ich adhezją do ściany naczyniowej w miejscu uszkodzenia śródbłonka. Patologiczna funkcja komórek piankowatych jest związana z gromadzącymi się tam estrami cholesterolu i oksydowanymi LDL, a nie ze znajdującymi się w nich bakteriami. Swoiste

przeciwciała IgG, łącząc się z lipoproteinami osocza, potęgują ich promiażdżycowe działanie (28). Dodatni wynik badania PCR nie daje nam odpowiedzi na pytanie, czy wykrywany w badaniu PCR fragment antygeny *C. pneumoniae* to cząstka aktywnej komórki, czy też pozostałość po przebytej infekcji. Na ten mechanizm działania, aktywujący rozwój miażdżycy poprzez wzrost osoczowych czynników ryzyka i ich oddziaływania na układ monocyt-makrofaż-komórka piankowata, może wskazywać rzadki, bo tylko 8% dodatni wynik hodowli tych bakterii z tkanek.

- Hipoteza trzecia (autoimmunologiczna): Opiera się na doniesieniach łączących rozwój choroby niedokrwiennej serca z odczynem autoimmunologicznym (17, 29, 30, 31). Pierwsze doniesienia mówią o obecności kompleksów immunologicznych w surowicy chorych na chorobę wieńcową (32, 33). Obecnie najczęściej sugeruje się krzyżową reakcję immunologiczną pomiędzy białkami szoku termicznego (HSP) wytwarzanymi przez bakterie i komórki gospodarza. Białka te produkowane są praktycznie przez wszystkie organizmy, od *Procariota* po ludzi. Wytwarzane w mitochondriach służą do stabilizacji zachodzących tam procesów. HSP-60 jest podstawowym antygenem spotykanym podczas zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Jest to białko homologiczne z białkami innych drobnoustrojów, jak na przykład *Escherichia coli*, oraz ludzi. Stopień tej homologacji może osiągnąć nawet 90%. Ekspresja tych białek wzrasta pod wpływem stresu, nadciśnienia, urazu lub infekcji. Znalezione również endogenne białko HSP-60 na powierzchni komórki. Przeciwno temu antygenowi organizm gospodarza może rozpocząć produkcję swoistych przeciwciał. Wówczas to może dochodzić do reakcji autoimmunologicznych, gdy przeciwciała te atakują białka HSP gospodarza. HSP, tak ludzkie jak i produkowane przez *C. pneumoniae*, aktywują śródbłonek naczyń, makrofagi i komórki mięśni gładkich i poprzez wpływ na produkcję cząsteczek adhezyjnych i sterowaną interleukiną 6 produkcję białka CRP, fibrynogenu i amyloidu-A. Opisano korelację pomiędzy podwyższonym poziomem przeciwciał skierowanych przeciwko HSP-65/60, krzyżowo reagującym z ludzkim HSP oraz HSP *C. pneumoniae* lub HSP *Escherichia coli*, a podwyższonym poziomem przeciwciał przeciwko *C. pneumoniae* klasy IgG (30). Zwrócono uwagę, iż *C. pneumoniae* produkują duże ilości HSP, a te mogą regulować ekspresję metaloproteinaz i czynnika martwicy nowotworów (17). Najprawdopodobniej związane jest to z faktem, iż bakterie te wykorzystują w swoim rozwoju system energetyczny komórki gospodarza (34). Pamiętając o cyklu rozwojowym bakterii wiemy, że po zakończeniu fazy rozmnażania wewnątrzkomórkowego następuje ich wysiew i wówczas może nastąpić wzrost poziomu HSP w krwi gospodarza. W badaniu doświadczalnym podanie HSP-65 prowokuje powstanie zmian miażdżycowych u królików (31). Natomiast u ludzi podwyższony poziom HSP-65 koreluje ze zmianami miażdżycowymi w tętnicach szyjnych (31).

Znając potencjalny wpływ przewlekłej infekcji, musimy zastanowić się, jak często spotykamy się z takim zakażeniem u cierpiących na chorobę niedokrwieną serca. W badaniu własnym istotnie podwyższony poziom przeciwciał przeciwko CP w klasie IgA stwierdzono u ponad 66% chorych operowanych z powodu niedokrwienia serca (35). W tej samej grupie podwyższony poziom przeciwciał w klasie IgG miało aż 98% badanych. Stwierdzenie podwyższonego poziomu przeciwciał przeciwko CP w klasie IgA wiązało się z istotnie wyższym stężeniem homocysteiny oraz α_1 kwaśnej glikoproteiny. W badaniu klinicznym wdrożenie leczenia antybiotykiem selektywnie skierowanym przeciwko CP spowodowało istotne obniżenie stężenia wielu niezależnych czynników ryzyka choroby wieńcowej (35). Wynik tego leczenia był istotnie korzystniejszy u chorych, którzy mieli podwyższony poziom przeciwciał w klasie IgA (tab. 1).

W tej samej grupie podwyższone miano przeciwciał przeciwko HP stwierdzono u 74,5% operowanych. Stwierdzenie podwyższonego miana przeciwciał przeciwko HP w badanej grupie nie powodowało istotnie statystycznie wyższego stężenia żadnego z badanych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (35). Na związek zakażenia HP z rozwojem miażdżycy wskazywał przewlekły charakter zakażenia oraz bardzo częste występowanie tej infekcji z paleniem tytoniu. Powodowało to, zdaniem części badaczy, podwyższenie poziomu niektórych czynników ryzyka choroby wieńcowej (19, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Analiza odległych wyników jednak tego związku nie potwierdziła (35, 42, 43, 44, 45, 48).

	Przeciwciała przeciwko CP w klasie IgA nieobecne			Przeciwciała przeciwko CP w klasie IgA obecne		
	Średnia		p	Średnia		p
	przed	po		przed	po	
fibrynogen	3,18	2,94	0,0151	3,44	2,91	0,00003
von Willebrand	148,60	125,30	0,0442	158,50	147,90	NS
dopełniacz C3	1,14	1,31	NS	1,42	1,28	0,00626
czynnik B	0,48	0,40	0,0313	0,59	0,39	0,00003
prealbumina	0,33	0,29	NS	0,33	0,28	0,00081
α_1 kwaśna glikoproteina	0,86	0,78	NS	0,93	0,73	0,0001
CRP	2,80	3,90	NS	2,60	2,30	NS
homocysteina	18,50	16,80	NS	16,80	14,90	0,01157
trójglicerydy	1,84	1,76	NS	1,70	1,67	NS
całkowity cholesterol	5,95	5,46	NS	5,72	5,41	0,0417
cholesterol HDL	1,03	0,88	0,0052	1,06	1,00	NS
cholesterol LDL	4,16	3,90	NS	3,72	3,4	NS
lipoproteina (a)	0,33	0,35	NS	0,45	0,43	NS

Tab. 1 Porównanie średnich wyników badań laboratoryjnych surowicy chorych, przed i po leczeniu antybiotykiem selektywnie skierowanym przeciwko CP (35).

Co do wirusów, najczęściej wymieniany jest związek zakażenia wywołanego przez CMV ze zmianami naczyniowymi w obrębie naczyń wieńcowych u chorych po przeszczepie serca. Jednakże choroba naczyń przeszczepionego serca ma zupełnie inny charakter. Szczególne powinowactwo CMV do układu chłonnego sprawia, że wywoływane przez te infekcje zmiany mają raczej charakter reakcji autoimmunologicznej. Prowokowane przez CMV zmiany mają obwodowy charakter i możemy je spotkać zarówno w naczyniach tętnicznych, jak i żylnych. Zmiany nie dotyczą błony wewnętrznej, ale są powodowane przez stymulację proliferacji mięśni gładkich. Narastaniu zmian naczyniowych towarzyszy podwyższone miano przeciwciał. Charakterystyczne dla zmian miażdżycowych zwapnienia w tym procesie nie występują. W leczeniu stosuje się leki przeciwwirusowe oraz w szczególnych przypadkach immunoglobinę.

W 1999 roku Strachan opublikował ważne spostrzeżenie mówiące o wyższej śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca u osób, które miały wyższy poziom przeciwciał przeciwko *C. pneumoniae* klasy IgA (46). Warty podkreślenia jest fakt, iż w badaniu tym nie stwierdzono związku pomiędzy zwiększoną śmiertelnością z powodu choroby wieńcowej a podwyższonym poziomem przeciwciał klasy IgG. Potwierdza tę opinię Lindoholt, opisując istotny statystycznie związek tylko pomiędzy przeciwciałami klasy IgA i tętniakami aorty brzusznej (47). Związek podwyższonego poziomu fibrynogenu z podwyższonym mianem przeciwciał klasy IgA przedstawił Gnarpe (22).

Pierwsze prace kliniczne oparte na tych spostrzeżeniach, wdrażające leczenie antybiotykami skierowanymi przeciwko *C. pneumoniae* u pacjentów z chorobą wieńcową, przedstawili Gurfinkel i Gupta (7, 8, 9). Próbowali oni, poprzez wdrożenie leczenia skierowanego przeciwko bakterii, zaobserwować istotną redukcję incydentów wieńcowych u badanych chorych. Mnogość czynników wpływających na rozwój miażdżycy oraz różny stopień zaawansowania choroby u poszczególnych pacjentów wskazuje na małe szanse udowodnienia tej teorii w praktyce, bez przeprowadzenia zaplanowanych na szeroką skalę długofalowych wielośrodkowych badań. Badania te muszą dać nam precyzyjną odpowiedź na pytanie, jakie drobnoustroje powodują istotne dla układu krążenia przewlekłe infekcje. Na podstawie jakich kryteriów możemy rozpoznawać takie przewlekłe zakażenie (klasa i miano przeciwciał)? Jakże wdrażać leczenie, jak długo je stosować i czy wskazany jest je powtarzać? Znając te problemy być może inaczej spojrzymy na kwestię przewlekłego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych u chorych z chorobami układu krążenia, gdzie prawdopodobnie korzystny efekt ich stosowania nie jest spowodowany tylko z hamującym krzepnięcie wpływem na adhezję płytek, ale również tym, że hamowanie adhezji utrudnia przedostawanie się bakterii przez ścianę naczyniową. Ponadto działanie przeciwzapalne hamuje zmiany towarzyszące przewlekłej infekcji. Bardzo ciekawym spostrzeżeniem, być może omijającym problemy związane z częstym

badź przewlekłym stosowaniem antybiotyków, jest opublikowane ostatnio doniesienie mówiące o istotnej redukcji śmiertelności z powodu chorób układu krążenia u osób poddanych szczepieniu przeciwko grypie (49). Może to wiązać się z mechanizmem zakażenia się, powszechnie występującą bakterią *C. pneumoniae*, osób osłabionych trwającą infekcją wirusową. Wskazuje to na konieczność wdrożenia szerokiej prewencji chorób układu oddechowego u cierpiących na schorzenia kardiologiczne. Osobnym problemem jest zdecydowane zwalczanie nałogu palenia tytoniu, co być może w przyszłości da nam odpowiedź na pytanie, czy rozwój miażdżycy jest stymulowany paleniem tytoniu i czy palenie tytoniu wpływa na rozwój miażdżycy poprzez częstsze infekcje dróg oddechowych obserwowane u palaczy.

Piśmiennictwo:

1. Napoio C., Palinski W.: Maternal hypercholesterolemia during pregnancy influences the later development of atherosclerosis: clinical and pathogenic implications. *Eur. Heart J.* 2000, 22, 4-9.
2. Hopkins P. N., Williams R.R.: A survey of 246 suggested coronary risky factors. *Atherosclerosis* 1981, 40, 1-12.
3. Sessa R. et al.: Chlamydia pneumoniae infection and atherosclerotic coronary disease. *Am Heart J* 1999, 137, 1116.
4. Anderson J.L. et al.: Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, 31, 35.
5. Brykczyński M. et al.: Częstość występowania przewlekłej infekcji wywołanej przez Chlamydia pneumoniae u chorych operowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca. *Kardiol Pol* 1999, 51 (suppl. II), II-95.
6. Saikku P. et al.: Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988, 2, 983.
7. Gupta S. et al.: The effect of azithromycin in post-myocardial infarction patients with elevated Chlamydia pneumoniae antibody titers. *J Am Coll Cardiol* 1997, 29, (abstract) 209A.
8. Gurfinkel E.P. et al.: Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS study. *Eur Heart J* 1999, 20, 121.
9. Gurfinkel E.P. et al.: Randomized trial of roxithromycin in non Q-wave coronary syndromes, ROXIS pilot study. *Lancet* 1997, 350, 404.
10. Campbell L.A., Kuo C-C., Grayston J.T.: Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. *Emerg Infect Dis* 1998, 4, 571.
11. Kaukoranta-Tolvanen S.S. et al.: Chlamydia pneumoniae multiplies in human endothelial cells in vitro. *Microb Pathog* 1994, 16, 313.
12. Maass M. et al.: Endovascular presence of viable Chlamydia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998, 31, 827.
13. Maass M. et al.: Endovascular presence of Chlamydia pneumoniae is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis* 1998, 140 (suppl. 1), S25.
14. Meijer A., Ossewaarde J.M., Roholl P.J.M.: Fragmented DNA in cytoplasm of *C. pneumoniae* antigen positive cells explains negative PCR results in advanced atherosclerotic lesion. 5th International symposium on modern concepts in endocarditis and cardiovascular infections. Amsterdam, 1999, 1-3 July, (abstract), 19.
15. Ramirez J.A. et al.: Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 1996, 125, 979.
16. Shor A., Kuo C-C., Patton D.L.: Detection of Chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J.* 1992, 82 (3), 158.
17. Kol A. et al.: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. *Circulation.* 1998, 98, 3998.
18. Fryer R.H. et al.: Chlamydia species infect human vascular endothelial cell and induced procoagulant activity. *J Investig Med* 1997, 45, 168.
19. Aceti A. et al.: Relation of C-reactive protein to cardiovascular risk factors: Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections may account for most acute coronary syndromes. *BMJ*, 1996, 313, 428.
20. Dahlén G.H. et al.: Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class II genotype in early coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1995, 114, 165.
21. Danesh J. et al.: Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. *Eur Heart J* 1999, 20, 954.
22. Gnarpe T.H. et al.: Increased fibrinogen levels are associated with persistent Chlamydia pneumoniae infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998, 19, 570.
23. Laurila A. et al.: Chronic Chlamydia pneumoniae infection is as-

sociated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17, 2910. **24.** Toss H. et al.: Increased fibrinogen levels are associated with persistent Chlamydia pneumoniae infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998, 19, 570.

25. Kaukoranta-Tolvanen S.S. et al.: Expression of adhesion molecules on endothelial cells stimulated by Chlamydia pneumoniae. *Microb Pathog* 1996, 21, 407. **26.** Kaukoranta-Tolvanen S.S. et al.: Growth of Chlamydia pneumoniae in cultured human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response. *Microbiol Pathog* 1996, 21, 215. **27.** Netea M.G. et al.: Chlamydia pneumoniae stimulates cytokine productions in human blood mononuclear cells. 5th International symposium on modern concepts in endocarditis and cardiovascular infections. Amsterdam 1999 1-3 July, (abstract), 92. **28.** Glader C.A. et al.: The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia Pneumoniae – specific IgG antibodies. *Eur Heart J* 2000, 21, 639. **29.** Libby P.: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995, 91, 2844.

30. Mayr M. et al.: Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae. Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999, 99,1560. **31.** Xu Q. et al.: Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993, 341, 255. **32.** Linnanmäki E. et al.: Chlamydia pneumoniae specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation* 1993, 87, 1130. **33.** Saikku P. et al.: Association of immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide with coronary heart disease. *Chlamydial infections*. (red.) Bowie W.R., Caldwell H.D., Jones R.P. Cambridge University Press, Cambridge 1990, 49. **34.** Mühlestein J.B. et al.: Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998, 97, 633.

35. Brykczyński M.: Ocena wpływu leczenia roksytromycyną przewlekłych zakażeń Chlamydia pneumoniae u chorych operowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca. *Annales Academiae Medicae Stetinensis*. 2001. Suppl 64. **36.** Martin-de-Argila C. et al.: High seroprevalence of Helicobacter pylori infection in coronary heart disease. *Lancet*. 1995, 346, 310. **37.** Mendall M.A. et al.: Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J*. 1994, 71, 437. **38.** Murray L.J. et al.: Helicobacter pylori infection, relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J*. 1995, 74, 497. **39.** Patel P. et al.: Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*. 1995, 311, 711.

40. Strachan D.P. et al.: Relation of Helicobacter pylori infection to 13-year mortality and incidence ischaemic heart disease in the Caerphilly prospective heart disease study. *Circulation* 1998, 98, 1286. **41.** Whincup P.H. et al.: Prospective relations between Helicobacter pylori infection, coronary heart disease and stroke in middle aged men. *Heart*. 1996, 75, 568. **42.** Blasi F. et al.: Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996, 34, 2766. **43.** Danesh J., Peto R.: Risk factors for coronary heart disease and infection with Helicobacter pylori, meta analysis of 18 studies. *BMJ*. 1998, 316, 1130. **44.** Parente F. et al.: Helicobacter pylori infection and coagulation in healthy people. *BMJ*. 1997, 314, 1318.

45. Wald N.J. et al.: Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*. 1997, 315, 1199. **46.** Strachan D.P. et al.: Relation of Chlamydia pneumoniae serology to mortality and incidence of ischaemic heart disease over 13 years in the Caerphilly prospective heart disease study. *BMJ* 1999, 318, 1035. **47.** Lindholt J.S. et al.: Immunoglobulin A antibodies against Chlamydia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1999, 86, 634. **48.** Wald N.J. et al.: Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ*. 1997, 315, 1199. **49.** Gurfinkel E.P. et al.: Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes an planned percutaneous coronary interventions: the FLU Vaccinations Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002, 105, 2143.

Rola lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) w miażdżycy

Jerzy-Roch Nofer

Westfälische Wilhelms-Universität, Münster

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin

Wstęp

Badania kliniczne i epidemiologiczne wielokrotnie wykazywały zależność pomiędzy poziomem cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) w osoczu, a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Ta odwrotna zależność jest odzwierciedleniem kilku potencjalnie antymiażdżycowych mechanizmów działania HDL. HDL pośredniczy w wyptywie cholesterolu z tkanek obwodowych, i, po estryfikacji katalizowanej przez acetylotransferazę lecytyna:cholesterol (LCAT), dostarcza go do wątroby oraz gruczołów wydzielania wewnętrznego, gdzie cholesterol zużywany jest do produkcji kwasów żółciowych, lipoprotein, witaminy D oraz hormonów sterydowych. HDL hamuje utlenianie LDL, a niektóre proaterogenne działania oksydowanych LDL są w obecności HDL osłabiane. Składniki HDL hamują także aktywację płytek krwi oraz ekspresję cząsteczek biorących udział w procesach adhezji komórkowej (VCAM-1, ICAM-1, selektyn), wskutek czego osłabiają migrację monocytów do ściany naczyniowej.

W przeciwieństwie do czynników ryzyka, takich jak cholesterol LDL (LDL-C) oraz palenie papierosów, dotychczas nie wiadomo, czy związek epidemiologiczny pomiędzy niskim poziomem HDL-C a chorobą niedokrwinną serca ma charakter przyczynowy. Obniżenie HDL-C może wskazywać na obecność innych proaterogennych zaburzeń w przemianie lipidów. Na przykład, niski poziom cholesterolu HDL jest często związany z obecnością małych, gęstych LDL, które ze względu na zwiększoną podatność na oksydację podwyższają ryzyko rozwoju miażdżycy. Niski poziom cholesterolu HDL może być także efektem zaburzeń gospodarki węglowodanowej lub obecności stanu zapalnego, np. wywołanego infekcją *Chlamydia pneumoniae*.

Budowa i metabolizm HDL

Definicja i budowa HDL

HDL stanowią klasę lipoprotein osocza o dużej gęstości (>1,063 g/ml) i małym rozmiarze (średnica Stokes'a: 5–17 nm). Większość cząstek HDL zawiera apo-

lipoproteinę (apo) A-I, natomiast żadne z nich nie posiadają apoB. Frakcja HDL osocza zawiera przeciętnie 50% białka, 30% fosfolipidów, 10–20% cholesterolu i estrów cholesterolu oraz 5% trójglicerydów. Różnice jakościowe i ilościowe w zawartości lipidów, apolipoprotein, enzymów i białek transportujących lipidy pozwalają na rozróżnienie różnych subfrakcji HDL w zależności od gęstości, rozmiaru, ładunku i właściwości antygenowych.

Z cząstkami HDL związanych jest ponad 20 białek (tab. 1). Większość z nich należy do grupy apoprotein, które są składnikami strukturalnymi HDL. We frakcji HDL osocza znajdują się również enzymy biorące udział w metabolizmie i transporcie lipidów.

- Apoproteiny – stanowią one główny składnik HDL. Ze względu na zdolność do tworzenia kompleksów z lipidami apoproteiny są niezbędne w procesie tworzenia cząstek HDL. Na podstawie analizy sekwencji białek i genów je kodujących ustalono, iż większość apoprotein związanych z HDL (A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III i E) ma podobną budowę molekularną, charakteryzującą się występowaniem powtarzających się sekwencji złożonych z jedenastu aminokwasów, które z kolei tworzą dwudziestodwumerowe tandemy. Periodyczne występowanie tych tandemów determinuje amfipatyczny charakter α -helisy apoA-I. ApoA-I zawiera osiem dwudziestodwumerowych i dwa jedenastomerowe powtórzenia, często zakończone resztą prolinową, które kodowane są w czwartym egzonie genu apoA-I. Hydrofobowa powierzchnia α -helisy oddziałuje z hydrofobową częścią łańcuchów fosfolipidowych i estrów cholesterolu, podczas gdy hydrofilna powierzchnia skierowana jest bezpośrednio do środowiska wodnego. Ta szczególna budowa apoprotein, razem z niezwykle niską wartością energii denaturacji (niższą od wartości typowej dla większości białek globularnych), stwarza korzystne termodynamicznie warunki, w których apolarne lipidy mogą łatwo rozpraszać się w środowisku hydrofilnym. Wprawdzie topologia poszczególnych apoprotein w lipoproteinach nie jest całkowicie poznana, to przyjmuje się, że gromadzą się one głównie na obwodzie cząstek lipoprotein. Taki układ pozwala cząstkom HDL przyjmować zarówno formę sferoidalną, typową dla dojrzałych frakcji HDL (HDL₂, HDL₃), jak i prostszą formę dyskoidalną, charakterystyczną dla nowo powstałych cząstek HDL.
- Enzymy – większość enzymów związanych z HDL uczestniczy w transporcie lub metabolizmie lipidów. Acylotransferaza lecytyna:cholesterol łączy w sobie aktywność fosfolipazy A2 oraz acylotransferazy i katalizuje przenoszenie kwasów tłuszczowych sn-2 z fosfatydylocholiny do cholesterolu. Produktami tej reakcji jest lizolecytyna oraz estry cholesterolu. ApoA-I, dzięki wytwarzaniu odpowiedniego środowiska wodno-lipidowego, bierze udział w tej reakcji jako kofaktor. Ponadto stwierdzono zależną od LCAT degradację oksydowanych fosfolipidów. W normalnych warunkach 80% LCAT znajduje się w HDL (α -LCAT). Reszta obecna jest w lipoproteinach zawierających apoB, głów-

Białko	Masa (kDa)	Funkcja	Miejsca syntezy
<i>Apolipoproteiny</i>			
apoA-I	27,4	Główny białkowy składnik HDL. Aktywacja LCAT. Indukcja wpływu cholesterolu. Ligand receptorów HDL (e.g. SR-BI, ABCA1)	Wątroba, jelito cienkie
apoA-II	8,7	Główny białkowy składnik HDL. Ligand receptorów HDL. Inhibicja HL	Wątroba
apoA-IV	46	Aktywacja LCAT. Modulacja LPL. Indukcja wpływu cholesterolu	Jelito cienkie
apoC-I	6,6	Aktywacja LCAT. Zahamowanie katabolizmu lipoprotein bogatych w trójglicerydy	Wątroba
apoC-II	8,9	Aktywacja LCAT. Zahamowanie katabolizmu lipoprotein bogatych w trójglicerydy	Wątroba
apoC-III	8,9	Inhibicja LPL. Zahamowanie katabolizmu lipoprotein bogatych w trójglicerydy	Wątroba
apoD	19	Tworzenie pre- β -HDL. Wiązanie bilirubiny. Zmiatacz wolnych rodników	Wątroba, śledziona, jelito cienkie, ośrodkowy układ nerwowy, nadnercza, łożysko
apoE	299	Ligand receptorów apoE. Mobilizacja i wypływ wewnątrzkomórkowego cholesterolu	Wątroba, makrofagi, ośrodkowy układ nerwowy
apoF	326	Inhibicja CETP	?
<i>Enzymy i białka transportujące lipidy</i>			
LCAT	63	Estryfikacja cholesterolu. Konwersja HDL dyskoidalnych w HDL sferoidalne. Degradacja oksydowanych fosfolipidów	Wątroba, jądra, ośrodkowy układ nerwowy
CETP	66–74	Wymiana estrów cholesterolu i trójglicerydów pomiędzy HDL i lipoproteinami bogatymi w trójglicerydy. Konwersja HDL. Tworzenie pre- β -HDL	Wątroba, jelito cienkie, śledziona, makrofagi

Ciąg dalszy na następnej stronie

PLTP	60–77	Transfer fosfolipidów z lipoprotein bogatych w trójglicerydy do HDL. Fuzja małych cząsteczek HDL. Tworzenie pre- β -HDL	Wątroba, śródbłonek
<i>Inne białka</i>			
Klasteryna (apoI)	35–39	Zahamowanie działania układu dopełniacza. Działanie ochronne na błony komórkowe. Właściwości antyoksydacyjne	Wątroba, jądra, jajniki, serce, płuco, śledziona makrofagi
SAA	11–24	Białko ostrej fazy. Czynność niewyjaśniona	Wątroba
PON	42–45	Degradacja produktów oksydacji fosfolipidowej	Wątroba, nerki
PAF-AH		Degradacja PAF i produktów oksydacji fosfolipidów	Wątroba
TFPI	42–45	Zahamowanie krzepnięcia krwi	Wątroba, śródbłonek

Tab. 1 Charakterystyka najważniejszych białek HDL.

nie w LDL (β -LCAT). Białko transportujące fosfolipidy (phospholipid transfer protein, PLTP) reguluje transfer fosfolipidów pomiędzy HDL i innymi lipoproteinami, takimi jak LDL czy lipoproteiny bogate w trójglicerydy. Ponadto PLTP ułatwia transfer α -tokoferolu pomiędzy lipoproteinami a komórkami endotelium oraz pomiędzy samymi lipoproteinami. Pod nieobecność innych lipoprotein PLTP indukuje wewnętrzne przemiany HDL, powodujące powstawanie kilku subpopulacji HDL, różniących się rozmiarem i zawartością fosfolipidów. Zwiększoną aktywność PLTP stwierdzono u osób nadużywających alkoholu oraz w cukrzycy, gdzie obserwowano przewagę dużych cząstek HDL (HDL_{2b}, HDL_{2a}). Z drugiej strony redukcja spożycia alkoholu oraz terapia obniżająca trójglicerydy za pomocą gemfibrozilu prowadziła do pojawienia się mniejszych form HDL (HDL_{3b}, HDL_{3c}). Nowsze badania wykazały udział PLTP w tworzeniu nowych, dyskoidalnych form HDL, poprzez ułatwianie łączenia się fosfolipidów z apoA-I. Źródłem fosfolipidów w tym procesie są zarówno lipoproteiny zawierające apoB, jak i błony komórkowe. Białko transportujące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein, CETP) katalizuje transfer wytworzonych przy udziale LCAT estrów cholesterolu z HDL do lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Odbywa się to poprzez wymianę estrów cholesterolu na fosfolipidy i trójglicerydy i powoduje zmniejszenie rozmiaru HDL. Wzrost ilości dużych cząstek HDL obserwowano u osób nadużywających alkoholu oraz u osób z niedoborem CETP. Poza reakcją wymiany lipidów, CETP przyczynia się do zachowania

stanu równowagi w zawartości estrów cholesterolu w cząstkach HDL różnych podtypów. CETP umożliwia również wymianę estrów cholesterolu pomiędzy LDL i VLDL. Kierunek wymiany jest regulowany przez apoF, która z jednej strony hamuje transfer pomiędzy LDL i VLDL, z drugiej zaś aktywuje transfer z HDL do VLDL. Paraoksonaza należy do grupy esteraz arylowych i hydrolizuje m.in. toksyczne metabolity fosfoorganicznych środków owadobójczych. Fizjologiczna funkcja paraoksonazy polega na degradacji aterogennych produktów oksydacyjnej modyfikacji lipidów, takich jak nadtlenki lipidów i utlenione fosfolipidy. Podobną funkcję przypisuje się acetylohydrolazie czynnika aktywującego płytki (PAF-AH) i peroksydazie glutationu, które również znajdują się w HDL.

- Pozostałe białka – w HDL wykryto kilka innych białek, lecz ich funkcja oraz znaczenie dla rozwoju miażdżycy wymagają jeszcze wyjaśnienia. ApoJ (klasteryna) wykazuje działanie protekcyjne w stosunku do komórek ściany naczynia, poprzez hamowanie aktywacji kompleksu dopełniacza C5b-9. Zawartość apoJ jest szczególnie duża w cząstkach HDL, które zapobiegają utlenianiu LDL. Inhibitor czynnika tkankowego (TFPI) hamuje zewnątrzpochozny układ krzepnięcia. Amyloid A osocza (SAA) wypiera podczas reakcji ostrej fazy apoA-I i apoA-II z HDL, modyfikując w ten sposób funkcję HDL. Przypuszczano, że SAA powoduje przemieszczanie HDL do miejsc zapalnych, gdzie HDL mógłby uczestniczyć w ochronie i regeneracji błon komórkowych. W przebiegu procesów zapalnych w HDL obecna jest również ceruloplazmina. Znaczenie tego białka dla antyaterogennego działania HDL nie jest jasne.

Heterogenność HDL

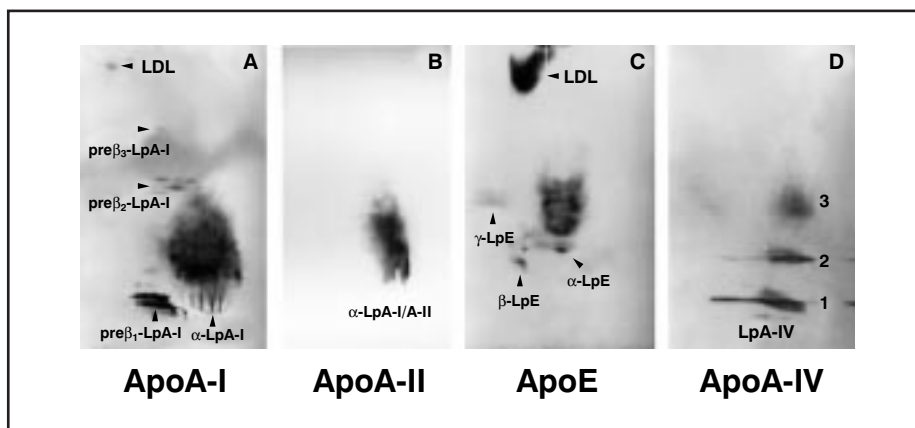
Frakcja HDL nie jest homogeną populacją cząstek, lecz składa się z kilku subpopulacji, różniących się rozmiarem, ładunkiem elektrycznym, kształtem i składem białkowym (tab. 2). Subpopulacje te mają prawdopodobnie odmienne funkcje metaboliczne, co znacznie utrudnia zrozumienie działania przeciwmiażdżycowego HDL. Immunoelktroforeza białek osocza z zastosowaniem przeciw-

Ultrawierowanie		Elektroforeza na żelu poliakrylamidowym		Chromatografia powinowactwa
Podfrakcja	Gęstość (g/mL)	Podfrakcja	Średnica (nm)	
HDL ₂	1,063–1,1	HDL _{2b}	12,9–9,7	Lp(AI)
	1,1–1,125	HDL _{2a}	9,7–8,7	Lp(AI-AII)
HDL ₃	1,125–1,21	HDL _{3a}	8,7–8,1	LP(A-I)
		HDL _{3b}	8,1–7,7	Lp(AI-AII)
		HDL _{3c}	7,7–7,2	–

Tab. 2 Związki pomiędzy podfrakcjami HDL o ruchliwości elektroforetycznej α .

ciał anty-apoA-I wykazuje, że większość apoA-I znajduje się we frakcji α -lipoproteinowej (α -LpA-I). W tej frakcji znajduje się prawie cały cholesterol HDL wykrywany w rutynowym badaniu profilu lipidowego. Około 5–15% apoA-I znajduje się we frakcji pre- β -lipoproteinowej, w której za pomocą elektroforezy w żelu poliakrylamidowym wyróżnić można kolejne trzy podfrakcje: pre β_1 -LpA-I, pre β_2 -LpA-I, pre β_3 -LpA-I (ryc.1). Pre β_1 -LpA-I jest cząstką najmniejszą, o formie dyskooidalnej, która zawiera apoA-I jako apoproteinę wolną bądź związaną z niewielką ilością sfingomielinaz i fosfatydylocholino. Inne, podobne cząstki, ubogie w lipidy, zawierają jedynie apoE (γ -LpE) lub apoA-IV (LpA-IV). W przeciwieństwie do bogatych w lipidy α -HDL, stężenie ubogich w lipidy cząstek HDL jest szczególnie wysokie w przestrzeni pozanaczyniowej, włączając chłonkę. Zakłada się, iż przeciwmiażdżycowe działanie HDL związane z odprowadzaniem cholesterolu z tkanek obwodowych do wątroby inicjowane jest przez ubogolipidowe cząstki HDL w przestrzeni pozanaczyniowej.

α -HDL można poddać dalszej analizie stosując techniki ultrawirowania, chromatografii powinowactwa lub elektroforezy w denaturującym żelu poliakrylamidowym. Otrzymane w wyniku ultrawirowania HDL₂ i HDL₃ różnią się między sobą gęstością, co spowodowane jest różnicą w proporcji lipidy:białko oraz różnym składem białkowym tych frakcji. W porównaniu do HDL₃, HDL₂ zawiera 3,5 raza więcej estrów cholesterolu i trójglicerydów, więcej apoA-I i apoC-II, lecz mniej apoA-II. Większe cząstki HDL₂ powstają z HDL₃ w wyniku katalizowanej przez LCAT estryfikacji wolnego cholesterolu i zależnego od CETP transferu estrów cholesterolu i trójglicerydów z VLDL, oraz wiązania tzw. cząstek reszkowych (surface remnants), powstających w trakcie hydrolizy chylomikronów i VLDL przez lipazę lipoproteinową (LPL). HDL₂ może być przekształcony w HDL₃ na skutek hydrolizy trójglicerydów przy udziale lipazy wątrobowej (hepatic



Ryc. 1 Rozdział subpopulacji HDL w żelu poliakrylamidowym i agarozowym. Detekcja przy użyciu specyficznych przeciwciał anty apoA-I, apoA-II, apoE i apoA-IV.

lipase, HL) oraz zależnego od CETP transferu estrów cholesterolu do lipoprotein zawierających apoB. Oprócz ultrawirowania, HDL₂ i HDL₃ można oddzielić od siebie poprzez precypitację siarczanem dekstranu/Mg²⁺ lub polietylenglikololem (PEG). Ostatnia metoda jest często używana w rutynowym laboratorium medycznym.

Rozdział HDL na podstawie składu apoprotein, za pomocą chromatografii powinowactwa, ujawnia dwie subpopulacje, które zawierają apoA-I i apoA-II (Lp(AI-AII)) lub tylko apoA-I (Lp(A-I)) (tab. 2). Dzięki zastosowaniu przeciwciał przeciw innym apoproteinom zidentyfikowano cząstki zawierające apoA-IV (Lp(A-IV), Lp(AI-AIV), Lp(AI-AII-AIV)) oraz cząstki zawierające apoA-I i apoJ lub CETP. Dodatkowo, zidentyfikowano małe cząstki zawierające jedynie apoA-II. ApoA-I w osoczu zlokalizowane jest głównie w Lp(A-I) (65%), i w mniejszym stopniu w Lp(AI-AII) (25%) i Lp(AI-AIV). 69% apoA-II w osoczu znajduje się w Lp(AI-AII). Większość apoA-IV (92%) jest obecna w Lp(AI-AIV), pozostała część w Lp(A-IV) i Lp(AI-AII-AIV). LCAT i CETP obecne są we wszystkich klasach HDL, z wyjątkiem Lp(AI-AII). Lp(AI) jest frakcją heterogenną i można ją dalej podzielić, ze względu na rozmiar, na trzy subpopulacje, o średnicy 7,5, 8,9 i 10,8 nm. Podczas gdy duże i średnie Lp(AI) znajdują się w α -lipoproteinach, małe cząstki znajdują się we frakcji pre- β i są prawdopodobnie identyczne z pre- β -HDL.

Powstawanie HDL

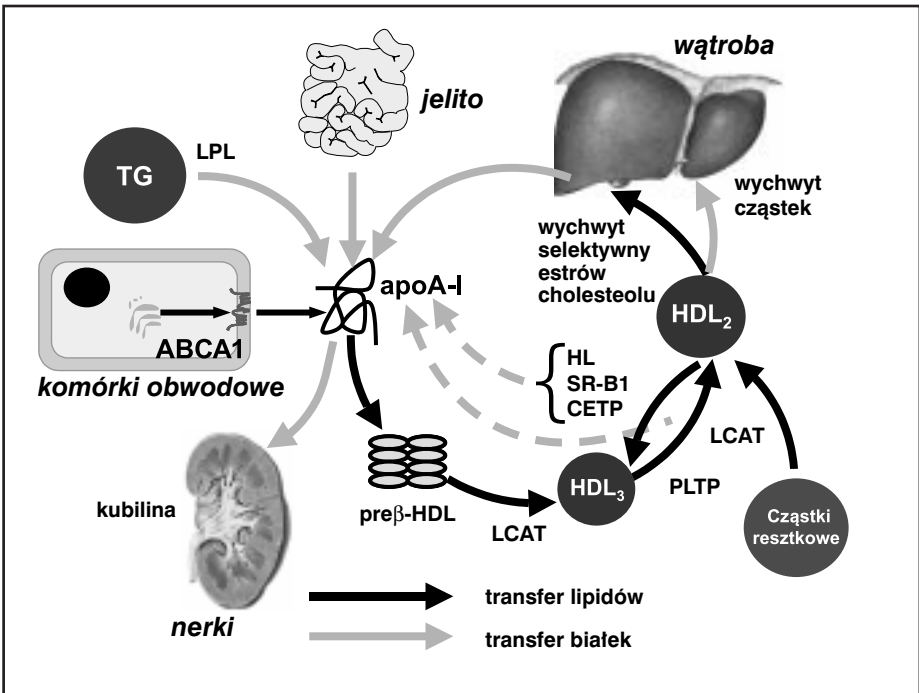
Sferyczne cząstki frakcji α -lipoproteinowej, stanowiące większość HDL osocza, powstają z dyskooidalnych form w wyniku estryfikacji cholesterolu przy udziale LCAT. Dyskooidalne prekursorzy HDL, wykazujące ruchliwość elektroforetyczną pre- β , zawierają fosfolipidy oraz małą ilość cholesterolu niezestryfikowanego. Są one uwalniane bezpośrednio do osocza przez hepatocyty albo enterocyty lub powstają w wyniku przemian różnych subpopulacji HDL, przy udziale CETP, PLTP oraz HL. Lipoliza cząstek apoB (VLDL, chylomikrony), katalizowana przez LPL, jest kolejnym źródłem dyskooidalnych prekursorów HDL. Spadek poziomu HDL w trakcie żywienia pozajelitowego oraz w rodzinnym niedoborze LPL sugeruje, że lipoliza odgrywa główną rolę w powstawaniu HDL. Jednak obecność zarówno dyskooidalnych jak i sferycznych cząstek HDL, po zablokowaniu produkcji VLDL przy użyciu kwasu orotowego lub u pacjentów z abetalipoproteinemią, dowodzi, że proces lipolizy nie jest jedynym źródłem α -HDL w osoczu. Prekursorzy HDL zostały wyizolowane *in vitro* z hodowli hepatocytów, z płynu perfuzyjnego wątroby oraz z osocza osób z rodzinnym niedoborem LCAT. W dalszym ciągu nie jest jasne, czy cząstki te są formowane w aparacie Golgiego i uwalniane jako preformowane kompleksy białkowo-lipidowe, czy też wolne apoproteiny tworzą prekursorzy HDL w osoczu. Liczne obserwacje wykazały, że wolne apopro-

teiny (apoA, apoE) mają duże powinowactwo do fosfolipidów, interakcja z którymi powoduje powstawanie dyskooidalnych cząstek o ruchliwości pre- β lub w przypadku apoE – γ . Zarówno remnanty cząstek apoB, jak i błony plazmatyczne różnych typów komórek, mogą służyć jako donory fosfolipidów i cholesterolu w tym procesie. Przypuszcza się, że interakcja wolnych apoprotein z błonami komórkowymi stanowi ważny mechanizm, poprzez który komórki pozbywają się nadmiaru fosfolipidów oraz cholesterolu. Chociaż cząstki HDL zawierające zarówno apoA-I jak i apoA-II stanowią więcej niż połowę populacji HDL w osoczu, ich pochodzenie jest niejasne. Dotychczas nie wykryto sekrecji preformowanych Lp(AI-AII), zakłada się więc, że cząstki zawierające apoA-I i apoA-II docierają do krążenia oddzielnie. Formowanie Lp(AI-AII) mogłoby zachodzić poprzez wymianę apoAI (lub innych apoprotein, takich jak apoA-IV lub apoE) – na apoA-II, lub przez połączenie cząstek apoA-I z cząstkami apoA-II. Ostatni proces zachodzi *in vitro* w obecności LCAT lub nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych, ale jego znaczenie fizjologiczne pozostaje niewyjaśnione.

Metabolizm HDL

Metabolizm HDL można przedstawić jako sekwencje dynamicznych stanów równowagi pomiędzy różnymi subpopulacjami HDL. Przemiany subpopulacji HDL pozostają pod kontrolą takich enzymów jak LCAT, PLTP, CETP i HL, które z kolei na drodze sprzężenia zwrotnego regulowane są przez produkty ich reakcji oraz podlegają wpływom hormonalnym (ryc. 2). Estryfikacja cholesterolu HDL zależna od LCAT jest kluczowym procesem w metabolizmie HDL. Podczas gdy lizofosfatydyllocholina produkowana podczas tej reakcji opuszcza HDL i wiąże się z albuminą, estry cholesterolu pozostają wewnątrz cząstek HDL, gdzie tworzą rdzeń hydrofobowy. W konsekwencji LCAT zamienia dyskooidalne formy pre- β -HDL w małe (7,7 nm), sferoidalne cząstki o elektroforetycznej ruchliwości α , które zawierają dwie cząsteczki apoA-I. Dalsza transformacja HDL powoduje powstawanie większych cząstek, o średnicy 12–14 nm, zawierających trzy cząsteczki apoA-I. Dokonuje się to albo przez sekwestrację estrów cholesterolu w rdzeniu cząstek, albo przez połączenie dwóch mniejszych cząstek α -HDL przy udziale PLTP. W ostatnim przypadku powstające produkty fuzji, zawierające cztery cząsteczki apoA-I, są niestabilne, i z łatwością przekształcają się w duże α -HDL oraz pre- β -HDL. Podczas gdy aktywność LCAT i PLTP przyczynia się do powstawania dużych cząstek α -HDL, CETP oraz HL powodują zmniejszanie średnicy HDL. Jest to szczególnie efektywne, kiedy oba te czynniki działają wspólnie. CETP powoduje równomolarną wymianę lipidów rdzenia pomiędzy α -HDL a lipoproteinami zawierającymi trójglicerydy, pozbawiając α -HDL estrów cholesterolu, a wzbogacając je w trójglicerydy. Bogate w trójglicerydy HDL są preferowanym substratem dla HL. Gwałtownej de-

gradacji trójglicerydów, zmniejszającej objętość rdzenia HDL, towarzyszy dysocjacja powierzchniowych fosfolipidów i apoA-I, które ponownie formują pre- β -HDL. Konwersja dużych α -HDL w mniejsze cząstki zachodzi również pod nieobecność HL. Warunkiem koniecznym dla tego procesu jest nierównowaga molarna reakcji wymiany estrów cholesterolu na trójglicerydy katalizowanej przez CETP, gdy ilość trójglicerydów wnikaących do wnętrza HDL jest mniejsza niż ilość estrów cholesterolu opuszczających HDL. W tych warunkach dochodzi do redukcji ilości lipidów rdzenia HDL, zmniejszenia rozmiaru HDL, oraz do oddzielania się ubogich w lipidy pre- β -HDL. Zmniejszenie rozmiaru HDL jest również możliwe dzięki aktywności HL bez udziału CETP. W tym przypadku substratem dla lipazy wątrobowej są fosfolipidy znajdujące się na powierzchni HDL. Wprawdzie powstające HDL charakteryzują się mniejszym rozmiarem, nie wiadomo jednak, czy temu procesowi towarzyszy formowanie pre- β -HDL. Metabolizm HDL zawierających zarówno apoA-I jak i apoA-II jest słabo wyjaśniony. Niska aktywność LCAT w obecności apoA-II przemawia przeciwko udziałowi tego enzymu w przemianach Lp(AI-AII). Wyniki kilku badań eksperymentalnych sugerują, że istotną rolę w transformacji Lp(AI-AII) odgrywa CETP. Na przykład CETP aktywuje transfer estrów cholesterolu



Ryc. 2 Powstawanie i konwersja HDL.

TG – lipoproteiny bogate w trójglicerydy, LPL – lipaza lipoproteinowa, SR-B1 – receptor B1 typu „scavenger”, CETP – białko transportujące estry cholesterolu, PLTP – białko transportujące fosfolipidy, LCAT – acylotransferaza lecytyna:cholesterol, apoA-I – apolipoproteina A-I, HL – lipaza wątrobowa, ABCA1 – transporter białkowy

pomiędzy Lp(AI) i Lp(AI-AII). Co więcej, inkubacja Lp(AI-AII) z CETP przyczynia się do powstawania małych, sferycznych cząstek zawierających jedynie apoA-I. Co ciekawe, powinowactwo Lp(AI-AII) do HL jest 10 razy większe niż cząstek HDL zawierających tylko apoA-I. To prawdopodobnie wyjaśnia, dlaczego cząstki Lp(AI-AII) zawierają mało trójglicerydów i dlaczego znajdują się one wśród subpopulacji cząstek o małej średnicy.

Katabolizm HDL

Lipidy i białka α -HDL są usuwane z krążenia bezpośrednio – poprzez selektywny wychwyt lipidów przez receptor-zmiatacz typu B1 (scavenger receptor B1, SR-B1) oraz całych cząstek przez receptory dla apoE, kubilinę i inne dotychczas niezidentyfikowane receptory HDL, oraz szlaki pośrednie – z udziałem CETP i HL.

- Selektywny wychwyt cholesterolu przez SR-B1 – SR-B1 pośredniczy w selektywnym wychwycie estrów cholesterolu z HDL przez hepatocyty i komórki gruczołów produkujących hormony sterydowe. W procesie tym nie dochodzi do internalizacji cząstek HDL. W przeciwieństwie do receptorów internalizujących kompletne cząstki lipoproteinowe (rodzina receptorów LDL, receptory zmiatacze klasy A), rezydujących w dołkach klatrynowych błon plazmatycznych, które kierują wchłonięte lipoproteiny poprzez endosomy do lizosomów w celu ich degradacji, SR-B1 znajduje się głównie w kaweolach, a internalizowane lipidy kierowane są do kompartmentów pozaendosomalnych i pozalizosomalnych. Mechanizm, poprzez który SR-B1 doprowadza do dysocjacji lipidów i białek oraz przemieszcza estry cholesterolu do błony plazmatycznej, nie został dokładnie poznany. Sugeruje się, że SR-B1, posiadający aktywność białka transportującego lipidy, powoduje wytworzenie hydrofobowego kanału, wzdłuż którego cholesterol dyfunduje z HDL do błony plazmatycznej. Z drugiej strony, selektywny wychwyt przez SR-B1 może zależeć od obecności takich kofaktorów, jak HL, która hydrolizując fosfolipidy zewnętrznych warstw zarówno HDL jak i błon plazmatycznych, umożliwia przepływ estrów cholesterolu z rdzenia lipoprotein do błony plazmatycznej. Jak wcześniej wspomniano, SR-B1 umożliwia także wypływ cholesterolu z komórek.
- Katabolizm apolipoprotein HDL – usuwanie składników białkowych HDL z krążenia jest mniej poznane niż usuwanie lipidów. Potencjalne drogi katabolizmu całych cząstek HDL oraz wolnych apolipoprotein to endocytoza w hepatocytach i komórkach kanalików nerkowych, a także łożyska i pęcherzyka żółtkowego podczas ciąży. Jako miejsce wiążące HDL/apoA-I w komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych i pęcherzyka żółtkowego zidentyfikowano receptor dla kompleksu czynnik wewnętrzny/witamina B₁₂ – kubilinę. Małe cząstki HDL, poniżej 8 nm, i wolne apolipoproteiny A-I, przechodzą przez ba-

rierę filtracyjną w kłębuszkach nerkowych do moczu pierwotnego. Ponieważ u ludzi z niedoborem kubiliny stwierdzono zwiększone wydalanie apoA-I w moczu, przypuszcza się, że białko to pośredniczy w wychwycie apoA-I do komórek kanalików pierwotnego. Jednak nie posiadając domeny przez błonowej, kubilina nie może pośredniczyć w internalizacji ligandów bez udziału koreceptora. Rolę koreceptora w komórkach kanalików nerkowych i pęcherzyka żółtkowego przypisuje się megalinie, należącej do rodziny receptorów LDL. Po internalizacji ligandy kubiliny (HDL, apoA-I, kompleks czynnik wewnętrzny/witamina B₁₂) są kierowane do lizosomów w celu degradacji. Jest mało prawdopodobne, że apoA-I, wychwytywane z moczu pierwotnego przez komórki kanalików nerkowych, ponownie przedostaje się do krążenia. Co za tym idzie, kubilina nie wydaje się być ważnym determinantem osoczowego stężenia HDL-C. HDL zawierające apoE są internalizowane przez wątrobowe receptory apoE (receptory LDL). Są dowody na istnienie dodatkowego typu receptora HDL w komórkach wątrobowych, który pośredniczy w katabolizmie HDL nie posiadających apoE. Przy zastosowaniu techniki ligand-blotting zidentyfikowano w wątrobie różnej wielkości miejsca wiążące HDL, które są potencjalnymi receptorami pośredniczącymi w wychwycie cząstek HDL. Badania morfologiczne również dostarczyły dowodów na wiązanie i endocytozę HDL. Niektórzy autorzy wykazali resekreję internalizowanych wcześniej HDL – przez komórki wątrobowe. Wiązanie HDL, wychwyt, katabolizm oraz resekreja są upośledzone u myszy z niedoborem leptyny. Ze względu na to, że z powodu zwolnionego katabolizmu myszy te charakteryzują się podwyższonym poziomem HDL-C, sugeruje się obecność wątrobowych receptorów HDL zależnych od leptyny, które wpływają na poziom HDL-C poprzez wychwyt kompletnych cząstek HDL przez hepatocyty.

Przeciwniażdżycowe działanie HDL

Związek pomiędzy niskim stężeniem cholesterolu HDL a chorobą niedokrwienną serca został stwierdzony już w latach 50. ubiegłego stulecia. W latach 70., w badaniu Framingham Heart Study, wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem cholesterolu HDL a częstością występowania ChNS. Od tego czasu obserwowano związek wysokiego poziomu cholesterolu HDL ze zmniejszoną zapadalnością na chorobę niedokrwienną, jej przebiegiem oraz śmiertelnością w badaniach prospektywnych, przekrojowych oraz interwencyjnych. Austin przeanalizował dziewiętnaście badań prospektywnych, w których przeprowadzono pomiary HDL-C. W piętnastu przypadkach stwierdzono kardioprotekcyjny efekt HDL, w trzech korzystny trend i tylko w jednym badaniu nie wykazano istotnego związku poziomu cholesterolu HDL z ryzykiem ChNS.

Przeciwniażdżycowe działanie HDL – badania prospektywne

W badaniu Framingham Heart Study stwierdzono istotną odwrotną korelację pomiędzy poziomem cholesterolu HDL a częstością występowania ChNS, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, w wieku pomiędzy 30. a 69. r.ż. Związek ten pozostawał trwały, niezależnie od stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, ciśnienia tętniczego, palenia papierosów czy wskaźnika masy ciała (BMI). Wzrost stężenia cholesterolu HDL o każdy miligram/dl powodował 2% spadek ryzyka ChNS u mężczyzn i 3% u kobiet. Odległa obserwacja, wykonana po 4 latach u mężczyzn, w wieku 50–70 lat, bez dodatniego wywiadu w kierunku chorób układu krążenia, wykazała, że niski poziom HDL-C (<25 mg/dl) był związany z wysokim ryzykiem ChNS nawet u osób z niskim poziomem LDL-C (<100 mg/dl), podczas gdy wysoki poziom HDL-C (>65 mg/dl) wykazywał działanie protekcyjne przeciwko ChNS nawet u badanych z podwyższonym poziomem cholesterolu LDL (>200 mg/dl). Podobne wyniki otrzymano na podstawie dwunastoletniej obserwacji wykonanej u mężczyzn i kobiet, w wieku pomiędzy 50. a 79. r.ż. Wpływ HDL był szczególnie silny u kobiet.

W badaniu Physicians' Health Study, przeprowadzonym u mężczyzn w wieku 40–48 lat, bez objawów klinicznych ChNS, wzrost stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-C o jedną jednostkę powodował wzrost ryzyka zawału serca o 53%. Protekcyjny efekt HDL był szczególnie silnie wyrażony u osób z niskim stężeniem cholesterolu całkowitego (<212 mg/dl), jednak niski poziom cholesterolu całkowitego nie zapobiegał zawałowi serca, jeśli poziom HDL-C był również niski.

Przydatność HDL-C w przewidywaniu ryzyka choroby niedokrwiennej serca ilustrują także wyniki otrzymane w dziesięcioletniej obserwacji wykonanej u blisko 6000 mężczyzn w wieku 35–65 lat, uczestników badania Prospective Cardiovascular Muenster (PROCAM), gdzie częstość incydentów wieńcowych zwiększała się wraz ze spadkiem zarówno HDL, jak i apoA-I (ryc. 3). Co więcej, wzrost ryzyka ChNS był związany z niskim poziomem HDL-C (≤ 35 mg/dl), niezależnie od tego czy stężenie cholesterolu całkowitego było poniżej 205 mg/dl czy powyżej 239 mg/dl (ryc. 4). Wprawdzie ilościowy rozkład badanych w obrębie grup ze stosunkiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL poniżej lub powyżej 5 był jednakowy, to ryzyko zawału serca było 3 razy niższe w grupie pierwszej niż w drugiej.

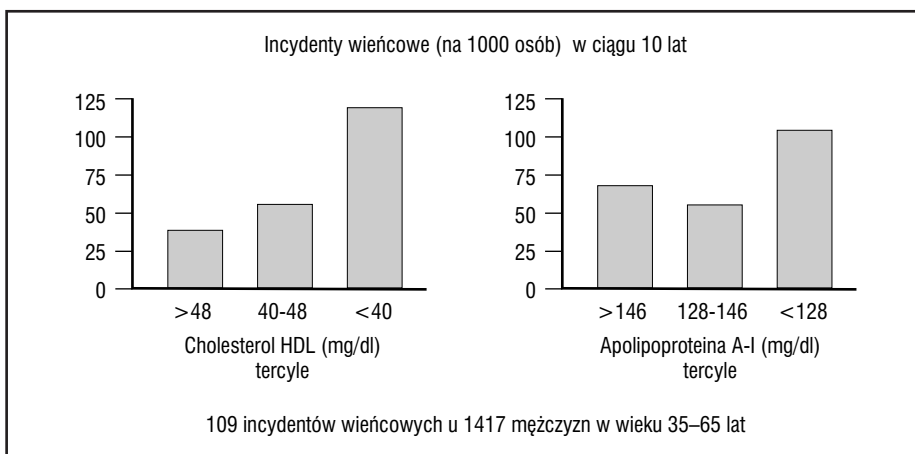
Odwrotną zależność pomiędzy HDL-C a ryzykiem ChNS stwierdzono również w badaniach w prewencji wtórnej. Na przykład w prospektywnym, wielośrodkowym badaniu European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris, w ciągu dwu lat obserwowano 2806 pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwinną serca pod kątem wystąpienia ponownego zawału serca. Niski poziom HDL-C oraz niski poziom apoA-I okazały się być najważniejszymi biochemicznymi czynnikami ryzyka incydentów wieńcowych u pacjentów z udoku-

mentowaną angiograficznie chorobą niedokrwienną serca, podczas gdy LDL-C miał znaczenie marginalne. Co więcej, niski poziom HDL-C okazał się być najczęstszą rodzinną dyslipoproteinemią u osób z przedwczesnym zawałem serca.

Przeciwmiażdżycowe działanie HDL – badania kliniczne

Zależność między cholesterolem HDL a zaawansowaniem choroby niedokrwiennej serca była przedmiotem klinicznych badań przekrojowych jak i prospektywnych. W badaniu Kuopio Ischemic Heart Disease Study, obejmującym 412 mężczyzn w wieku 42–60 lat, oceniano zaawansowanie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych za pomocą ultrasonografii wysokiej rozdzielczości. Badani z poziomem HDL-C <39 mg/dl charakteryzowali się czterokrotnie wyższym ryzykiem miażdżycy tętnic szyjnych, niż ci z poziomem HDL-C >58 mg/dl. W badaniu tym stwierdzono dodatkowo odwrotną, liniową zależność pomiędzy HDL-C a zaawansowaniem miażdżycy tętnic szyjnych.

U kobiet i mężczyzn poddawanych badaniu koronarograficznemu zmniejszony poziom HDL-C był związany z liczbą zmienionych miażdżycowo naczyń wieńcowych. U osób z niskim HDL-C częściej występowała choroba trójnaczyńniowa i miażdżycy lewej tętnicy wieńcowej. W jednym z badań incydenty sercowo-naczyniowe w ciągu trzynastoletniej obserwacji zanotowano u 75% pacjentów z niskim poziomem HDL-C (≤ 35 mg/dl) i koronarograficznie potwierdzoną ChNS oraz u 45% z HDL-C >35 mg/dl. Analiza jedenastu zmiennych przy użyciu modelu Coxa wykazała, że tylko obniżenie poziomu HDL-C i frakcji wyrzutu mają znaczenie w przewidywaniu ryzyka sercowo-naczyniowego, a względne ryzyko ta-

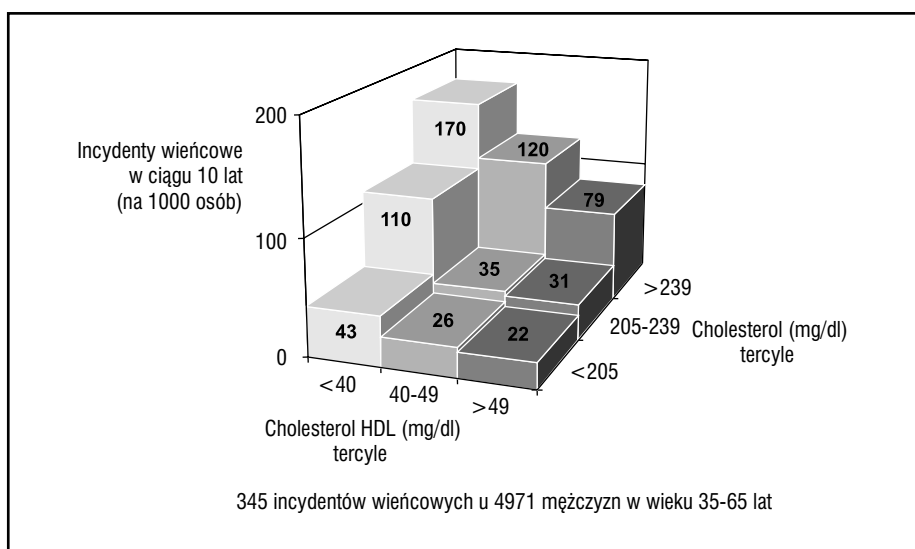


Ryc. 3 Częstość występowania zawału serca w zależności od poziomu cholesterolu HDL i apolipoproteiny A-I w badaniu PROCAM.

kich incydentów wyniosło 2,0. Niski poziom HDL-C wydaje się być również związany z ryzykiem restenozy po zabiegu przezskórnej angioplastyki naczyń wieńcowych (PTCA). Kilka badań udokumentowało silną zależność między niskim poziomem HDL-C a ryzykiem i czasem pojawienia się restenozy. Poziom HDL-C okazał się być również czynnikiem prognozującym średnią zmianę stopnia zwężenia naczyń wieńcowych.

Działanie przeciwmiażdżycowe – badania interwencyjne

W ślad za badaniem Framingham Heart Study rozpoczęto kilka kontrolowanych, randomizowanych programów badawczych w celu dokładniejszej charakterystyki HDL jako niezależnego czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W programie Helsinki Heart Study, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w ramach profilaktyki pierwotnej, uczestniczyło 4000 mężczyzn, których w sposób losowy przydzielano do grupy badanej, przyjmującej przez 5 lat gemfibrozil, lub do grupy placebo. Uzyskano zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, LDL, wzrost HDL, a także istotną statystycznie, 34% redukcją ryzyka ChNS. Analiza modelu regresji wielokrotnej wykazała, że redukcja ryzyka była związana z 11% spadkiem stężenia LDL-C oraz 11% wzrostem HDL-C. Z drugiej strony nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy redukcją stężenia cholesterolu całkowitego oraz trójglicerydów a zmniejszeniem ryzyka ChNS. Badanie to pokazało również, że największą korzyść z interwencji farma-



Ryc. 4 Ryzyko ChNS w zależności od cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL w badaniu PROCAM.

kologicznej odnosiły osoby ze stosunkiem LDL-C/HDL-C > 5 i z wysokim stężeniem trójglicerydów (>200 mg/dl): redukcja ryzyka ChNS o 70%.

W badaniu prewencji wtórnej ChNS o akronimie VA-HIT (Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 2500 mężczyzn w wieku do 75 lat randomizowano do grupy przyjmującej gemfibrozil przez 5 lat lub do grupy placebo. Kryterium włączenia do badania była udokumentowana miażdżycza tętnic wieńcowych. Zamierzeniem badania VA-HIT było wyjaśnienie roli terapii podwyższającej poziom HDL-C i jej wpływ na odległe efekty kliniczne. Do badania kwalifikowano osoby z HDL-C < 40 mg/dl, LDL-C < 140 mg/dl i poziomem trójglicerydów < 300 mg/dl. Średni wyjściowy poziom LDL wynosił 111 mg/dl i pozostał niezmienny po pierwszym roku interwencji. Po tym okresie uzyskano jednak znamienny wzrost HDL-C (6% po jednym roku leczenia gemfibrozilem). Stopniowy wzrost poziomu HDL-C był ściśle związany z redukcją częstości występowania ChNS. Mężczyźni z najniższym poziomem HDL-C (< 26 mg/dl) po pierwszym roku badania charakteryzowali się 20% zapadalnością na ChNS, podczas gdy zapadalność ta wyniosła 12% u badanych z poziomem HDL-C powyżej 40 mg/dl. Analiza poziomu trójglicerydów wykazała, że leczenie gemfibrozilem spowodowało istotny spadek stężenia trójglicerydów (około 31% po pierwszym leczeniu). Osoby z najwyższym stężeniem trójglicerydów miały najwyższą zapadalność na ChNS, lecz analiza przy użyciu modelu regresji wielokrotnej ujawniła, że czynnikiem prognozującym zapadalność na ChNS w pierwszym roku jest tylko poziom HDL-C, a nie trójglicerydów.

Przeprowadzony metodą podwójnej ślepej próby program prewencji pierwotnej ChNS, The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [AFCAPS/TexCAPS], został zaprojektowany w celu oceny efektu leczenia lowastatyną osób ze średnim poziomem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, z poziomem HDL-C poniżej wartości wyjściowej 50 mg/dl oraz bez objawów ChNS. Badanie pokazało, że pacjenci z niskim poziomem HDL-C (< 34 mg/dl) odnieśli nieproporcjonalnie większą korzyść z leczenia. Redukcja ryzyka u tych osób była bliska 45%. Dla porównania, pacjenci z poziomem HDL-C powyżej 40 mg/dl uzyskali 15% redukcję ryzyka po leczeniu lowastatyną. Można przypuszczać, że korzystny efekt stosowania lowastatyny w drugiej z wyżej wymienionych grup nie był w pełni wyrażony z powodu już istniejącego mechanizmu ochronnego wywieranego przez wysoki poziom HDL.

Subpopulacje HDL a miażdżycza

Związek pomiędzy różnymi subpopulacjami HDL i progresją miażdżycy jest kontrowersyjny. Wczesne badania typu case-control (kliniczno-kontrolne) sugere-

rowały, że to raczej wysoki poziom HDL₂ niż HDL₃ odpowiedzialny jest za występowanie odwrotnej korelacji pomiędzy HDL-C a zapadalnością na ChNS. Jednak dane z programu Physician's Health pokazały, że HDL₂ i HDL₃ posiadają podobną wartość prognostyczną dla ChNS. W jednym z badań najsilniejszym czynnikiem prognozującym zapadalność na ChNS okazała się, dająca się uwidocznić przy pomocy elektroforezy na żelu poliakrylamidowym, subfrakcja HDL_{2b}. Co więcej, wykazana została silna ujemna korelacja pomiędzy poziomem HDL_{2b} a stopniem zaawansowania ChNS. Wyniki te jednak były kwestionowane przez innych badaczy, którzy stwierdzili wyraźny związek między niskim poziomem subfrakcji HDL_{3c} a ChNS u osób z prawidłowym poziomem trójglicerydów, lecz nie u pacjentów z hipertrójglicydemią.

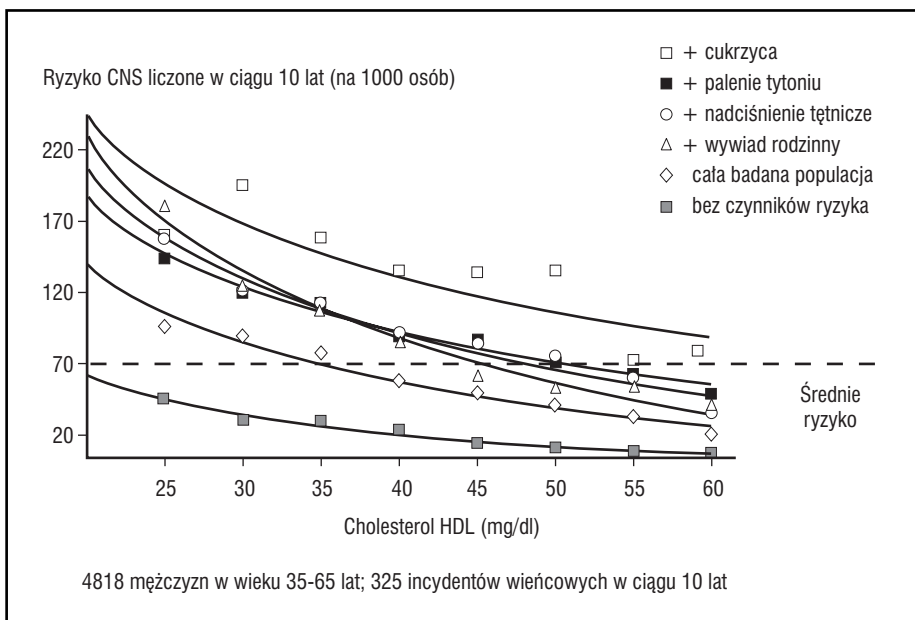
Znaczenie HDL-C w przewidywaniu ryzyka ChNS

Badania obserwacyjne dostarczyły ogromnej ilości dowodów na to, że cholesterol HDL jest niezależnym czynnikiem ryzyka ChNS zarówno u osób dotychczas zdrowych, jak i osób z dodatnim wywiadem w kierunku chorób układu krążenia. Co więcej, jest teraz oczywiste, że HDL-C istotnie wpływa na poziom ryzyka definiowanego na podstawie pomiaru innych czynników ryzyka, takich jak całkowity cholesterol czy cholesterol LDL. Dokładna ocena ryzyka wieńcowego wymaga uwzględnienia HDL-C, co zostało jednoznacznie wykazane w badaniu PROCAM. Częstość zawału serca wśród uczestników programu, charakteryzujących się stosunkiem cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL >5, poziomem cholesterolu HDL ≤35 mg/dl i poziomem trójglicerydów >200 mg/dl (7,2% populacji), wyniosła 17,3% w ciągu 10 lat. Wartość ta jest znacznie większa od otrzymanej w grupie osób z poziomem HDL-C poniżej 35 mg/dl i niższym poziomem trójglicerydów i u tych wszystkich pacjentów ze wskaźnikiem całkowity cholesterol/cholesterol HDL >5,0 oraz HDL-C >35 mg/dl. Podwyższone ryzyko u pacjentów z HDL-C <35 mg/dl mogłoby zostać przeoczone, gdyby jego ocena opierała się jedynie na podstawie wartości cholesterolu całkowitego i LDL-C. Istotnie, w badaniu PROCAM poziom cholesterolu LDL u pacjentów ze wskaźnikiem >5,0 i HDL-C ≤35 mg/dl był niższy niż u osób ze wskaźnikiem >5,0 i HDL-C >35 mg/dl! Zatem, aby właściwie ocenić indywidualne ryzyko ChNS, cholesterol HDL musi być również brany pod uwagę. Jest to zilustrowane na ryc. 5, która pokazuje modulujący wpływ HDL-C na występowanie ChNS w obecności innych czynników ryzyka. U pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, dodatnim wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej i u osób palących papierosy, ryzyko ChNS zależy w dużym stopniu od poziomu HDL-C. W populacji generalnej wartość progowa HDL-C jest ustalona na 35 mg/dl, a osoby z poziomem HDL-C powyżej tego progu mają względnie niższe ryzyko ChNS. Jednak osoby

bez dodatkowych czynników ryzyka mają niski poziom ryzyka rozwoju ChNS, nawet jeśli ich poziom HDL-C jest niski, podczas gdy u osób, u których obecne są inne czynniki ryzyka, podobny stopień protekcji przed ChNS osiągany jest przy stężeniu HDL-C znacznie przekraczającym 35 mg/dl. Jest to szczególnie widoczne, gdy uwzględnia się wszystkie z ośmiu czynników analizowanych w programie PROCAM (HDL-C, LDL-C, trójglicerydy, wiek, skurczowe ciśnienie tętnicze, wywiad rodzinny w kierunku ChNS, palenie papierosów i cukrzyca).

Czy związek pomiędzy niskim poziomem HDL-C a ChNS jest związkiem przyczynowym?

Pomimo istnienia mocnych dowodów epidemiologicznych na istnienie związku pomiędzy niskim poziomem HDL a chorobą niedokrwienną serca, w dalszym ciągu pozostaje wątpliwość, czy HDL odgrywa bezpośrednią czy pośrednią rolę w patogenezie miażdżycy. Niektórzy badacze podnoszą dwa istotne argumenty przemawiające przeciw takiej zależności. Po pierwsze, niski poziom krążących cząsteczek HDL może być wyrazem powstania zespołu proaterogennych zmian w metabolizmie, określanym jako zespół metaboliczny, który obejmuje otyłość,



Ryc. 5 Szacowane ryzyko incydentów wieńcowych w zależności od cholesterolu HDL i dodatkowych czynników ryzyka na podstawie modelu wielokrotnej regresji logistycznej (badanie PROCAM). Linia przerywana reprezentuje średnie ryzyko w grupie mężczyzn w wieku 35-65 lat, niezależnie od występowania czynników ryzyka.

nadciśnienie tętnicze, insulinooporność oraz hipertrójglicerydemię. Po drugie, HDL jest ujemnym wskaźnikiem ostrej fazy. Niski poziom HDL-C może być zatem markerem zaawansowanej miażdżycy, w której stwierdza się obecność kilku cech przewlekłej choroby zapalnej. Niskiemu poziomowi HDL-C często towarzyszy hipertrójglicerydemia, chociaż obserwuje się znaczną heterogenność pod tym względem wśród pacjentów z obniżonym poziomem HDL-C. Niski poziom cholesterolu HDL u osób, u których trójglicerydy nie przekraczają 200 mg/dl, zwykle nie jest związany z insulinoopornością i hiperinsulinemią. Insulinooporność jest uznawana za główny wykładnik zespołu metabolicznego, w którym oprócz niskiego poziomu HDL-C i wysokiego poziomu trójglicerydów stwierdza się obecność kilku czynników ryzyka chorób układu krążenia: małe, gęste LDL, obniżoną tolerancję glukozy, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, nadwagę czy otyłość. Wykazano również, że zespół metaboliczny jest związany z nadmierną poposiłkową lipemią oraz akumulacją małych, bogatych w trójglicerydy lipoprotein i cząstek reszkowych chylomikronów. Stąd dyslipidemia, charakteryzująca się niskim poziomem cholesterolu HDL i wysokim poziomem trójglicerydów, może być po prostu wyrazem zaburzeń metabolicznych, w których kombinacja innych czynników ryzyka stanowi mechanizm wyzwalający dla rozwoju miażdżycy. Obserwacje uzyskane w kilku badaniach epidemiologicznych wydają się przynajmniej częściowo potwierdzać ten pogląd. Na przykład, tak w badaniu PROCAM jak i Copenhagen Male Study, największą zapadalność na chorobę niedokrwienną obserwowano w podgrupach osób mających zarówno podwyższone stężenie trójglicerydów jak i obniżone stężenie HDL-C. W Helsinki Heart Study najwyższe ryzyko ChNS w grupie placebo dotyczyło osób ze stężeniem trójglicerydów powyżej 200 mg/dl i poziomem HDL-C poniżej 42 mg/dl. W badaniu tym najniższe stężenie HDL-C, przy braku hipertrójglicerydemii, nie wiązało się z istotnym ryzykiem incydentów wieńcowych. W programie The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), przeprowadzonym w ramach prewencji wtórnej metodą podwójnie ślepej próby, wzięło udział 3122 mężczyzn i kobiet. Uczestników badania randomizowano do grupy placebo lub leczonej bezafibratem. Uzyskano znamienne, 15,4% wzrost stężenia HDL-C i 18% spadek stężenia trójglicerydów. W przeciwieństwie do wyników uzyskanych w programie VA-HIT, stosowanie fibratu nie zmniejszyło zapadalności na ChNS. Jednak, gdy analizowano dane w podgrupie pacjentów z początkowym stężeniem trójglicerydów >200 mg/dl, zaobserwowano istotny spadek zapadalności na ChNS. Przypomina to wyniki uzyskane w badaniu HHS i przemawia przeciwko poglądowi, że ochronny efekt fibratów zależy od wzrostu poziomu HDL-C.

Jako ujemny wskaźnik ostrej fazy, niski poziom cholesterolu HDL może być rozpatrywany jako marker układowego zapalenia (np. spowodowanego zapaleniem papierosów czy przewlekłą infekcją *Chlamydia pneumoniae*), które powoduje lub nasila miażdżycę, lub też jako marker miejscowego stanu zapalnego,

szczególne w odniesieniu do niestabilnych blaszek miażdżycowych. Istotność takiego związku podkreśla fakt, że niski cholesterol HDL, jako czynnik predykcji ryzyka, wykazuje większą przydatność w prospektywnych badaniach epidemiologicznych o krótszych okresach obserwacyjnych (badania kohortowe, follow-ups) niż dłuższych. Na przykład, w badaniu PROCAM względne ryzyko ChNS związane z HDL-C ≤ 35 mg/dl wynosiło 6,1 w czasie dwuletniej obserwacji, lecz tylko 2,1–2,7 w dłuższym okresie.

Mechanizmy antymiażdżycowego działania HDL

Odwrotny transport cholesterolu

Odwrotny transport cholesterolu (OTC) określa zarówno metabolizm HDL jak i ważne przeciwmiażdżycowe działanie tych lipoprotein, polegające na usuwaniu nadmiaru cholesterolu z komórek pozawątrobowych i przekazywaniu go do wątroby i gruczołów wydzielania wewnętrznego, gdzie jest on używany do produkcji lipoprotein, kwasów żółciowych, witaminy D i hormonów sterydowych. Każdego dnia w komórkach obwodowych powstaje około 9 mg cholesterolu/kg masy ciała, i taka ilość cholesterolu musi być dostarczona wątrobie, aby proces eliminacji cholesterolu był wydajny. Zaburzenie OTC może ułatwiać deponowanie cholesterolu w obrębie ścian naczyniowych i przez to przyczyniać się do rozwoju miażdżycy. Poważnym niedostatkim tej sformułowanej przez Johna Glomseta przed ponad trzydziestu laty koncepcji był brak dowodów *in vivo*, jednak wobec identyfikacji kilku ważnych elementów szlaku metabolicznego HDL, takich jak pre- β -HDL, SR-B1 czy ABCA1, oraz dzięki zastosowaniu technik badawczych opartych na użyciu zwierząt transgenicznych, nabrała ona nowego znaczenia. Większość doświadczeń z wykorzystaniem zwierząt transgenicznych sugeruje, że przerwanie jednego lub więcej etapów OTC prowadzi do przyspieszonej miażdżycy, podczas gdy zwiększona ekspresja kluczowych białek OTC wywiera działanie antyaterogenne. Odnosi się to w szczególności do apoA-I, które stanowi główny składnik strukturalny HDL, spełniającego rolę transportera cholesterolu w OTC. Również niedobór PLTP, na skutek którego upośledzone jest wytwarzanie cząstek inicjujących OTC, głównie pre- β -HDL, niedobór LCAT, powodujący przerwanie przepływu cholesterolu wzdłuż szlaku odwrotnego transportu, i niedobór SR-B1, w wyniku którego upośledzony jest wątrobowy wychwyt cholesterolu, związane są z przyspieszonym rozwojem zmian miażdżycowych. Ważnym wnioskiem z tych badań eksperymentalnych jest to, że przerwanie OTC i przyspieszona miażdżycy może zachodzić zarówno przy zmniejszonym, jak i zwiększonym poziomie HDL-C, zależnie od tego, na którym etapie doszło do utrudnienia lub przerwania OTC. Wyjaśnia to obecność zmian miażdżycowych u niektó-

rych pacjentów, pomimo wysokiego poziomu HDL-C, a równocześnie wskazuje na fakt, że to nie wzrost czy spadek HDL-C *per se* determinuje ryzyko miażdżycy, lecz raczej stężenie poszczególnych subfrakcji HDL, wewnątrzkomórkowa mobilizacja i transport lipidów oraz dynamika metabolizmu HDL.

Wypływ cholesterolu

Komórkowy transport cholesterolu

Wychwyty modyfikowanych lipoprotein przez makrofagi ściany naczyniowej odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy, ponieważ akumulacja lipidów przekształca je w aktywne komórki piankowate, produkujące różne czynniki wzrostowe, cytokiny oraz proteazy, co w decydujący sposób przyczynia się do powstawania i progresji blaszki miażdżycowej. Makrofagi internalizują modyfikowane lipoproteiny, głównie przez receptor-zmiatacz klasy A, a fragmenty komórek w drodze fagocytozy. Żaden z tych procesów nie jest regulowany przez poziom cholesterolu wewnątrzkomórkowego. W konsekwencji, i w odróżnieniu od innych komórek, które ograniczają ilość wewnątrzkomórkowego cholesterolu przy pomocy precyzyjnie regulowanego, wzajemnego oddziaływania cholesterolu produkowanego lokalnie i uzyskiwanego z egzogennych lipoprotein poprzez receptory LDL, makrofagi akumulują lipidy. Uwolniony z estrów przez lizosomalną kwasną lipazę wolny cholesterol przedostaje się do retikulum endoplazmatycznego (RE) bezpośrednio lub pośrednio przez błonę komórkową. W obrębie RE cholesterol jest ponownie estryfikowany przez acylotransferazę acylo-CoA:cholesterol (ACAT), co chroni komórkę przed nadmierną ilością cytotoksycznego, wolnego cholesterolu. Estry cholesterolu utworzone w następstwie aktywacji ACAT tworzą cytoplazmatyczne krople tłuszczowe, które obciążonymi lipidami makrofagom nadają piankowaty wygląd. Estry cholesterolu mogą być hydrolizowane przez obojętną hydrolazę estrów cholesterolu (NCEH), która jest aktywowana przez zależną od cAMP kinazę proteinową A (PKA). Cholesterol uwolniony przez NCEH transportowany jest do błony komórkowej, skąd może z powrotem przechodzić do RE, w celu ponownej estryfikacji przez ACAT. Ten cykl może zostać przerwany przez pojawienie się zewnątrzkomórkowych akceptorów cholesterolu, w tym również HDL, przez co zostaje zainicjowany wypływ cholesterolu. Błony plazmatyczne, z których cholesterol jest ostatecznie uwalniany do przestrzeni pozakomórkowej, zawierają u ssaków od 60 do 90% niezestryfikowanego cholesterolu komórkowego, z czego 95% zlokalizowane jest w blaszce wewnętrznej błony. W obrębie błony komórkowej dołki opłaszczane klatryną, posiadające receptory dla lipoprotein, zawierają mniej cholesterolu i sfingolipidów niż pozostała część błony. Z kolei kaweole, czyli zagłębienia błony komórkowej zawierające białko ka-

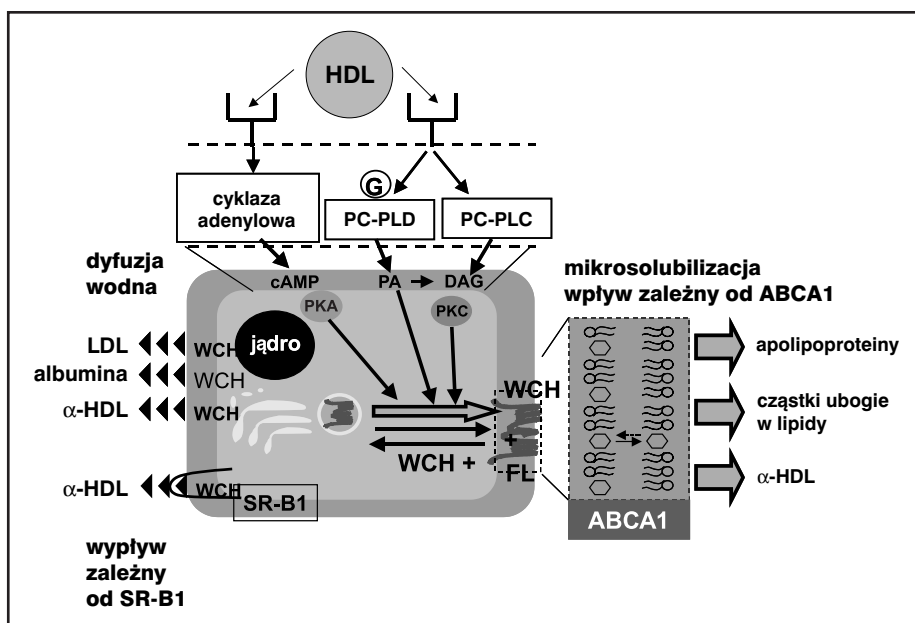
weolinę i odporne na działanie detergentów, mają więcej cholesterolu i sfingolipidów. Względnie mała ilość niezestryfikowanego cholesterolu znajduje się w organelach wewnątrzkomórkowych, z wyjątkiem tych, które komunikują się z błoną komórkową (endosomy, lizosomy, sieć *trans* aparatu Golgiego (TGN)). TGN przejmuje nowo powstały cholesterol z ER i cholesterol egzogeny z pęcherzyków endocytarnych, endosomów i kaweol oraz rozmieszcza go razem z fosfolipidami, albo w formie odpornych na detergenty i zawierających kaweolinę pęcherzyków lub sekrecyjnych pęcherzyków wrażliwych na detergenty.

Szlaki wypływu cholesterolu

Wpływ cholesterolu z komórek jest pierwszym i najistotniejszym elementem OTC. Jest on wynikiem zachodzenia zarówno procesów biernych i niespecyficznych, jak i procesów specyficznych i aktywnych (ryc. 6).

Niezawierające białka pęcherzyki fosfolipidowe, syntetyczne cyklodekstryny, albumina, trypsynizowane HDL – wywołują powolny i nieograniczony wypływ cholesterolu z komórek wszystkich typów. Ten rodzaj wypływu cholesterolu nie jest hamowany przez częściową proteolizę błon plazmatycznych ani przez farmakologiczne unieczynnienie wewnątrzkomórkowego transportu pęcherzykowego. Nie wymaga on specyficznej interakcji z receptorami powierzchniowymi ani aktywacji specyficznych szlaków transportowych. W swojej istocie niespecyficzny wypływ cholesterolu opiera się na wolnej dyfuzji cholesterolu, zgodnie z gradientem stężeń, z błony plazmatycznej do cząsteczki akceptora. Ciągła estryfikacja cholesterolu w cząsteczkach HDL przez LCAT redukuje stężenie wolnego cholesterolu i w ten sposób determinuje kierunek jego wypływu. Ze względu na niską wydajność, jak również na fakt, iż dyfuzja cholesterolu zachodzić może w obu kierunkach (tj. z komórki do akceptora i z akceptora do komórki), taka forma wypływu cholesterolu ma niewielkie znaczenie w pozbywaniu się przez komórkę nadmiaru cholesterolu. Przeciwnie, niezwiązane z lipidami apoproteiny A-I, A-II, A-IV, C-III i E, jak również białka syntetyczne o amfipatycznej strukturze zbliżonej do struktury apoprotein, powodują wypływ zarówno fosfolipidów jak i cholesterolu, który jest szybki, podlegający saturacji, jednokierunkowy oraz niezależny od LCAT. Tego rodzaju aktywny wypływ cholesterolu efektywnie przyczynia się do redukcji zawartości estrów cholesterolu w cytoplazmie. Wydaje się, że wypływ fosfolipidów poprzedza wypływ cholesterolu. Wypływ lipidów inicjowany przez apoproteiny powoduje ich łączenie się z lipidami i powstawanie podobnych do HDL lipoprotein o ruchliwości elektroforetycznej pre- β . Do zależnego od apoprotein wypływu cholesterolu dochodzi w następstwie ich specyficznej interakcji z białkami błony komórkowej. Apoproteiny usuwają fosfolipidy i cholesterol z makrofagów, fibroblastów i komórek mięśni gładkich aorty, ale nie z erytrocytów, które nie posiadają mechanizmów warunkujących specyficzną interakcję apolipoproteiny z komór-

ką, oraz nie z fibroblastów osób z chorobą tangierską (rodzinną analfalipoproteinemią), u których mechanizmy te nie funkcjonują prawidłowo. Wyptyw cholesterolu zależny od apoprotein jest hamowany przez niską temperaturę, częściową proteolizę błon komórkowych lub przez farmakologiczną perturbację normalnej funkcji aparatu Golgiego i transportu wewnątrzkomórkowego, na przykład za pomocą monenzyny lub brefeldyny A. Sugerowano, że apoproteiny i pre- β -HDL uwalniają cholesterol zlokalizowany w kaweolach. Aktywacja kinazy proteinowej C (PKC) wzmacnia, a hamowanie osłabia wyptyw cholesterolu zależny od apoprotein. cAMP stymuluje również wyptyw cholesterolu z makrofagów. Sugeruje się, że apoA-I łączy się z receptorem powierzchniowym, a to ułatwia translokację cholesterolu z organelli wewnątrzkomórkowych do błony komórkowej. Chociaż natura tego receptora nie została poznana, wyniki ostatnich badań wskazują na transporter ABCA1 jako potencjalne miejsce wiążące apoA-I. W chorobie tangierskiej upośledzeniu ulegają zarówno wyptyw cholesterolu jak i funkcja ABCA1, jest więc prawdopodobne, że ABCA1 odgrywa istotną rolę w wyptywie zależnym od apoprotein. Na potwierdzenie tej tezy, wyptyw cholesterolu ini-



Ryc. 6 Regulacja wyptywu cholesterolu z komórek.

Dyfuzja w środowisku wodnym wolnego, niezestryfikowanego cholesterolu (WCH) z błony komórkowej do lipoprotein bogatych w lipidy oraz albuminę jest procesem powolnym. Wiązanie HDL z SR-B1 prowadzi do reorganizacji cholesterolu wewnątrz błony lipidowej i ułatwia jego wyptyw. Wyptyw WCH i fosfolipidów (FL) zależny od ABCA1 jest procesem szybkim. Uwzględnia on translokację cholesterolu z organelli wewnątrzkomórkowych do błony plazmatycznej, prawdopodobnie przy udziale kinazy proteinowej A (PKA) oraz fosfolipazy C (PLC) i D (PLD). Produkty degradacji fosfatydylocholíny (PC) przez fosfolipazę C lub D (PLC, PLD) – diacylglicerol (DAG) i kwas fosfatydowy (PA) są przekąźnikami II rzędu, które aktywują wewnątrzkomórkowe transportery bezpośrednio lub pośrednio przez aktywację kinazy proteinowej C (PKC).

cjonowany przez apoA-I jest znacznie upośledzony w następstwie zahamowania ABCA1 za pomocą oligonukleotydów antysensowych lub środków farmakologicznych, a znacznie nasilony w wyniku nadmiernej ekspresji ABCA1.

HDL indukuje zarówno specyficzne jak i niespecyficzne formy wypływu cholesterolu. Częściowa proteoliza HDL lub komórek nie zapobiega w pełni wypływowi cholesterolu, który jest powolny, nie podlegający saturacji, dwukierunkowy i prawdopodobnie oparty na zjawisku dyfuzji. Estryfikacja cholesterolu uwolnionego z komórek przez LCAT zapobiega redyfuzji cholesterolu z HDL z powrotem do błony komórkowej, zwiększając w ten sposób wypływ cholesterolu netto. Ekspresja SR-B1 nasila wypływ cholesterolu do HDL. Przypuszcza się, że wiązanie HDL do SR-B1 ułatwia dwukierunkowy przepływ cholesterolu pomiędzy HDL i błoną komórkową, poprzez reorganizację lipidów w domenach błony komórkowej bogatych w cholesterol i kaweole. Wypływ cholesterolu zależny od HDL ma pewne cechy wypływu inicjowanego przez apoproteiny. W obecności HDL dochodzi do mobilizacji cholesterolu wewnątrzkomórkowego i obniżenia poziomu estrów cholesterolu. Inkubacja komórek zawierających lipidy z brefeldyną A lub inhibitorem PKC – sfingozyną, redukuje wypływ cholesterolu zależny od HDL. HDL inicjuje różnorodne szlaki przekazywania sygnałów, które mogą aktywować wewnątrzkomórkowe mechanizmy transportu lipidów. HDL indukuje hydrolizę fosfatydylocholino i dwufosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) przez fosfolipazy C i D, w wyniku czego powstaje diacyloglicerol (DAG). DAG aktywuje PKC, która stymuluje zarówno translokację nowo wytworzonego cholesterolu do błon plazmatycznych, jak i jego wypływ z komórek. Wykazano ponadto, że HDL zwiększa stężenie cAMP w makrofagach i doprowadza do wzrostu aktywności PKA, która może aktywować hydrolizę cytoplazmatycznych estrów cholesterolu przez NCEH oraz mobilizację cholesterolu przez ABCA1.

ABCA1 a wypływ cholesterolu

ABCA1, jako pełny transporter ABC, posiada dwie wykazujące znaczną konserwatywność cytoplazmatyczne kasety wiążące ATP i dwie domeny przezbłonowe. Przypuszcza się, że podobnie jak w białku oporności wielolekowej MRP1, odcinki przezbłonowe tworzą ściany komory wodnej w obrębie błony plazmatycznej, która łączy się poprzez pory jedynie z własnym wnętrzem oraz powierzchnią komórki. ABCA1 pełni prawdopodobnie rolę pompy (floppase) przenoszącej lipofilne składniki z wewnętrznej blaszki błony do światła komory, skąd mogą być one pobierane przez apoproteiny lub cząstki ubogie w lipidy, które mogą nawet łączyć się z ABCA1. Pory komory wodnej są względnie duże, dzięki czemu możliwe staje się przenoszenie wielu różnych molekuł, m.in. cholesterolu, fosfolipidów (sfingomieliina, fosfatydylocholina, fosfatydyloinozytol), witamin A, E, K, anionów i nawet interleukiny 1β i apoproteiny E.

ABCA1 wykazuje ekspresję w wielu narządach. Najwyższą ekspresję stwierdzono w tkankach płodów, łożysku, wątrobie, płucach, nadnerczach i w płytkach krwi. W hodowlach komórkowych ABCA1 ulegał ekspresji w fibroblastach, których proliferacja uległa zahamowaniu kontaktowemu. Wskazuje to, iż wypływ cholesterolu zależny od ABCA1 jest istotny dla komórek będących w spoczynku i, co za tym idzie, nie posiadających dużego zapotrzebowania na cholesterol. Promotor genu ABCA1 zawiera miejsca wiążące dla kilku czynników transkrypcyjnych. Zgodnie z regulatorową rolą tych czynników transkrypcyjnych, wzrost ekspresji ABCA1 i nasilenie wypływu lipidów następuje pod wpływem cholesterolu, jak również oksysteroli i analogów cAMP. Z drugiej strony spadek ekspresji ABCA1 zaobserwowano w zwierzęcym modelu cukrzycy oraz pod wpływem metabolitów produkowanych w cukrzycy i stanach oporności na insulinę, np. acetooctanu i kwasów tłuszczowych. Ta obserwacja dostarcza bezpośredniego dowodu na związek upośledzonego wypływu cholesterolu z przyspieszonym rozwojem miażdżycy, typowym dla pacjentów z cukrzycą. Interesujący jest również fakt hamowania ekspresji ABCA1 przez interferon gamma, co sugeruje, że cytokiny zapalne mogą lokalnie modulować aktywność ABCA1. W związku z tym zapalenie może stanowić kolejny stan patologiczny, w którym zaburzenia wypływu cholesterolu upośledzają OTC i przyspieszają rozwój miażdżycy.

Zarówno HDL jak i apoA-I są internalizowane przez makrofagi i następnie ponownie wydane razem z lipidami. Makrofagi osób z chorobą tangierską posiadają defekt w mechanizmie resekcji, a internalizowane HDL przedostają się w nich do lizosomów, gdzie ulegają degradacji. Z tego powodu, jak również ze względu na obecność hiperplastycznych struktur Golgiego w obciążonych lipidami makrofagach, sugeruje się, że ABCA1 stanowi składnik białkowy pęcherzyków, które przenoszą lipidy i białka pomiędzy organellami wewnątrzkomórkowymi, takimi jak sieć *trans* aparatu Golgiego, a błoną komórkową. Istotnie, stwierdzono intensywny transport pęcherzyków zawierających ABCA1 pomiędzy siecią *trans* aparatu Golgiego i błoną komórkową. W dodatku ostatnie doniesienia, mówiące o upośledzonym wypływie lizosomalnego cholesterolu w chorobie tangierskiej, sugerują, że wewnątrzkomórkowy transport związany z ABCA1 może również dotyczyć lizosomów. Do rodziny transporterów ABC należą, poza ABCA1, również inne białka. Jednym z nich jest ABCG1, białko prawdopodobnie związane z wypływem cholesterolu z makrofagów. ABCG1 jest hemitransporterem, tj. zawiera tylko jedną kasetę wiążącą ATP i jedną domenę przezbłonową.

ApoE i apoA-IV a wypływ cholesterolu

Makrofagi produkują apoE, chociaż w znacznie mniejszym stopniu niż hepatocyty. Transplantacja szpiku kostnego lub selektywna ekspresja ludzkiego apoE w makrofagach hamuje miażdżycę u myszy z niedoborem apoE. Odwrotnie,

u myszy otrzymujących szpik kostny od dawców – myszy z niedoborem apoE – obserwowano przyspieszony rozwój miażdżycy. Ponieważ ekspresja ludzkiego apoE w makrofagach myszy pozbawionych apoE i transplantacja pozbawionych apoE makrofagów myszom typu dzikiego nie powodowała zmian w profilu i poziomie lipoprotein osocza, należy przyjąć, iż działanie przeciwmiażdżycowe wywierane przez apoE ma w dużej mierze charakter lokalny i niezależny od wpływu tej apoproteiny na przemiany lipidów osocza.

Jednym z możliwych wyjaśnień przeciwmiażdżycowego działania apoE jest jego udział w wypływie cholesterolu. *In vitro*, obciążenie komórek lipidami a także aktywacja PKA wyzwała produkcję apoE w makrofagach, co z kolei ułatwia wypływ cholesterolu z tych komórek. Sekrecja apoE jest również zwiększona w obecności egzogenego HDL i apoA-I. Początkowo sugerowano, że apoE makrofagów ułatwia wypływ cholesterolu przez poprawę akceptorowych właściwości HDL. Jednak makrofagi uwalniają apoE jednocześnie z lipidami komórkowymi, także niezależnie od egzogenego HDL. Co więcej, w obecności egzogenych apolipoprotein wypływ cholesterolu z makrofagów produkujących apoE był bardziej wydajny niż wypływ cholesterolu z makrofagów niezdolnych do produkcji apoE. Sugeruje to, że endogenne apoE moduluje wypływ cholesterolu i hydrolizę estrów cholesterolu w makrofagach przez regulację wewnątrzkomórkowych mechanizmów transportowych.

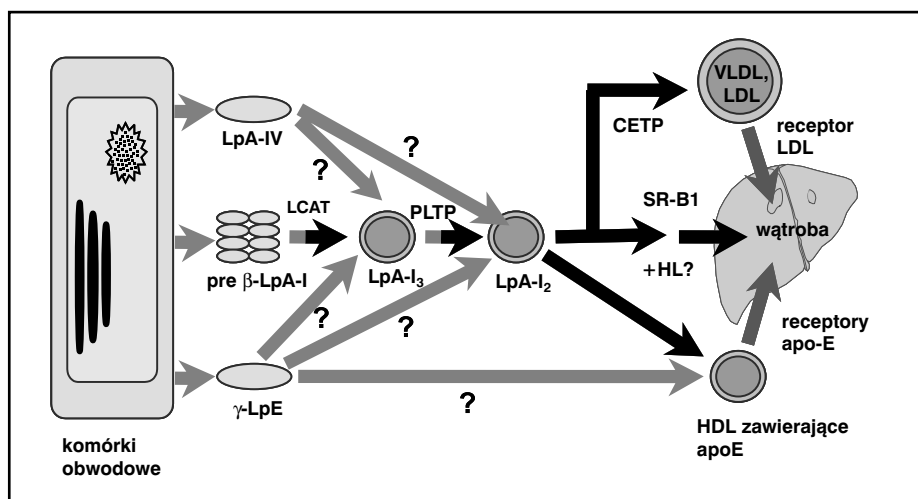
Podobnie do apoE, również apoA-IV może indukować wypływ cholesterolu z makrofagów i innych komórek. Wykazano, że cząstki zawierające apoA-IV (LpA-IV) działają jako akceptory cholesterolu komórkowego w osoczu. W przeciwieństwie do pre- β -HDL i γ -LpE, estryfikacja cholesterolu ma prawdopodobnie miejsce w LpA-IV. Podsumowując, wydaje się, że oprócz apoA-I/ pre- β -HDL, również inne składniki osocza mogą uczestniczyć w wypływie cholesterolu i stanowić „systemy rezerwowe” dla inicjacji zwrotnego transportu cholesterolu (ryc. 7). Może to wyjaśnić, dlaczego nie stwierdza się jawnej miażdżycy u części pacjentów z niedoborem apoA-I.

Pleiotropowe, antymiażdżycowe efekty HDL

Wpływ HDL na funkcję komórek śródbłonna

Śródbłonek wydziela wiele czynników humoralnych, regulujących napięcie naczyń krwionośnych, modulujących aktywację płytek krwi, krzepnięcie i fibrynoлизę oraz proliferację i różnicowanie komórek mięśni gładkich. Jednym z najważniejszych produktów komórek śródbłonna, wytwarzanych w odpowiedzi na liczne bodźce fizjologiczne, jest tlenek azotu (NO). Poprzez aktywność tlenu azotu śródbłonek indukuje rozkurcz naczyń krwionośnych, osłabia adhezję i agregację

trombocytów, hamuje cykl komórkowy komórek mięśni gładkich oraz zmniejsza adhezję i migrację leukocytów do ściany naczyń krwionośnych. Zaburzenia funkcji śródbłonna mogą inicjować wewnątrznaczyniowe wykrzepianie, osłabiać fibrynolizę, nasilać infiltrację ściany naczyniowej przez makrofagi i upośledzać czynność relaksacyjną naczyń krwionośnych. Dysfunkcja śródbłonna jest jednym z pierwszych etapów w patogenezie miażdżycy. Zależna od funkcji śródbłonna zdolność do rozszerzania naczyń krwionośnych w odpowiedzi na acetylocholinę, serotoninę, histaminę i bradykininę jest znacznie upośledzona u zwierząt i ludzi z hipercholesterolemią. Dysfunkcja śródbłonna jest często związana ze specyficznym profilem lipoproteinowym, który charakteryzuje się między innymi znacznie zmniejszonym stężeniem HDL. Ostatnio wykazano, że HDL-C jest czynnikiem prognostycznym wyzwalanej przepływem wazodilatacji u pacjentów z ChNS. HDL-C koreluje także z wielkością rezerwy wieńcowej u pacjentów bezobjawowych. Liczne badania przeprowadzane *in vitro* wykazały, że HDL zapobiega dysfunkcji śródbłonna wywołanej przez Ox-LDL. Na przykład, HDL niweluje hamujący wpływ Ox-LDL na wazodilatację wywołaną przez acetylocholinę. Co więcej, HDL przeciwdziała hamującemu efektowi wywieranemu przez lizofosfatydylocholinę, która jest jednym z głównych produktów oksydacji LDL. Badania *in vivo* ujawniły ujemną korelację pomiędzy osoczym stężeniem HDL a efektem wazodilatacyjnym indukowanym przez acetylocholinę podawaną bezpośrednio do naczyń wieńcowych. Ostatnie badania wykazały, iż HDL *per se* indukuje produkcję NO w komórkach śródbłonna. Proces ten uwarunkowany jest wiązaniem HDL przez SR-B1, które umożliwia przechodzenie z HDL do komórki czynników ak-

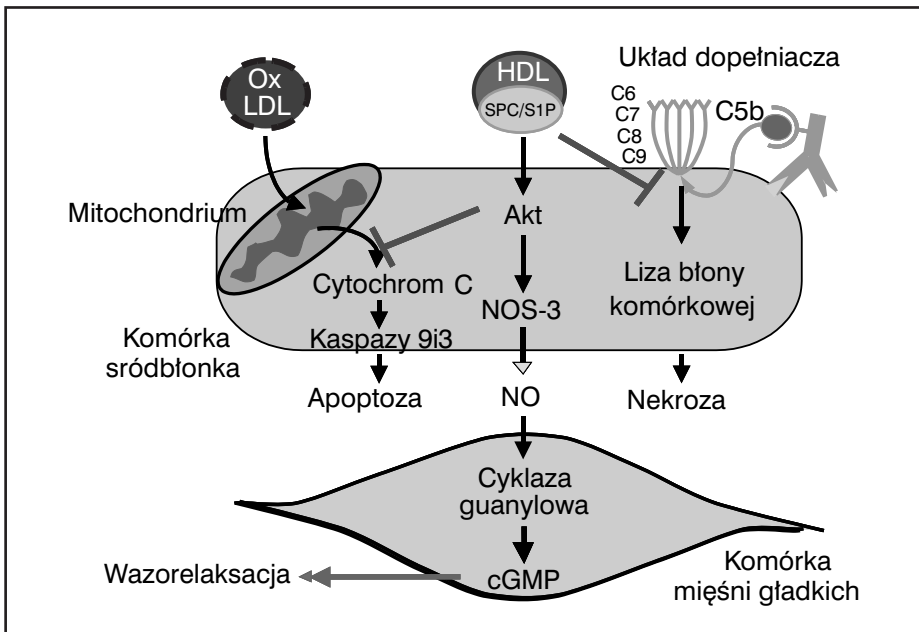


Ryc. 7 Różne drogi zwrotnego transportu cholesterolu.

Jasne strzałki – transport cholesterolu wolnego, ciemne strzałki – transport estrów cholesterolu; HL – lipaza wątrobowa.

twujących syntazę NO. Do czynników tych zaliczyć można m.in. estrogeny i biologicznie aktywne lizosfingolipidy, jak np. 1-fosforan sfingozyny (S-1-P) i sfingozylfosforylcholinę (SPC) (ryc. 8).

Przerwanie ciągłości warstwy śródbłonna, które zachodzi w trakcie późniejszych stadiów miażdżycy, wywołuje ekspozycję aterogennych warstw ściany naczyniowej i indukuje akumulację płytek, rozrost komórek mięśni gładkich, chemotaksję leukocytów i kilka innych procesów, które ostatecznie prowadzą do rozwoju blaszki miażdżycowej. Dlatego utrzymanie integralności śródbłonna naczyniowego stanowi ogromnie ważny czynnik w zapobieganiu progresji miażdżycy. Wykazano, że HDL zarówno podtrzymuje proliferację komórek śródbłonna, jak również zapobiega śmierci komórek powodowanej przez Ox-LDL, TNF- α , cząstki reszkowe trójglicerydów czy deprivację czynników wzrostowych. Podobnie jak w przypadku stymulacji produkcji NO, w działaniu tym nie pośredniczy apoA-I, lecz raczej S-1-P i SPC. Zarówno HDL jak i lizosfingolipidy, działając przez specyficzne receptory z rodziny EDG (endothelial differentiation genes) aktywują Akt – szeroko rozpowszechnioną kinazę serynowo-treoninową oraz



Ryc. 8 Wpływ HDL na funkcje śródbłonna.

Lizosfingolipidy związane z HDL (sfingozylfosforylcholina – SPC; 1-fosforan sfingozyny) aktywują kinazę Akt za pośrednictwem sprzężonych z białkami G receptorów z grupy EDG („endothelial differentiation genes”). Aktywacja Akt zapobiega uwalnianiu cytochromu C z mitochondrium, co hamuje aktywację kaspaz 3 i 9 i egzekucję apoptozy. Akt fosoryluje i aktywuje również śródbłonkową syntazę podtlenku azotu (NOS3). Podtlenek azotu (NO) za pośrednictwem cyklazy guanylowej indukuje rozszerzenie naczynia. HDL hamuje także indukowaną przez układ dopełniacza nekrozę komórek endothelium. Ox-LDL – oksydowany LDL, cGPM – cykliczny GMP.

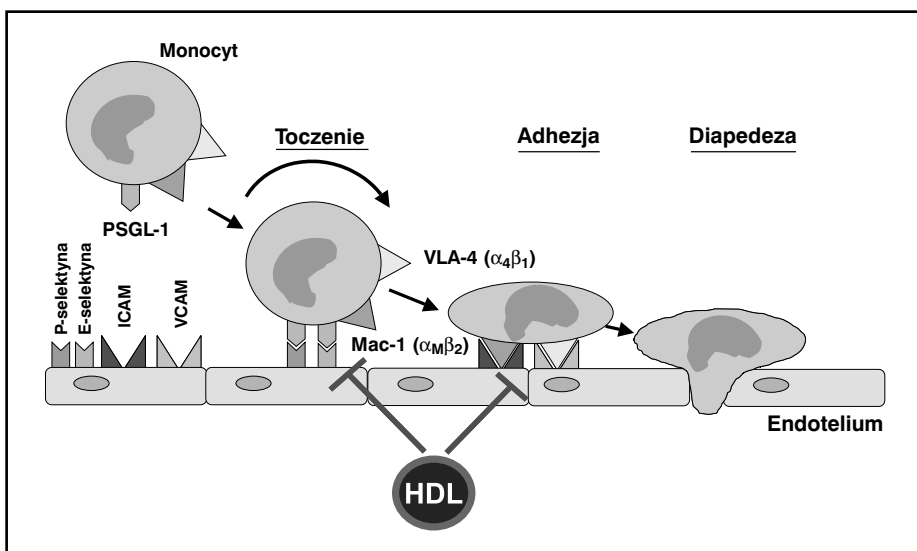
głównego mediatora antyapoptotycznej aktywności w komórkach ssaków. Aktywacja Akt hamuje uwalnianie cytochromu C z mitochondriów i przez to zapobiega uczynnieniu kaspaz, proteaz inicjujących apoptozę (ryc. 8). Oprócz zapobiegania apoptozie, HDL przeciwdziała uszkodzeniu komórek spowodowanemu aktywacją układu dopełniacza. Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy HDL-C a kompleksem C5a-C9 układu dopełniacza. Ponadto HDL hamuje wywoływaną przez dopełniacz lizę komórek, a apoA-I wiąże białko C9 i zapobiega tworzeniu się kompleksu C5a-C9. HDL jest również nośnikiem protektyny (CD95), glikoproteiny będącej inhibitorem układu dopełniacza.

HDL wpływa na kilka wydzielniczych funkcji śródbłonka. Prostacyklina (PGI₂), produkowana w komórkach śródbłonka przez cyklooksygenazę, wykazuje silne działanie naczyniorozszerzające, hamuje aktywację płytek i zmniejsza uwalnianie czynników wzrostowych, takich jak FGF i EGF, które stymulują lokalną proliferację miocytów. HDL w fizjologicznym stężeniu stymuluje w dwojaki sposób produkcję PGI₂. Po pierwsze, HDL dostarcza komórkom endotelium kwasu arachidonowego, który jest głównym substratem cyklooksygenazy. Po drugie, HDL nasila ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2), która jest kluczowym enzymem uczestniczącym w syntezie prostanoidów w komórkach endotelium. Dodatkowo, HDL wzmacnia ekspresję COX-2 indukowaną takimi cytokinami jak IL-1 i TNF α , i przez to zwiększa syntezę 6-oxo-PGF₁. Donoszono również o możliwości przedłużania przez HDL i apoA-I okresu półtrwania PGI₂ na skutek hamowania jej oksydacji do 6-keto-PGF_{1 α} . Jednak obserwacje te były kwestionowane przez innych autorów, którzy stwierdzili, że to raczej albumina a nie apoA-I jest najbardziej wydajnym stabilizatorem PGI₂.

HDL a adhezja i aktywacja leukocytów

Adhezja leukocytów do komórek śródbłonka i interakcja leukocytów z komórkami mięśni gładkich odgrywają istotną rolę w rozwoju blaszki miażdżycowej. W interakcji pomiędzy monocytami a komórkami śródbłonka pośredniczą zlokalizowane na powierzchni tych komórek cząsteczki adhezji komórkowej: VCAM-1 (cząstka adhezji komórek naczyń-1), ICAM-1 (cząstka adhezji międzykomórkowej-1) i E-selektyna. VCAM-1 i ICAM-1 pośredniczą w adhezji komórek jednojądrzastych, takich jak monocyty i limfocyty. E-selektyna umożliwia wiązanie (tethering) i toczenie (rolling) monocytów i limfocytów po powierzchni komórek śródbłonka. Wszystkie trzy typy cząstek adhezyjnych znajdują się w dużych ilościach w blaszce miażdżycowej. Zwierzęta z hipercholesterolemią indukowaną dietą lub z defektem receptorów LDL cechują się zwiększoną syntezą VCAM-1. Indukcja VCAM-1 jest jednym z pierwszych zjawisk obserwowanych u zwierząt karmionych wysokocholesterolową dietą i poprzedza migrację monocytów do ściany naczyniowej. Ekspresja VCAM-1 jest aktywowana przez lizofos-

fatydylocholinę obecną w Ox-LDL oraz przez produkty lipolizy. Ekspresja VCAM-1 wzrasta również pod wpływem cytokin, takich jak $TNF-\alpha$ czy interleukina-1 (IL-1) i zależy od wewnątrzkomórkowej syntezy wolnych rodników, które aktywują czynnik transkrypcyjny $NF-\kappa B$. HDL hamuje zarówno interakcję monocytów z komórkami śródbłotka i mięśni gładkich, jak i adhezję monocytów do komórek endotelium wywoływaną przez Ox-LDL. Na przykład HDL hamuje indukowane przez $TNF-\alpha$ i IL-1 uwalnianie interleukiny 8 (IL-8), będącej podstawowym czynnikiem chemotaktycznym dla leukocytów. Wyniki ostatnich badań pokazują, że HDL hamuje wywoływaną przez cytokiny ekspresję VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyny (ryc. 9). Ponieważ hamujący wpływ HDL utrzymuje się nawet po usunięciu tych lipoprotein z hodowli komórek endotelium, więc prawdopodobnie nie zależy on od efektu „wymiatania” wolnych rodników przez antyoksydanty obecne w HDL. Jest również mało prawdopodobne, że supresyjny efekt HDL w stosunku do VCAM-1 i E-selektyny wynika z modulacji $NF-\kappa B$ przez te lipoproteiny, gdyż HDL nie hamuje ani translokacji $NF-\kappa B$ do jądra, wiązania tego czynnika do specyficznych sekwencji DNA, ani też degradacji czy produkcji $NF-\kappa B$. HDL hamuje raczej zależną od $TNF-\alpha$ aktywację NADPH-oksydazy i wewnątrzkomórkową generację wolnych rodników, które potęgują ekspresję E-selektyny w komórkach endotelium. Jest wielce prawdopodobne, iż w procesie tym zasadniczą rolę odgrywa kinaza Akt. Rola supresji cząstek adhezyjnych przez HDL w zapobieganiu miażdżycy jest ciągle przedmiotem kontrowersji. Zaobserwowano zmniejszenie migracji makrofagów do komórek endotelium myszy z niedoborem apoE i o zwiększonej ekspresji apoA-I. Z drugiej strony, obserwowano podobny



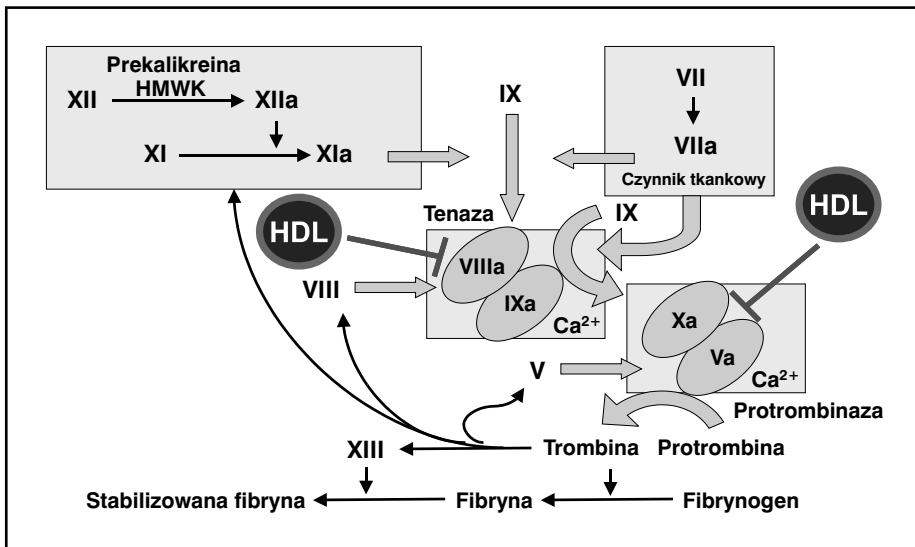
Ryc. 9 Wpływ HDL na adhezję monocytów.

stopień ekspresji VCAM-1 w komórkach endotelium obszaru rozgałęzienia aorty, zarówno u myszy z niedoborem apoE jak i u myszy z niedoborem apoE produkujących ludzką apoA-I.

HDL a krzepnięcie krwi

Kilka badań epidemiologicznych wykazało zależność między krzepnięciem i fibrylizacją a występowaniem choroby niedokrwiennej serca. Na przykład w programie Northwick Park Heart Study wykazano, że prokoagulacyjny czynnik VII jest czynnikiem prognostycznym umieralności z powodu ChNS. Ponadto wysoki poziom inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-I), który odzwierciedla osłabioną aktywność fibrynolityczną osocza, jest związany ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Krzepnięciu krwi towarzyszy tworzenie kompleksu tenazy (czynnik tkankowy, TF – tissue factor, czynnik VIIa, fosfolipidy i jony wapnia) i protrombiny (składającego się z czynnika Va, Xa, II, fosfolipidów oraz jonów wapnia). W obu procesach uczestniczy HDL. W przeciwieństwie do lipoprotein aterogennych, takich jak LDL i VLDL, które aktywują zarówno sekrecję TF jak i aktywację tenazy zewnętrznej, HDL nie stymuluje *per se* sekrecji czynnika tkankowego ani z monocytów, ani z komórek endotelium. HDL hamuje raczej produkcję TF stymulowaną przez VLDL, TNF i trombinę (ryc.10). Ponadto HDL przeciwdziała aktywacji czynnika X przez tenazę zewnątrzpochodną. Hamujący wpływ HDL może wynikać z obecności inhibitora czynnika tkankowego (TPFI) w tej lipoproteinie. Za-

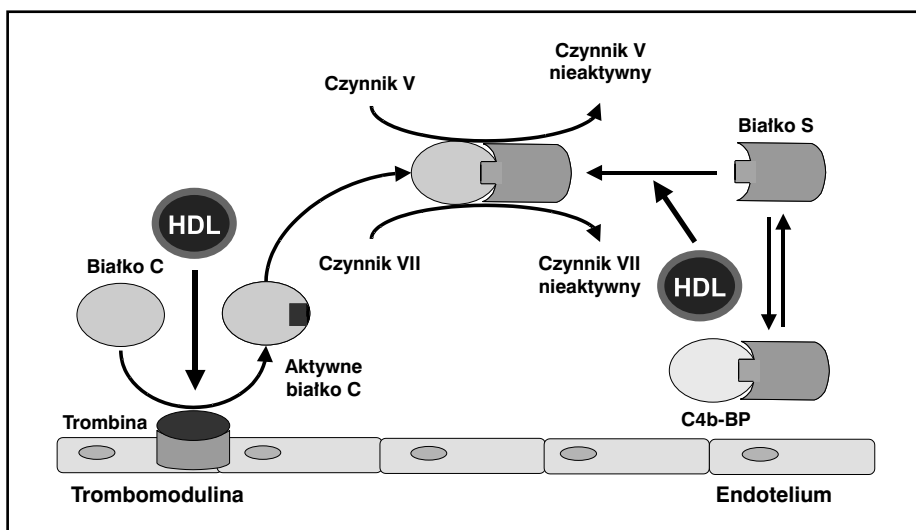


Ryc.10 Wpływ HDL na krzepnięcie – rola tenazy układu zewnątrzpochodnego oraz kompleksu protrombiny

równie HDL jak i apoA-I hamują indukowaną jonoforami wapnia syntezę kompleksu protrombinazy na powierzchni płytek. Wydaje się, że hamujący wpływ HDL wynika z ingerencji w przez błonowy transport fosfolipidów anionowych, tj. fosfatydyloseryny i fosfatydyloinozytolu. Translokacja obu rodzajów fosfolipidów z cytoplazmatycznej blaszki błony komórkowej do blaszki zewnętrznej jest koniecznym warunkiem do efektywnej aktywacji protrombinazy. Ostatnio zaproponowany został alternatywny mechanizm, za pośrednictwem którego HDL może modulować proces krzepnięcia (ryc.11). Aktywne białko C (APC), kluczowe białko regulacyjne kaskady krzepnięcia, dokonuje proteolitycznej inaktywacji czynników Va i VIIa. Przeciwwzkrzepowy efekt APC jest wzmacniany przez białko S. HDL wspomaga inaktywację Va i VIIa przez APC. HDL wzmacnia również wpływ białka S na APC. Taka funkcja HDL może wynikać z obecności na powierzchni HDL takich substancji jak kardiolipina i fosfatydyloetanolamina.

HDL a aktywność płytek krwi

HDL wpływa na aktywację trombocytów. *In vitro* HDL hamuje agregację płytek wywołowaną przez trombinę, kolagen, ADP i adrenalinę, oraz zależne od trombinę wiązanie fibrynogenu przez płytki. W tym przypadku HDL zachowuje się jak endogenne antagonisty glikoproteiny IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). U podłoża interakcji HDL z płytkami leżą prawdopodobnie dwa różne mechanizmy. Po pierwsze, hamujący wpływ HDL na aktywność płytek krwi zależy od obecności w tych lipoproteinach apoE, inicjującego syntezę NO. Istotnie, inhibitory NO zmniejszają zdolność HDL do hamowania aktywacji płytek, podczas gdy obecność prekur-

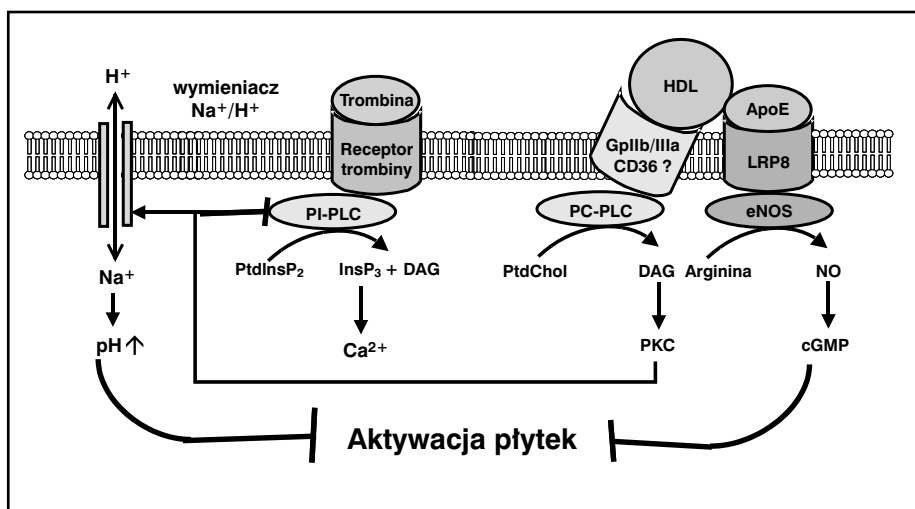


Ryc. 11 Wpływ HDL na krzepnięcie – rola aktywnego białka C (APC).

sorów tlenu azotu wzmacniała hamujący efekt HDL. Po drugie, inkubacja płytek z HDL prowadzi do aktywacji kinazy proteinowej C (PKC), która stymuluje przeciwtransport sodowo-wodorowy, doprowadzając do alkalizacji cytoplazmy. To z kolei hamuje uwalnianie wapnia z zasobów wewnątrzkomórkowych, i w konsekwencji również aktywację płytek. Aktywacja PKC wywiera także supresyjny wpływ na specyficzną dla fosfatydyloinozytolu fosfolipazę C (PI-PLC), która stanowi jeden z najważniejszych elementów wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów dla takich agonistów jak trombina i kolagen (ryc. 12).

HDL a antyoksydanty

Oksydacyjna modyfikacja LDL jest uważana za główny mechanizm inicjowania i rozwoju miażdżycy. Ox-LDL jest czynnikiem chemotaktycznym dla monocytów, komórek piankowych, wywiera cytotoksyczny wpływ na komórki endotelium, powoduje aktywację płytek krwi, stymuluje migrację i proliferację komórek mięśni gładkich, i przeciwdziała wazodilatacyjnym efektom NO. Kilku autorów wykazało, że HDL znacznie redukuje oksydacyjną modyfikację LDL. HDL hamuje utlenianie LDL przez jony metali przejściowych, ale zapobiega również formowaniu, przy udziale 12-lipooksygenazy, nadtlenu lipidów (lipid hydroperoxides) i jednocześnie nieenzymatycznej oksydacji fosfolipidów i cholesterolu. HDL uży-



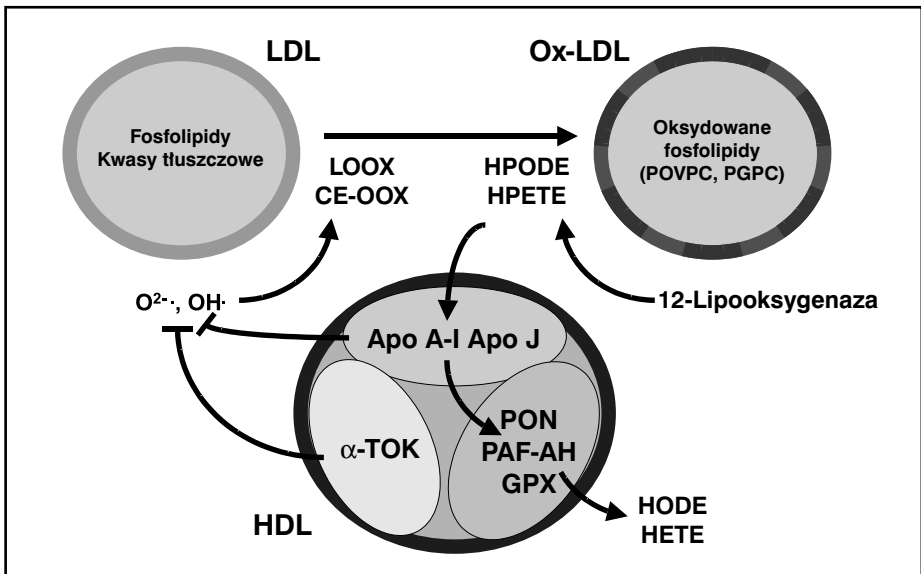
Ryc. 12 Hamujący wpływ HDL na aktywację płytek.

ApoE obecne w HDL, działając przez receptor LRP8 indukuje aktywację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS), produkcję tlenu azotu (NO) oraz cGMP, i w konsekwencji hamuje aktywację płytek.

Niezależnie od interakcji apoE-LRP8, HDL stymuluje produkcję diacylglicerolu (DAG) z fosfatydylocholiną (PtdChol), przy udziale swoistej dla PtdChol fosfolipazy C (PC-LPC). DAG aktywuje kinazę proteinową C (PKC). W konsekwencji, zależna od trombiny aktywacja specyficznego dla fosfatydyloinozytolu fosfolipazy C (PI-PLC) jest zahamowana, a zwiększa się aktywność wymiennicza sodowo-wodorowego.

PtdInsP₂ – difosforan fosfatydyloinozytolu; InsP₃ – trójfosforan inozytolu.

skany z osocza zwierząt transgenicznych, z podwyższoną ekspresją apoA-I, hamuje oksydację LDL 2–3 razy efektywniej niż HDL od zwierząt typu dzikiego. Z drugiej strony, HDL od osób chorujących na cukrzycę wykazuje mniejszą zdolność do hamowania oksydacji LDL. Hamowanie przez HDL modyfikacji oksydacyjnej LDL tłumaczy się wysoką zawartością antyoksydantów w HDL, właściwościami antyutleniającymi apoA-I, jak również obecnością kilku enzymów, takich jak paraoksonaza (PON), peroksydaza glutationu (GPX), acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki (PAF-AH), które zapobiegają formowaniu lub degradują aktywne biologicznie produkty utleniania LDL (ryc.13). Lipofilne antyoksydanty znajdujące się w HDL prawdopodobnie zmiatają wolne rodniki tlenowe, zapobiegając oksydacji LDL katalizowanej przez jony metali przejściowych. Wykazano, że apoA-I usuwa z natywnego LDL produkty 12-lipooksygenazy: kwas hydroperoksyekozatetraenowy (HPETE) oraz kwas hydroperoksydekadienowy (HPODE). HPETE i HPODE są przykładami tzw. cząstek inicjujących (seeding molecules), niezbędnych do zapoczątkowania procesu nieenzymatycznej oksydacji fosfolipidów. Być może HDL dostarcza te związki do wątroby w celu ich degradacji. PON przyspiesza rozpad oksydowanych fosfolipidów w LDL. Oksydowane fosfo-



Ryc. 13 HDL zapobiega oksydacyjnej modyfikacji LDL.

Antyutleniające właściwości HDL wynikają z obecności alfa-tokoferolu i innych lipofilnych antyoksydantów w cząstkach HDL. Dodatkowo, apoA-I, które posiada kilka grup metioninowych, również jest antyoksydantem. Lipofilne antyoksydanty i apoA-I wymiatają wolne rodniki tlenowe i zapobiegają powstawaniu nadtlennków lipidów (LOOX) i oksydowanych estrów cholesterolu (CE-OOX).

POVPC – 1-palmitoylo-2(5-oxowalerylo)-sn-glicero-3-fosforylocholina, PGPC – 1-palimitylo-2-glutaroylo-3-fosforylocholina, PON – paraoksonaza, GPX – peroksydaza glutationu, PAF-AH – acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki, HPETE – kwas hydroperoksyekozatetraenowy, HPODE – kwas hydroperoksydekadienowy, α -TOK – α -tokoferol

lipidy, takie jak 1-palmito-2(5-oksowalerylo)-sn-glicero-3-fosforylocholina (POVC) i 1-palimito-2-glutaroyl-sn-3-fosforylocholina (PGCP), mogą zwiększać produkcję cytokin (MCP-1, IL-8, M-CSF) i indukować adhezję monocytów do powierzchni śródbłonna. Ponadto paraoksonaza zmniejsza ilość nadtlenników lipidów w zmienionych miażdżycowo tętnicach wieńcowych i szyjnych. U zwierząt narażonych na miażdżycę, np. myszy z niedoborem apoE lub z niedoborem receptorów LDL, zwiększonemu poziomowi markerów oksydacji towarzyszy zmniejszona aktywność paraoksonazy. Zmniejszoną aktywność paraoksonazy obserwowano również u zwierząt karmionych dietą indukującą powstawanie miażdżycy. Znaczenie paraoksonazy w zapobieganiu rozwojowi miażdżycy stało się oczywiste dzięki doświadczeniom ze zwierzętami pozbawionymi tego enzymu. Zwierzęta te na diecie bogatotłuszczowej były znacznie bardziej podatne na rozwój miażdżycy niż zwierzęta kontrolne. HDL izolowane od takich zwierząt nie zapobiegało utlenianiu LDL. Oksydacja lipidów i rozwój miażdżycy zachodziły szczególnie szybko u zwierząt z łącznym niedoborem paraoksonazy i apoE.

Istotne znaczenie paraoksonazy dla rozwoju miażdżycy potwierdziły również badania genetyczne. Dotychczas zidentyfikowano 3 geny kodujące enzymy o aktywności paraoksonazy: PON1, PON2 i PON3. Polimorfizm genu PON1 determinuje aktywność paraoksonazy 1. Izoforma A, posiadająca w pozycji 192 glutaminę, wykazuje 8 razy mniejszą aktywność od izoformy B, mającej w tej pozycji argininę. W kilku badaniach wykazano zwiększone ryzyko choroby niedokrwiennej serca, miażdżycy tętnic szyjnych i udaru mózgu u nosicieli allelu niskiej aktywności paraoksonazy. Wydaje się również, że ten polimorfizm determinuje odpowiadając naczyń wieńcowych na obecność czynników wazodilatacyjnych. Istnieją również doniesienia na temat związku polimorfizmu PON2 z chorobą niedokrwinną serca.

Uwagi końcowe

Wykazanie w rozlicznych badaniach epidemiologicznych odwrotnej zależności pomiędzy zachorowalnością na ChNS a poziomem HDL spowodowało wzrost zainteresowania możliwościami farmakoterapeutycznego podniesienia stężenia cholesterolu HDL. Trzy grupy leków aktualnie dopuszczonych do użytku w terapii dyslipidemii zwiększają poziom HDL w osoczu: niacyna (kwas nikotynowy), fibraty oraz inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylkoenzymu A (statyny).

- niacyna – podnosi poziom cholesterolu HDL w większym stopniu niż inne środki farmakoterapeutyczne, a także obniża poziom cholesterolu LDL i trójglicerydów. Mechanizm działania niacyny na HDL nie został jednoznacznie wyjaśniony. Sugeruje się, iż lek ten zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP, poprzez co aktywuje ABCA1 i wpływ cholesterolu. Dotychczas nie

przeprowadzono żadnych randomizowanych badań klinicznych nad wpływem niacyny na izolowany niedóbor HDL-C.

- fibraty – podnoszą poziom cholesterolu HDL o ok. 10 do 20%, nieznacznie obniżają cholesterol LDL i w znacznym stopniu trójglicerydy. W szeregu badań klinicznych fibraty podnosiły HDL-C u osób z obniżonym jego poziomem, i to działanie skorelowane było z obniżeniem zapadalności na ChNS. Działanie fibratów związane jest z aktywacją działających jako czynniki transkrypcyjne receptorów jądrowych, tzw. peroxisomal proliferator-activated receptors (PPAR). Poprzez aktywację PPAR- α fibraty wpływają na ekspresję pięciu podstawowych genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie HDL, a mianowicie apoA-I, apoA-II, lipazę lipoproteinową, SR-B1 i ABCA1. W efekcie fibraty zwiększają zarówno produkcję cząsteczek HDL, jak i nasilają odwrotny transport cholesterolu.
- statyny – oprócz znacznego obniżania poziomu cholesterolu LDL zachodzącego poprzez zahamowanie *de novo* syntezy cholesterolu, statyny obniżają poziom trójglicerydów i podnoszą poziom cholesterolu HDL. Oba efekty działania statyn są jednak o wiele mniej nasilone niż to zachodzi w przypadku fibratów. Mechanizm działania statyn na HDL nie został dotychczas wyjaśniony.

Modyfikacja metabolizmu HDL stanowi oczywisty cel działania potencjalnych terapii przeciwmiażdżycowych. Terapie te powinny być przede wszystkim skierowane na nasilenie odwrotnego transportu cholesterolu lub poprawę innych przeciwmiażdżycowych własności HDL, a nie na podniesienie poziomu cholesterolu HDL, które, jak już wyjaśniono, stwarzające być może zarówno z zahamowaniem jak i przyspieszeniem procesu aterogenezy. Najnowsze badania nad metabolizmem i przeciwmiażdżycowym działaniem HDL stwarzają teoretyczne podstawy do powstania nowych klas leków przeciwmiażdżycowych. Jako przykład posłużyć może ABCA1, które odgrywa kluczową rolę w inicjacji wypływu cholesterolu z komórek. Ekspresja ABCA1 podlega kontroli receptorów jądrowych LXR (liver X receptor) i RXR (retinoid X receptor). Oba receptory działają jako heterodimer interagujący z elementami kontrolującymi ekspresję w obrębie promotora oraz pierwszego intronu genu ABCA1. Inkubacja komórek z agonistami LXR i/lub RXR indukuje produkcję ABCA1, nasila wypływ cholesterolu oraz indukuje powstawanie cząsteczek pre- β -HDL. Ponadto LXR reguluje syntezę innych transporterów z rodziny ABC pośredniczących w wypływie cholesterolu (np. ABCG1), a także białek odgrywających rolę w odwrotnym transporcie cholesterolu, takich jak PLTP i CETP. Wykazano, iż związki stymulujące działanie LXR podnoszą poziom całkowity HDL oraz cząstek pre- β -HDL, a także przeciwdziałają powstawaniu miażdżycy u zwierząt.

Innym potencjalnym celem interwencji terapeutycznej prowadzącej do zahamowania powstawania miażdżycy wydaje się być CETP. Inhibitory CETP hamują proces aterogenezy u zwierząt, zaś zmniejszoną częstość występowania ChNS

stwierdzono u ludzi będących nosicielami niektórych mutacji CETP. Zahamowanie miażdżycy poprzez inhibicję CETP może wydawać się paradoksalne, biorąc pod uwagę rolę odgrywaną przez to białko w odwrotnym transporcie cholesterolu. Należy jednak pamiętać, iż zahamowanie CETP prowadzić może do wydłużenia okresu półtrwania HDL i w ten sposób zwiększa dostępność biologiczną przeciwmiażdżycowo działających składników HDL, takich jak lizosfingolipidy czy enzymy antyoksydacyjne.

Piśmiennictwo:

1. Assmann G., Nofer J-R. Atheroprotective effects of high-density lipoproteins. *Annu Rev Med.* 2003;54:321-41. 2. Asztalos BF, Scafer EJ. High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol.* 2003; 91:12E-17E. 3. Barter P.J., Brewer H.B. Jr, Chapman M.J., Hennekes C.H., Rader D.J., Tall A.R.. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:160-7. 4. Brewer H.B. Jr, Santamarina-Fojo S. New insights into the role of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 3E-11E.
5. Cockerill G.W., Reed S. High density lipoproteins: multipotent effects on cells of the vasculature. *Int Rec Cytol* 1999; 1888: 257-297. 6. Curtiss L.K., Boisvert W.A. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 309-314. 7. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I.. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-4800. 8. Frank P.G., Marcel Y.L. Apolipoprotein A-I: structure-function relationship. *J Lipid Res* 2000; 41: 853-872. 9. Husskonen J., Ehnholm C. Phospholipid transfer protein in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 285-289.
10. Inazu A., Koizumi J., Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 389-396. 11. Kalopissis A.D., Chambaz J. Transgenic animals with altered high density lipoprotein composition and functions. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 149-153. 12. Liscum L., Munn N.J. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 19-37. 13. Lund E.G., Menke J.G., Sparrow C.P. Liver x receptor agonists as potential therapeutic agents for dyslipidemia and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1169-77. 14. Navab M., Berliner J., Subbanagounder D., et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:481-488.
15. Nofer J-R., Kehrel B., Fobker M., Levkau B., Assmann G., von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis.* 2002; 16: 1-16. 16. Nofer J-R., von Eckardstein A., Kehrel B. Poza odwrotnym transportem cholesterolu. *Czynniki Rzyzka* 2000; 28/29: 5-17. 17. Oram JF. ATP-binding cassette transporter A1 and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:373-81. 18. Rye K., Barter P. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238. 19. Schmitz G., Buchler C. ABCA1: regulation, trafficking and association with heteromeric proteins. *Ann Med.* 2002; 34: 334-47.
20. Schmitz G., Langmann T. High density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 241-247. 21. Tall A. Plasma lipid transfer proteins. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 235-257. 22. von Eckardstein A., Nofer J-R., Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 13-27. 23. Yokoyama S. Release of cellular cholesterol: molecular mechanism for cholesterol homeostasis in cells and in the body. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 231-244.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego – nowe spojrzenie

Włodzimierz Januszewicz, Marek Sznajderman

Warszawa

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci dokonał się istotny postęp w badaniach nad patogenezą nadciśnienia tętniczego. Został on uwarunkowany głębszym poznaniem mechanizmów regulujących ciśnienie krwi, a także pogłębieniem wiedzy o procesach leżących u podłoża zmian strukturalnych i funkcjonalnych w układzie sercowo-naczyniowym w przebiegu nadciśnienia. Obecnie powszechnie akceptowany jest pogląd, że patogeneza nadciśnienia tętniczego ma charakter złożony, wieloczynnikowy, i w jej rozwoju uczestniczy wiele ściśle ze sobą powiązanych układów i mechanizmów (13). Wzajemne powiązania sprawiają, że zaburzenie jednego ogniwa w regulacji ciśnienia krwi wywołuje zmiany wtórne mające charakter wyrównawczy. Utrudnia to, a nawet często uniemożliwia, określenie charakteru czynnika inicjującego powstałe zaburzenia.

Współczesny pogląd na patogenezę nadciśnienia, poza znaczeniem zmian hemodynamicznych, podkreśla rolę złożonych procesów zachodzących na poziomie molekularnym, odpowiedzialnych za rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym; odnosi się to w pierwszym rzędzie do miażdżycy tętnic. Omawiając patogenezę nadciśnienia nie można zapomnieć, że nadciśnienie tętnicze stanowi ważną składową tzw. zespołu metabolicznego. Obejmuje on – obok nadciśnienia – otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzycę i inne zaburzenia metaboliczne często występujące u tych chorych. Zmiany te także przyczyniają się do rozwoju miażdżycy, co ma szczególnie niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Wśród czynników odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia ważne znaczenie przypisuje się predyspozycji genetycznej. Postęp w dziedzinie biologii molekularnej zapoczątkował burzliwy rozwój badań nad podłożem genetycznym nadciśnienia tętniczego.

Poznanie postaci nadciśnienia wywołanych mutacją pojedynczego genu (m.in. zespół Liddle'a, aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami) także wskazuje na istotną rolę uwarunkowania genetycznego nadciśnienia. Jednogenowe postaci nadciśnienia występują jednak bardzo rzadko w populacji chorych z nadciśnieniem.

W świetle obecnych zapatrywań ciśnienie tętnicze uważa się za fenotyp końcowy zależny od złożonych wpływów środowiska na ekspresję wielu genów. Ekspresja ta jest modyfikowana zarówno przez inne geny, jak i czynniki środowiskowe. Wiele uwagi poświęca się w piśmiennictwie tzw. genom kandydatom, które

mogą brać udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Ramy niniejszego opracowania nie pozwalają na szersze omówienie tego zagadnienia.

Duże znaczenie ma wpływ takich czynników środowiskowych, jak: otyłość, nadmierne spożycie soli i alkoholu, mała aktywność fizyczna czy powtarzające się bodźce stresowe. Wyrażany jest pogląd, że wytworzone w toku ewolucji człowieka genetycznie uwarunkowane mechanizmy adaptacyjne do zmieniającego się środowiska stają się niekorzystne dla ustroju w warunkach współczesnej cywilizacji technicznej i mogą sprzyjać rozwojowi nadciśnienia.

Ważne znaczenie w rozwoju nadciśnienia tętniczego przypisuje się mechanizmom nerwowym (6, 7, 15). Wykazano, że stężenie noradrenaliny i adrenaliny w osoczu jest podwyższone. Dotyczy to zwłaszcza chorych z tzw. nadciśnieniem granicznym, uważanym za wczesny okres rozwoju nadciśnienia pierwotnego. Trzeba dodać, że przy użyciu metod izotopowych stwierdzono u chorych z nadciśnieniem zwiększone uwalnianie (spillover) noradrenaliny z nerek i serca. Również badania z zastosowaniem mikroneurografii, pozwalające na bezpośrednią ocenę aktywności nerwowej, wykazały zwiększoną aktywność współczulną u tej kategorii chorych. Rolę układu współczulnego w patogenezie nadciśnienia podkreśla fakt, że katecholaminy, oprócz działania presyjnego, wykazują właściwości mitogenne, co może mieć znaczenie w rozwoju przerostu serca i naczyń.

Warto dodać, że u normotensyjnego potomstwa rodziców z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono zwiększoną aktywność współczulną. Podkreśla to rolę mechanizmów genetycznych w odniesieniu do aktywacji układu współczulnego. Wyrażany jest także pogląd, że u chorych z nadciśnieniem pierwotnym dochodzi do upośledzenia neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny, co powoduje nasilenie wpływu tej aminy katecholowej na komórki efektorowe.

Wiele danych wskazuje na związek wzmożonej aktywności współczulnej z zaburzeniami metabolicznymi, często współistniejącymi z nadciśnieniem. Dotyczy to insulinooporności i dyslipidemii. Podkreśla się również znaczenie aktywacji współczulnego układu nerwowego w rozwoju nadciśnienia w przebiegu otyłości.

Wyrażany jest pogląd o znaczeniu zaburzonej ośrodkowej regulacji ciśnienia krwi w patogenezie nadciśnienia. Może o tym świadczyć zwiększone uwalnianie (spillover) noradrenaliny w obrębie mózgu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Ostatnio dokonano ciekawej obserwacji, wskazującej, że u niektórych chorych ucisk struktur rdzenia przedłużonego przez tętnicę kręgową bądź jedną z tętnic mózdkowych (tzw. konflikt naczyńniowo-nerwowy) może być odpowiedzialny za rozwój nadciśnienia tętniczego (12). Znaczenie tego zjawiska wymaga jednak dalszych badań.

Ze względu na złożony charakter regulacji nerwowej i jej ścisłe powiązanie z innymi układami hormonalnymi i humoralnymi, rola czynnika neurogennego w patogenezie nadciśnienia pozostaje wciąż nie w pełni wyjaśniona.

W ostatnich dekadach dokonał się dynamiczny postęp w zakresie wiedzy o roli śródbłonna w patogenezie nadciśnienia.

W śródbłonnku wytwarza się tlenek azotu, charakteryzujący się działaniem antyproliferacyjnym i antyagregacyjnym. Inna substancja wytwarzana w śródbłonnku – endotelina – posiada silne działanie wazokonstrykcyjne, mitogenne i proagregacyjne. Liczne badania doświadczalne i kliniczne wskazują, że funkcja rozkurczowa śródbłonna zależna od tlenu azotu jest upośledzona. Warto nadmienić, że upośledzoną funkcję rozkurczową obserwowano także u normotensyjnego potomstwa osób z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano też zwiększoną ekspresję endoteliny w ścianie tętniczek u chorych z ciężkim nadciśnieniem (18). Blokada receptorów endoteliny w doświadczalnym nadciśnieniu sodozależnym powoduje obniżenie ciśnienia krwi i regresję przerostu ściany naczynia.

Inną substancją wazoaktywną wydzielaną przez śródbłonek jest adrenomedullina. Wykazuje ona działanie hipotensyjne poprzez wzrost cAMP w komórkach mięśni gładkich ściany naczynia, a także poprzez wzrost sekrecji tlenu azotu.

Interesująca jest ostatnio opublikowana praca doświadczalna, w której wykazano, że adrenomedullina zmniejsza nasilenie zmian naczyniowych u zwierzęcia, wywołanych podaniem angiotensyny II i zwiększoną podażą sodu (19).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono zwiększone stężenie adrenomedulliny w osoczu, co jest najprawdopodobniej zjawiskiem wtórnym do nadciśnienia.

Bardzo ciekawe są badania wykonane u 225 nie leczonych chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których oceniano funkcję śródbłonna na podstawie zmian przepływu krwi w tętnicach przedramienia po podaniu acetylocholinyl i nitroprusydku sodu. Badania te wykazały, że zaburzona zdolność rozkurczowa naczynia zwiększa ryzyko wystąpienia zmian w układzie sercowo-naczyniowym, w toku dalszej obserwacji wynoszącej średnio 31,5 miesiąca (17).

Mimo licznych badań wciąż pozostaje nierozstrzygnięty problem, czy dysfunkcja śródbłonna w nadciśnieniu pierwotnym jest przyczyną, czy też następstwem podwyższonego ciśnienia krwi. Istnieją jednak przekonujące dowody, że zaburzona funkcja śródbłonna zapoczątkowuje rozwój miażdżycy w układzie naczyniowym. O złożoności łączącej nadciśnienie tętnicze z czynnikami ryzyka miażdżycy świadczy fakt, że hipercholesterolemia – jeden z podstawowych czynników rozwoju miażdżycy – może nasilać nadciśnienie poprzez upośledzenie funkcji rozkurczowej ściany naczyniowej.

Na przestrzeni ostatnich lat dokonał się istotny postęp w badaniach nad rolą układu renina – angiotensyna – aldosteron w patogenezie nadciśnienia tętniczego (14).

Angiotensyna II jest substancją o wybitnych właściwościach presyjnych, powoduje wzrost i migrację komórek mięśni gładkich ściany naczynia, wpływając także na procesy apoptozy. Indukuje różne czynniki wzrostowe, zwiększa aktyw-

ność współczulną i pobudza sekrecję endoteliny. Wpływa na sekrecję inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-I), wywierając działanie prozakrzepowe.

Angiotensyna II nasila procesy oksydacji w ścianie naczynia, zwiększając wydzielanie anionu nadtlenkowego. Z kolei wolne rodniki tlenowe inaktywują tlenek azotu. Przytoczone fakty wskazują, że zwiększona aktywność układu renina – angiotensyna, zwłaszcza jego komponentu tkankowego – odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie nadciśnienia, szczególnie w rozwoju jego powikłań sercowo-naczyniowych.

Angiotensyna II uważana jest obecnie za ważne ogniwo łączące nadciśnienie tętnicze z miażdżycą (16). Za takim poglądem przemawiają wspomniane wyżej jej właściwości. Angiotensyna II wpływa także na oksydację cholesterolu LDL w makrofagach, co stanowi ważny etap w patogenezie miażdżycy. Interesujące są badania które wykazały, że podanie angiotensyny II myszy pozbawionej apolipoproteiny E w modelu miażdżycy doświadczalnej, wybitnie nasila zmiany miażdżycowe (3, 20). Liczne obserwacje doświadczalne wskazują także, że zarówno inhibitory konwertazy, jak i antagoniści receptorów angiotensyny II zmniejszają rozległość zmian miażdżycowych.

Ważkim argumentem klinicznym, przemawiającym za znaczeniem angiotensyny II, było wykazanie zwiększonej aktywności konwertazy angiotensyny w zmianie miażdżycowej usuniętej za pomocą aterektomii u chorych z ostrym incydentem wieńcowym. Zmian tych nie obserwowano u pacjentów w stabilnej postaci choroby (9).

Godne odnotowania są niedawno opublikowane wyniki badań przeprowadzonych na skrawkach tętnicy piersiowej wewnętrznej pobranych u pacjentów w czasie zabiegów kardiochirurgicznych. Wykazano, że angiotensyna II zwiększa wytwarzanie nadtlenków w ścianie tętnicy. Antagonista receptora AT1 – losartan – wpływał hamująco na działanie angiotensyny II (1).

Wiele uwagi poświęcono również polimorfizmom genu angiotensynogenu, enzymu przekształcającego angiotensynę oraz genu receptora AT1 angiotensyny II. Wyniki tych badań nie są jednak jednoznaczne (2).

Ostatnie lata przyniosły nowe fakty odnośnie właściwości fizjologicznych aldosteronu niezależnych od działania angiotensyny II. Wykazanie wytwarzania aldosteronu w ścianie naczynia i mięśniu serca, i powiązanie z jego wpływem na procesy włóknienia, świadczy o nowym obliczu tego hormonu (4, 5).

Hormonem, który budzi szczególne zainteresowanie, jest niedawno odkryta leptyna wytwarzana przez adipocyty. Hormon ten ma ważne znaczenie w regulacji procesów energetycznych ustroju. Znajduje się w ścisłej współzależności z układem współczulnym, układem renina-angiotensyna i insulinopornością. U chorych z nadciśnieniem pierwotnym stwierdzono zwiększone stężenie leptyny, co może sugerować jej udział w rozwoju nadciśnienia.

Ostatnio pojawiły się liczne doniesienia wskazujące na zależność między niską wagą urodzeniową noworodka a rozwojem nadciśnienia w późniejszym wieku. Wśród potencjalnych przyczyn wymienia się czynniki genetyczne, upośledzenie odżywiania płodu, zmniejszenie liczby czynnych nefronów oraz zaburzenia w obrębie osi przysadkowo-nadnerczowej (10).

Badania te potwierdzają konieczność zmiany sposobu myślenia lekarskiego w odniesieniu do historii naturalnej nadciśnienia tętniczego, jak również miażdżycy. Oba te procesy mogą mieć początek w bardzo młodym wieku, a nawet w życiu płodowym (11).

W 1948 r. Irvine Page, wybitny badacz amerykański, sformułował teorię mozaikową nadciśnienia. Po raz pierwszy zwrócił uwagę na możliwość udziału wielu czynników w patogenezie nadciśnienia. Po upływie ponad 50 lat teoria ta znajduje pełne potwierdzenie w prowadzonych badaniach, które ukazują wieloczynnikowy, złożony charakter nadciśnienia.

Na zakończenie uzasadnione jest pytanie: co przyniosą następne dekady? Można oczekiwać, że w miarę postępu wiedzy, zwłaszcza w dziedzinie biologii molekularnej, wyłonią się nowe postacie nadciśnienia o bliżej poznanej etiologii, potwierdzając złożoność i niejednorodność patogenetyczną nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo:

1. Berry C., Hamilton C.A., Bronson M.J. i wsp. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation* 2000, 101, 2206-2212.
2. Ciechanowicz A. Polimorfizm genów układu renina-angiotensyna-aldosteron i choroby układu krążenia. *Terapia* 2001, 10, 14-19.
3. Daugherty A., Manning M.W., Cassis L.A. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E – deficient mice. *J Clin Invest* 2000, 105, 1605-1612.
4. Duprez D., De Buyzere M., Rietzchel M. i wsp. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Reports* 2000, 2, 327-334
5. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertens* 2001, 19, 829-842.
6. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 13, 995-1055.
7. Esler M., Rumantir M., Kaye D. i wsp. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction. *Am J Hypertens* 2001, 14, 1395-1465.
8. Hall J.E., Hildebrandt D.A., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001, 14, 1035-1155.
9. Hoshida S., Kato J., Nishino M., i wsp. Increased angiotensin-converting enzyme activity in coronary artery specimens from patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2001, 103, 630-633
10. Huxley R.R., Shiell A.W., Law C.M. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000, 18, 815-831.
11. Januszewicz W., Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży. Czy początki sięgają życia płodowego? *Kardiol Pol*, 2001, 54, 292-294.
12. Januszewicz W., Ząbek M., Januszewicz A. i wsp. Czy czynnik neurowaskularny odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001, 5, 141-145.
13. Januszewicz W., Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze w: *Interna* (red. W. Januszewicz, F. Kokot). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001, str.196.
14. Kokot F., Ficek R. Patogenetyczne i lecznicze aspekty układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA). *Wczoraj i dziś. Kardiol Pol* 2001, 54, 295-301
15. Narkiewicz K. Rola układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań. *Post Nauk Med* 2002, 15, 123-128.
16. Naruszewicz M. Angiotensyna II jako czynnik ryzyka miażdżycy i chorób sercowo-

naczyniowych. *Terapia* 2001, 9, 10-12. **17.** Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. i wsp. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001, 104: 191-196. **18.** Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am J Hypertens* 2001, 14, 835-895. **19.** Shimosawa T., Shibagaki Y., Ishibashi K. i wsp. Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation* 2002, 105, 106-111.

20. Weiss D., Kools J.J., Taylor R. Angiotensin II – induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in Apo E-deficient mice. *Circulation* 2001, 103, 448-454

Problemy nadciśnienia tętniczego u ludzi w wieku podeszłym

Marek Sznajderman

Warszawa

Według najnowszych danych epidemiologicznych, u ponad 8 milionów ludzi w Polsce można rozpoznać nadciśnienie tętnicze zgodnie z aktualnymi normami Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (WHO/ISH) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) (1) (tab.1). Z wiekiem częstość nadciśnienia stopniowo wzrasta; po 65. roku życia stwierdza się je u ponad połowy badanych. Oznacza to, że mamy w kraju co najmniej 4 miliony osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym. Zmiana kryteriów rozpoznawania nadciśnienia u osób starszych, jaka dokonana się w ostatnich latach, spowodowała, że liczba osób odpowiadających tym kryteriom znacznie wzrosła. Jednocześnie jest ono rozpoznawane tylko u około 2/3 chorych, a zaledwie u 12,5% skutecznie leczone (2). Dotyczy to zwłaszcza osób z tzw. izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ciśnienie skurczowe równe lub większe od 140 mmHg, rozkurczowe niższe od 90 mmHg). Według obecnych poglądów ta postać nadciśnienia związana jest ze znacznie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym i wymaga aktywnego postępowania leczniczego. Warto dodać, że w przeprowadzonej niedawno w USA analizie danych pochodzących z programu NHANES III, wśród osób w 6. dekadzie życia, z nieleczonym lub nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, u 87% rozpoznano izolowane nadciśnienie skurczowe (3).

Kategoria	Ciśnienie		
	skurczowe		rozkurczowe
Prawidłowe	<130	i	<85
w tym: optymalne	<120	i	<80
wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze			
I stopień (łagodne)	140-159	i/lub	90-99
w tym: graniczne	140-149	i/lub	90-94
II stopień (umiarkowane)	160-179	i/lub	100-109
III stopień (ciężkie)	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie			
skurczowe	≥140	i	<90
w tym graniczne	140-149	i	<90

Tab. 1 Klasyfikacja ciśnienia tętniczego krwi (mmHg)*.

* W przypadku, gdy wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi należą do różnych kategorii, należy przyjąć kategorię wyższą. Wg: WHO/ISH 1999, PTNT 2000.

W związku z dużym rozpowszechnieniem nadciśnienia tętniczego w podszłym wieku i jego znaczeniem dla zdrowotności społeczeństwa celowe wydaje się omówienie wybranych problemów epidemiologicznych, diagnostycznych i leczniczych w świetle ostatnich danych z piśmiennictwa światowego.

Aspekty epidemiologiczne

Jeszcze do niedawna głównym kryterium rozpoznawania nadciśnienia i oceny wyników jego leczenia było ciśnienie rozkurczowe; obecnie wiadomo jednak, że większe znaczenie rokownicze u osób w starszym wieku ma ciśnienie skurczowe. W opublikowanej niedawno pracy autorzy brytyjscy porównali znaczenie prognostyczne różnych parametrów ciśnienia krwi określanych metodą 24-godzinnego monitorowania ciśnienia wewnątrz tętniczego w dwóch grupach wieku. Badanie objęło łącznie 688 osób, a średni okres prospektywnej obserwacji wyniósł ponad 9 lat (4). Jej wyniki wykazały, że w młodszej grupie wieku (<60 r.ż.) większe znaczenie dla rokowania miały wartości ciśnienia rozkurczowego. Natomiast w grupie osób starszych (≥ 60 r.ż.) jedynie ciśnienie skurczowe wykazywało dodatnią korelację z częstością powikłań; w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego korelacja ta była nawet ujemna; największe znaczenie predykcyjne miała różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, tj. ciśnienie tętna.

Obserwacje te potwierdziły opublikowane wcześniej wyniki analizy danych pochodzących z dużych programów badawczych, jak Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT) ($n=347\ 978$, średni czas obserwacji 11,6 lat) i Framingham Study ($n=5127$, czas obserwacji 14 lat) (5). Wykazały one, że skurczowe ciśnienie krwi i ciśnienie tętna są silnymi i niezależnymi czynnikami ryzyka wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych.

Na znaczenie prognostyczne ciśnienia tętna wskazują też inne badania ostatnich lat, jak również analizy prowadzonych w przeszłości programów badawczych. I tak, analiza wyników prowadzonego w latach 1985-1990 znanego programu SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), obejmującego ponad 4,5 tys. osób wykazała, że zwiększenie ciśnienia tętna o 10 mm Hg było związane ze wzrostem ryzyka niewydolności serca o 32%, a udaru mózgu o 24%, pomimo prowadzonego leczenia hipotensyjnego (6). Omawiany problem podsumował niedawno wybitny znawca problematyki nadciśnienia tętniczego, M. E. Safar, w obszernym opracowaniu przeglądowym (7). Zdaniem tego autora, duże ciśnienie tętna może grać rolę przyczynową w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, jak również może być użytecznym markerem powikłań już istniejących. Na skalę problemu dobitnie wskazują też opublikowane ostatnio wyniki prospektywnej obserwacji 1298 osób w wieku 55–65 lat, prowadzonej w ramach Framingham

Heart Study w latach 1976–1998. Wykazały one, że ryzyko rozwoju nadciśnienia w pozostałym okresie życia wynosi w tej grupie wieku aż 90% (8).

Analiza innych danych, pochodzących również z Framingham Heart Study, wykazała, że wśród osób z tzw. ciśnieniem wysokim prawidłowym (tab. 1), w wieku 65–90 lat, skumulowana częstość incydentów sercowo-naczyniowych w czasie 10-letniej obserwacji była 4,5 razy większa u kobiet i ponad 3 razy większa u mężczyzn niż ich częstość w wieku 35–64 lat. Była ona także większa niż u osób w porównywalnym wieku z tzw. ciśnieniem optymalnym (9).

Interesujących informacji dostarczyli autorzy francuscy (10). Na podstawie 8–12-letniej obserwacji ponad 77 tys. mężczyzn i kobiet w wieku 40–70 lat stwierdzili, że u mężczyzn z nadciśnieniem skurczowym zależność między umiarkowaną sercowo-naczyniową a ciśnieniem rozkurczowym układu się zgodnie z krzywą U: największą liczbę zgonów stwierdzono u mężczyzn, u których wartości ciśnienia rozkurczowego były niższe od 90 mmHg oraz wyższe od 110 mmHg. Innymi słowy, mężczyźni z nadciśnieniem skurczowym byli bardziej narażeni na powikłania, jeżeli ich ciśnienie rozkurczowe krwi było „prawidłowe”, niż wówczas, kiedy było ono umiarkowanie podwyższone. Trzeba dodać, że u kobiet tego typu zależności nie stwierdzono, a o ryzyku powikłań decydowały zarówno wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego.

Warto też przytoczyć interesujące wyniki wielośrodkowych badań włoskich, które wykazały, że u osób z nadciśnieniem i umiarkowaną hipercholesterolemią ciśnienie skurczowe krwi oraz ciśnienie tętna należą do najważniejszych czynników związanych z nasileniem zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych; zależności takiej nie stwierdzono natomiast w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego oraz do stężenia cholesterolu w surowicy krwi (11).

Warto w tym miejscu przypomnieć zakończone przed kilku laty głośne badania HOT (Hypertension Optimal Treatment); wykazały one istnienie wartości progowej ciśnienia rozkurczowego, poniżej której nie uzyskuje się już dalszych korzyści płynących z jego obniżenia. Wyjątek stanowiły osoby ze współistniejącą z nadciśnieniem cukrzycą (12).

Aspekty diagnostyczne

Decydujące znaczenie dla strategii leczenia hipotensyjnego i jego wyniku u osób w podeszłym wieku ma właściwe rozpoznanie charakteru i stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego. Zmiany patofizjologiczne właściwe temu okresowi życia mogą być przyczyną trudności i pomyłek diagnostycznych, co może mieć zasadnicze znaczenie dla dalszych losów pacjenta.

Duża zmienność ciśnienia krwi i częste występowanie „nadciśnienia białego fartucha” mogą być przyczyną nierozpoznania bądź fałszywego rozpoznania

nadciśnienia tętniczego (tab. 2). Dotyczy to zwłaszcza pojedynczych, przygodnych pomiarów ciśnienia krwi, na których zbyt często opierają się decyzje terapeutyczne. Ciśnienie krwi powinno być mierzone kilkakrotnie, a w razie wątpliwości należy wykorzystać pomiary domowe ciśnienia, bądź – w uzasadnionych przypadkach – całodobową automatyczną jego rejestrację (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM). Trzeba też pamiętać o wyłączeniu tzw. pseudonadciśnienia, związanego ze stwardnieniem i sztywnością dużych tętnic. Można je wykryć za pomocą prostego manewru, zwanego manewrem Oslera. Polega on na palpacyjnym badaniu tętnicy promieniowej (bądź ramiennej) poniżej miejsca ucisku przez założony na ramię mankiety; w razie dodatniego wyniku tętnica pozostaje wyczuwalna pomimo wypełnienia mankietu powyżej wartości ciśnienia skurczowego krwi.

Pseudonadciśnienie należy podejrzewać zwłaszcza u osób, u których ciśnienie tętnicze krwi jest znacznie podwyższone zarówno w pomiarach ambulatoryjnych, jak i domowych, nie ma jednak zmian narządowych, jakich można byłoby w tej sytuacji oczekiwać. Trzeba o nim myśleć również u pacjentów z silnie wyrażonymi objawami typowymi dla hipotonii ortostatycznej, przy utrzymujących

Pomiar ciśnienia krwi

Pseudonadciśnienie

Nadciśnienie białego fartucha

Hipotonia ortostatyczna

Wyłączenie nadciśnienia wtórnego

Zwężenie tętnic nerkowych

Niedoczynność tarczycy

Inne przyczyny

Ocena powikłań sercowo-naczyniowychSerce (przerost lewej komory,
niewydolność serca)Mózg (objawy neurologiczne,
przebyty udar)Nerki (mikroalbuminuria,
niewydolność nerek)**Ocena chorób współistniejących**

Choroba wieńcowa, przebyty zawał

Choroby naczyń obwodowych

Cukrzyca

Dna moczanowa

Asthma oskrzelowa

Inne stany chorobowe

Tab. 2 Ważniejsze problemy diagnostyczne u osób w podeszłym wieku.

się wysokich wartościach ciśnienia w pomiarach tradycyjnych. Nierozpoznanie tego zjawiska i zbyt szybkie leczenie może doprowadzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia i zmniejszenia przepływu krwi przez ważne dla życia narządy.

Ostatnio opisano interesujące zjawisko „odwróconego” efektu białego fartucha (13). Polega ono na tym, że wartości ciśnienia w ABPM są wyższe niż te, jakie stwierdza się podczas pomiaru tradycyjnego. Podkreśla to znaczenie całodobowego monitorowania ciśnienia krwi u osób starszych. Trzeba również podkreślić, że pierwszy pomiar ciśnienia powinien być wykonany na obu ramionach, a także – w związku z często występującą w starszym wieku hipotonią ortostaticzną – w pozycji stojącej.

Ważnym elementem postępowania diagnostycznego u osób w podeszłym wieku jest ocena zmian narządowych i chorób współistniejących, często występujących w tym okresie życia. Dotyczy to zwłaszcza stanu serca i naczyń, wydolności nerek, chorób metabolicznych (w tym cukrzycy i dyslipidemii) oraz objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Wszystkie te czynniki mają istotny wpływ na wybór leków i sposób ich podawania.

U osób w podeszłym wieku należy zawsze wyłączyć nadciśnienie wtórne. Wśród potencjalnie odwracalnych przyczyn nadciśnienia szczególne znaczenie ma nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, spowodowane miażdżycowym zwężeniem jednej lub obu tętnic nerkowych. Przeoczenie tej przyczyny nadciśnienia może mieć poważne konsekwencje dla dalszych losów pacjenta. Zwraca się także uwagę na stosunkowo często występującą w tym wieku niedoczynność tarczycy, z następczym wzrostem ciśnienia krwi.

Aspekty terapeutyczne

Celem leczenia hipotensyjnego jest obniżenie ciśnienia krwi do wartości prawidłowych lub – gdy nie jest to możliwe – do najniższych wartości dobrze tolerowanych przez pacjenta. Powinno także obejmować wpływ na powikłania narządowe, inne czynniki ryzyka oraz choroby współistniejące (tab. 3). Leczenie nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku powinno także uwzględniać właściwe temu okresowi życia zmiany patofizjologiczne (tab. 4). Podkreśla się, że optymalne postępowanie terapeutyczne powinno korygować zaburzenia hemodynamiczne, nie wywierać wpływu lub wpływać korzystnie na przepływ krwi przez ważne dla życia narządy, zmniejszać sztywność tętnic i poprawiać czynność śród-błonka, zapobiegać powikłaniom narządowym lub zmniejszać ich nasilenie, nie wywoływać lub pogłębiać zaburzeń metabolicznych oraz nie wpływać ujemnie na jakość życia (14). Trzeba pamiętać, że leczenie nadciśnienia ciągle jeszcze zawiera elementy metody „prób i błędów” i zwykle nie można w sposób pewny przewidzieć reakcji pacjenta na zastosowany lek. W związku z tym początkowe

dawki leków powinny być niewielkie i zwiększane stopniowo, a u osób nie odznaczających odpowiednio na jeden lek w średniej dawce (nie należy dążyć do stosowania dawek maksymalnych) bądź źle go tolerujących należy go wymienić na inny lek bądź zastosować leczenie skojarzone, najlepiej przy użyciu preparatów zawierających małe dawki dwóch leków w odpowiednich połączeniach.

Bardzo ważne jest, aby stosowane leki charakteryzowały się długim czasem działania i wysokim współczynnikiem T/P (trough to peak), co pozwala na podawanie ich w jednej dawce dziennej. Ma to szczególne znaczenie u chorych w podeszłym wieku, zmniejsza bowiem nadmierne wahania ciśnienia krwi, upraszcza schemat leczenia i poprawia współpracę pacjentów. Nie podaje się natomiast leków o szybkim i krótkim działaniu (jak stosowane do niedawna krótko działające preparaty nifedypiny), stwarzają one bowiem ryzyko gwałtownego i niekontrolowanego spadku ciśnienia krwi, co może mieć w tym wieku szczególnie groźne następstwa.

Kolejnym bardzo istotnym zagadnieniem u osób w podeszłym wieku są odrębności farmakokinetycznej, dotyczące zarówno wchłaniania jak i metabolizmu oraz wydalania leków. Wiąże się z tym problem interakcji lekowych, tak farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych, szczególnie ważny w tym przedziale wieku. Wzrastająca częstość zmian narządowych i chorób współistniejących powoduje, że pacjenci zażywają zwykle kilka leków, a zapisujący je lekarze róż-

Skuteczne obniżenie ciśnienia krwi Przywrócenie prawidłowej struktury serca i naczyń Korekcja innych czynników ryzyka Korzystny wpływ na choroby współistniejące Odległy wpływ na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych

Tab. 3 Cele leczenia hipotensyjnego.

↓ Pojemność minutowa serca ↑ Opór obwodowy ↓ Objętość śródnaczyniowa ↑ Przerost lewej komory ↑ Sztywność tętnic ↑ Aktywność współczulna ↓ Aktywność reninowa osocza ↓ Wrażliwość receptorów ↓ Przepływ mózgowy ↓ Czynność nerek ↑ Oporność insulinowa ↑ Inne zaburzenia metaboliczne

Tab. 4 Zmiany patofizjologiczne w podeszłym wieku.

nych specjalności nie zawsze są świadomi, jakie leki przyjmuje pacjent z innych wskazań. Dochodzi do tego upośledzenie sprawności intelektualnej, a zwłaszcza często występujące w tym wieku zaburzenia pamięci, co utrudnia przestrzeganie reżimu terapeutycznego.

W farmakoterapii nadciśnienia u osób starszych znajdują zastosowanie wszystkie grupy leków wymienionych w aktualnych zaleceniach jako leki pierwszego wyboru (tab. 5). Jak już wspomniano, wybór leku zależy nie tylko od wysokości ciśnienia krwi, ale także od stanu ogólnego pacjenta, rodzaju i nasilenia powikłań narządowych oraz chorób współistniejących, zgodnie z zasadą indywidualizacji leczenia (tab. 6). Nadal chętnie stosowane są leki moczopędne, szczególnie skuteczne w tym przedziale wieku. Obecnie stosuje się mniejsze dawki tych leków, co pozwala uniknąć niepożądanych działań metabolicznych występujących dawniej często przy stosowaniu dawek większych. Poprawiają one podatność naczyń i zmniejszają opór obwodowy. Należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia hipokaliemii, a przy równoczesnym podawaniu diuretyków oszczędzających potas – także hiperkaliemii. Wśród diuretyków korzystnie wyróżnia się indapamid – tiazydopodobny lek łączący działanie moczopędne z działaniem bezpośrednio rozszerzającym tętniczki. W większym stopniu wpływa on na podatność naczyń oraz zmniejsza cechy przerostu lewej komory, a przy tym rzadziej wywołuje hipokaliemię i nie powoduje innych zaburzeń metabolicznych. Inna grupa leków, jaka okazała się przydatna w leczeniu nadciśnienia w podeszłym wieku, to antagoniści wapnia z grupy długo działających pochodnych dihydropirydyny. Ich wysoka skuteczność i dobra tolerancja zostały potwierdzone w toku dużych prospektywnych programów badawczych (12, 15). Do leków

Leki moczopędne
Leki beta-adrenolityczne
Antagoniści wapnia
Inhibitory konwertazy
Leki alfa1-adrenolityczne
Antagoniści receptora angiotensyny II

Tab. 5 Leków pierwszego wyboru, WHO/ISH 1999, PTNT 2000.

Wiek
Charakter nadciśnienia
Powikłania narządowe
Profil metaboliczny
Choroby współistniejące
Inne czynniki ryzyka
Szczególne wskazania i przeciwwskazania

Tab. 6 Indywidualizacja leczenia hipotensyjnego – ważniejsze czynniki decydujące o wyborze leku.

chętnie stosowanych należą też inhibitory konwertazy. Wpływają one korzystnie na przerost lewej komory i inne wskaźniki hemodynamiczne. Ta grupa leków okazała się szczególnie skuteczna u pacjentów z towarzyszącą nadciśnieniu cu-krzącą, a także z niewydolnością serca. Trzeba wyraźnie podkreślić, że przed zastosowaniem tych leków należy koniecznie wykluczyć obustronne zwężenie tętnic nerkowych (lub zwężenie tętnicy do jedynej nerki), występujące nierzadko u chorych w starszym wieku z zaawansowaną miażdżycą, przy którym leki te są bezwzględnie przeciwwskazane. Odnosi się to też do nowszej grupy leków, jakimi są antagoniści receptorów angiotensyny II (tzw. sartany). Leki te są obecnie przedmiotem znacznego zainteresowania i wielu programów badawczych, a dotychczasowe doświadczenia zdają się potwierdzać ich dużą skuteczność i dobrą tolerancję. Warto dodać, że leki te stanowią dobrą alternatywę dla pacjentów, u których uporczywy kaszel uniemożliwia stosowanie inhibitorów konwertazy.

Leki beta-adrenolityczne są w podeszłym wieku zwykle mniej skuteczne. Znajdują one szczególnie zastosowanie u chorych z chorobą wieńcową, zwłaszcza u pacjentów po zawale mięśnia serca; wywierają także działanie przeciwartymiczne. Obecnie chętnie stosowane są nowe generacje leków beta-adrenolitycznych, charakteryzujące się znacznie wyrażoną kardioselektywnością bądź złożonym mechanizmem działania, łączącym wpływ na receptory beta z działaniem rozszerzającym naczynia. Leki alfa-adrenolityczne rzadziej znajdują zastosowanie w monoterapii nadciśnienia u osób starszych, gdyż mogą powodować hipotonię ortostatyczną, nasilać objawy choroby wieńcowej oraz sprzyjać ujawnieniu się niewydolności serca. Do zalet tych leków należy ich korzystny wpływ na wskaźniki gospodarki lipidowej. Są one obecnie bardziej przydatne w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego, w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Szczególne zastosowanie znajdują też u mężczyzn z łagodnym przerostem gruczołu krokowego. Z innych grup leków warto jeszcze wspomnieć o lekach hamujących aktywność układu współczulnego, jak nowsze pochodne imidazolowe – rilmenidyna i moksonidyna. Nie wywierają one niepożądanych działań metabolicznych, zmniejszają opór obwodowy oraz przyczyniają się do regresji przerostu lewej komory. Z uwagi na ich potencjalne działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, u osób starszych powinny być stosowane ostrożnie i raczej w leczeniu skojarzonym.

Obecnie panuje tendencja do szerszego stosowania terapii skojarzonej, także w początkowym okresie leczenia. Jest to związane z większą dostępnością preparatów zawierających małe dawki odpowiednio dobranych leków. Mają one zwykle w swoim składzie lek moczopędny, co wzmaga ich działanie hipotensyjne i pozwala na stosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków, rzadziej narażając pacjenta na ich działania niepożądane. Można stosować także inne połączenia lekowe (tab. 7).

W tabeli 8 podsumowano ważniejsze problemy związane z farmakoterapią nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku. Dokładniejsze omówienie poszczególnych leków, ich działań niepożądanych oraz wzajemnych interakcji, jak też interakcji z innymi często stosowanymi lekami, przekracza ramy tego rozdziału. Szczegółowe informacje znajdzie Czytelnik w przygotowanej przez wielu autorów obszernej monografii „Nadciśnienie tętnicze”, jaka ukazała się w 2000 roku (16), jak również w innych opracowaniach monograficznych.

Prowadzone w ostatniej dekadzie duże programy badawcze wykazały w sposób nie budzący wątpliwości skuteczność leczenia hipotensyjnego w starszych grupach wieku. Szeroko znane międzynarodowe badania wielośrodkowe SystEur (Systolic Hypertension in Europe), w których brały udział także ośrodki polskie, zostały zakończone przedwcześnie z powodu zarysowania się znaczącej różnicy w częstości powikłań u pacjentów pozostających na leczeniu hipotensyjnym w porównaniu z grupą kontrolną (15). Częstość udaru mózgu była u chorych aktywnie leczonych o 42%, a wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 31% mniejsza niż u pacjentów otrzymujących placebo. Szczególnie duże zmniejszenie częstości powikłań stwierdzono u chorych, u których nadciśnienie współistniało z cukrzycą (17). Wykazano także korzystny wpływ leczenia hipotensyjnego na występowanie demencji starczej. Na marginesie warto dodać, że podstawowym lekiem w grupie aktywnie leczonej była nitrendypina – długo działająca pochodna dihydropirydyny – co miało niebagatelne znaczenie w toczącej się od kilku lat dyskusji na temat bezpieczeństwa stosowania antagonistów wapnia u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Leki moczopędne i leki beta-adrenolityczne Leki moczopędne i inhibitory konwertazy Leki moczopędne i antagoniści angiotensyny II Antagoniści wapnia (pochodne dihydropirydyny) i leki beta-adrenolityczne Antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy Leki alfa- i beta-adrenolityczne
--

Tab. 7 Skuteczne połączenia leków, WHO/ISH 1999.

Odmienności farmakokinetyki (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie) Zaburzone mechanizmy wyrównawcze (hipotonia ortostatyczna) Nadmierna reakcja na lek (małe dawki, stopniowe zwiększanie) Zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie Często choroby współistniejące Kumulacja i interakcje lekowe (polipragmazja) Depresja, splątanie Upośledzona sprawność intelektualna, zaburzenia pamięci (nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich)
--

Tab. 8 Ważniejsze problemy związane z farmakoterapią nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku.

W 2000 r. Staessen i wsp. dokonali metaanalizy obejmującej 8 programów badawczych dotyczących izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób w wieku 60 i więcej lat (18). Wykazała ona, że aktywne leczenie spowodowało zmniejszenie częstości wszystkich powikłań sercowo-naczyniowych o 26%, umieralności sercowo-naczyniowej o 18%, udaru mózgu o 30%, a incydentów wieńcowych o 23%. Największe korzyści z leczenia odnieśli pacjenci w wieku 70 i więcej lat, ze stwierdzanymi już wcześniej powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Na zakończenie trzeba podkreślić dużą rolę leczenia niefarmakologicznego, określanego obecnie jako modyfikacja stylu życia. Dotyczy to zwłaszcza takich metod, jak ograniczenie spożycia soli (na które osoby starsze mogą być szczególnie wrażliwe), ograniczenia ilości wypijanego alkoholu, odpowiedniej podaży potasu, redukcji nadwagi, ograniczenia spożycia tłuszczów zwierzęcych zawierających nasycone kwasy tłuszczowe i zastąpienia ich tłuszczami roślinnymi oraz olejami rybnymi. U pacjentów z dyslipidemią celowe może być leczenie hipolipemizujące. Ostatnio stwierdzono, że intensywne 3-miesięczne leczenie atorwastatyną, poza korzystnym wpływem na parametry gospodarki lipidowej, spowodowało u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, ale bez zaburzeń lipidowych, istotne zmniejszenie sztywności i wzrost podatności dużych tętnic (19). Bardzo ważne znaczenie ma odpowiednia, dostosowana do wieku i możliwości pacjenta aktywność ruchowa. Metody niefarmakologiczne powinny być stosowane u każdego pacjenta, niezależnie od tego, czy są to metody jedyne – jak to jest możliwe w części przypadków – czy też towarzyszące farmakoterapii. Konsekwentne stosowanie leczenia niefarmakologicznego pozwala na zmniejszenie liczby i dawek stosowanych leków oraz ogranicza ich działania niepożądane, wywiera korzystny wpływ na stan ogólny pacjenta oraz na inne czynniki ryzyka miażdżycy.

Obecnie używane jest coraz częściej pojęcie globalnego (całkowitego) ryzyka, uwzględniające zarówno ciśnienie tętnicze krwi, jak i wszystkie inne czynniki mające wpływ na rokowanie. Odnosi się ono w szczególnym stopniu do podeszłego wieku, w którym nadciśnienie rzadko jest izolowanym zjawiskiem; w znacznej większości przypadków towarzyszą mu inne czynniki ryzyka sercowo naczyniowego, zwiększające zagrożenie powikłaniami i skracające przewidywany okres przeżycia. Wnikliwa ocena i kompleksowe zwalczanie całkowitego ryzyka są najważniejszymi czynnikami wyznaczającymi współczesną strategię leczenia hipotensyjnego.

Addendum

W czerwcu 2003 r., w końcowym okresie przygotowania tej książki do druku, zostały ogłoszone nowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) dotyczące

diagnostyki i leczenia tętniczego (J. Hypertens. 2003, 21, 1011–1053). Podana w nich klasyfikacja ciśnienia krwi nie różni się w sposób istotny od dotychczasowej klasyfikacji przytoczonej w tym rozdziale. Zrezygnowano jednak z używanej poprzednio kategorii nadciśnienia granicznego.

Wyodrębniono także cztery grupy ryzyka i pięć kategorii ciśnienia krwi, co umożliwiła zaliczenie pacjenta do odpowiedniej grupy i kategorii i pozwala na bardziej precyzyjne określenie całkowitego ryzyka oraz podjęcie odpowiedniego postępowania. Wśród zalecanych leków pierwszego wyboru znalazły się leki wymienione poprzednio, z wyjątkiem alfa-blokerów, stosowanych obecnie raczej w leczeniu skojarzonym oraz w szczególnych sytuacjach klinicznych. Wiele uwagi zwrócono na konieczność szerokiego wykorzystania wszystkich dostępnych metod leczenia niefarmakologicznego (modyfikacja stylu życia) oraz na większe upowszechnienie leczenia skojarzonego z wykorzystaniem długodziałających preparatów zawierających dwa leki hipotensyjne w małych dawkach. Szeroko omówiono także zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego leków z grupy statyn, zwłaszcza u chorych z towarzyszącymi nadciśnieniu zaburzeniami lipidowymi, z cukrzycą, z chorobą wieńcową oraz ze zmianami naczyniowymi mózgu i chorobami naczyń obwodowych.

Piśmiennictwo:

1. Broda G., Zdrojewski T.: Czy w Polsce u progu XXI wieku nadciśnienie tętnicze jest prawidłowo diagnozowane i skutecznie leczone? *Kard.Pol.* 2002, 56, 230-233. 2. Zdrojewski T.: Nadciśnienie tętnicze w Polsce. *Terapia*, 2002, 10, 4-7. 3. Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D. i wsp.: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001, 37, 869-874. 4. Khattar R.S., Swales J.D., Dore C. i wsp.: Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse blood pressure in essential hypertension. *Circulation* 2001, 104, 783-789.
5. Leonetti G., Cuspidi C., Facchini M. i wsp.: Is systolic pressure a better target for antihypertensive treatment than diastolic pressure? *J.Hypertens.* 2000, 18 (suppl. 3), S13-S20. 6. Vaccarino V., Berger A.K., Abramson J. i wsp.: Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Am.J.Cardiol.* 2001, 88, 980-986. 7. Safar M.E.: Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Curr.Opin.Cardiol.* 2000, 15, 258-263. 8. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. i wsp.: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002, 287, 1003-1010. 9. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp.: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* 2001, 345, 1291-1297.
10. Benetos A., Thomas F., Safar M.E. i wsp.: Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2001., 37, 163-168. 11. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. i wsp.: Systolic and pulse blood pressure (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *J.Hypertens.* 2001, 19, 79-88. 12. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351, 1755-1762. 13. Wing L.M.H., Brown M.A., Beilin L.J. i wsp.: „Reverse white-coat hypertension” in older hypertensives. *J.Hypertens.* 2002, 20, 639-644. 14. Grodzicki T., Messerli F.H.: Hypertension in the elderly. W: *Manual of hypertension* (red. Mancía G., Chalmers J., Julius S. i wsp.). Churchill Livingstone, Londyn, 2002, str. 543-553.

15. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997, 350, 757-764. 16. Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2000. 17. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birgenhager W.H. i wsp.: Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N.Engl.J.Med.* 1999, 340, 677-684. 18. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. i wsp.: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000, 355, 865-872. 19. Ferrier K.E., Muhlmann M.H., Baguet J.-P. i wsp.: Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2002, 39, 1020-1025.

Praktyczne aspekty diagnostyki molekularnej nadciśnienia tętniczego

Andrzej Ciechanowicz

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Samodzielna Pracownia Patobiochemii i Biologii Molekularnej

Wstęp

W ostatniej dekadzie XX wieku wprowadzenie nowoczesnych narzędzi diagnostycznych z dziedziny biologii molekularnej spowodowało olbrzymi postęp w wyjaśnianiu genetycznych mechanizmów wielu chorób, w tym i nadciśnienia tętniczego. Prawdziwym przełomem w analizie kwasów nukleinowych okazała się łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR, Polymerase Chain Reaction), która umożliwia szybkie kopiowanie *in vitro* pojedynczych sekwencji określonego DNA (1, 2). Amplifikowana w ten sposób sekwencja poddawana jest dalszej analizie, czy to z wykorzystaniem przesiewowych technik wykrywania mutacji, jak np. polimorfizm konformacyjny pojedynczych nici (SSCP, Single Strand Conformational Polymorphism) lub trawienie enzymami restrykcyjnymi (metoda PCR-AFLP, PCR-Amplified Fragment Length Polymorphism), czy też bezpośrednio „odczytywana” w procesie sekwencjonowania. Oczywiście, nawet najbardziej wyrafinowane metody molekularne nie zastąpią tradycyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Już dzisiaj jednak, dzięki upowszechnieniu tych metod i ich przybliżeniu do praktyki klinicznej, dokonano znaczących odkryć w zakresie: (i) identyfikacji mutacji odpowiedzialnych za rozwój jednogenowych form nadciśnienia tętniczego, (ii) poznania genetycznych uwarunkowań predyspozycji do rozwoju nadciśnienia samoistnego oraz (iii) farmakogenetyki terapii hipertensyjnej.

Jednogenowe formy nadciśnienia

„Treasure your exceptions” – takiej rady udzielił słuchaczom blisko 100 lat temu W. Bateson podczas wykładu w Towarzystwie Królewskim (3). I choć nie jest do końca jasne, w jaki sposób doszedł on do powyższego wniosku, to właśnie wyjątki stwarzają niepowtarzalną możliwość poznania ogólnych reguł genetyki. Osiągnięcia genetyki molekularnej, także w zakresie nadciśnienia tętniczego, sprawiają, że dzisiaj zasada Batesona staje się jeszcze bardziej aktualna. Dotychczas wykryto co najmniej 9 „wyjątkowych”, tj. jednogenowych form nadciśnienia tętniczego (tab. 1). Część autorów do tej klasyfikacji włącza także monogenowe postacie guza chromochłonnego (4). Z kolei, niedobór 11 β -hydroksylazy

steroidowej i niedobór 17α -hydroksylazy steroidowej reprezentują odmiany wrodzonej hiperplazji nadnerczy, gdzie nadciśnienie jest tylko jednym z licznych objawów będących następstwem zaburzonej steroidogenezy. Obniżenie aktywności 11β -hydroksylazy steroidowej w następstwie mutacji genu CYP11B1 prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortyzolu i gromadzenia się jego prekursorów, takich jak 11-deoksykortyzol i deoksykortykosteron (DOC). Ten ostatni, przejawiając właściwości mineralotropowe, nasila reabsorpcję sodu przez nerki, prowadzącą do hiperwolemii i nadciśnienia tętniczego. Nasilenie syntezy androgenów w następstwie wykorzystywania gromadzących się pośrednich związków sterydowych manifestuje się wirylicacją dziewcząt i przedwczesnym dojrzewaniem płciowym chłopców. Z kolei mutacje genu CYP17 powodują niedobór 17α -hydroksylazy, co prowadzi do zmniejszenia syntezy kortyzolu i hormonów

Choroba	Gen lub locus	Dziedziczenie
Niedobór 11β -hydroksylazy steroidowej	CYP11B1	autosomalne recesywne
Niedobór 17α -hydroksylazy steroidowej	CYP17	autosomalne recesywne
Zespół Liddle`a	podjednostka β lub α ENaC	autosomalne dominujące
Pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów (AME)	11β -HSD2	autosomalne recesywne
Mutacja S810L genu receptora mineralokortykosteroidów	MR	autosomalne dominujące
Rodzinny hiperaldosteronizm typu I (FH-I, GRA)	gen chimeryczny CYP11B1/B2	autosomalne dominujące
Rodzinny hiperaldosteronizm typu II (FH-II)	7p22	autosomalne dominujące (?)
Zespół Gordon`a (PHAII)	1q31-q42 WNK1 (12p13.3) WNK4 (17p11-q21)	autosomalne dominujące
Nadciśnienie z brachydaktylią	12p	autosomalne dominujące

Tab. 1 Jednogenowe formy nadciśnienia tętniczego.

ptciowych oraz gromadzenia się steroidów pozbawionych grupy OH przy węglu C17. Nadmiar kortykosteronu i DOC stanowi przyczynę nadciśnienia z towarzyszącą hipokaliemią. Nadciśnieniu towarzyszy również hipogonadyzm u osób płci żeńskiej i obojnactwo rzekome u osób płci męskiej (5–7).

W 1963 roku Grant Liddle opisał pierwszy przypadek chorej rasy kaukaskiej, z nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, niską aktywnością reninową osocza oraz niskim stężeniem aldosteronu w osoczu (8). Chora nie reagowała na leczenie spironolaktonem, podczas gdy zastosowanie triamterenu i ograniczenie spożycia soli znormalizowało zarówno wartości ciśnienia, jak i wskaźniki biochemiczne. W latach 90. ubiegłego wieku stwierdzono, że przyczyną zespołu Liddle'a są mutacje genów podjednostek β lub γ nabłonkowego kanału sodowego (ENaC, Epithelial Sodium Channel) (9–11). Wszystkie, poza jedną, do tej pory poznane mutacje powodują skrócenie (mutacje utraty sensu) C-końcowych fragmentów tych podjednostek o kilkadziesiąt aminokwasów (maksymalnie o 75) lub zamianę aminokwasów (mutacje zmiany sensu) w obecnym w tym fragmencie motywie bogatym w prolinę, tzw. motyw PY (PPPXY). Motyw PY jest niezbędny dla prawidłowej internalizacji kanału i jego następowej degradacji (12). Zaburzenie tego procesu prowadzi do konstytutywnej aktywacji ENaC i wzrostu reabsorpcji sodu w kanalikule dystalnym.

Zespół pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów (AME, Apparent Mineralocorticoid Excess), dziedziczony autosomalnie recesywnie, już we wczesnym okresie życia prowadzi do rozwoju nadciśnienia z typowym, bardzo niskim stężeniem aldosteronu w surowicy, niską aktywnością reninową osocza i hipokaliemią (13, 14). Przyczyną nadciśnienia jest stymulacja receptora mineralokortykosteroidów (MR) w kanalikule dystalnym przez kortyzol. Ponieważ kortyzol i aldosteron mają zbliżone powinowactwo do MR, istnieje fizjologiczna ochrona receptora przed pobudzeniem go przez kortyzol. Jej mechanizm polega na przemianie kortyzolu do kortyzonu w reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę 11β -hydroksysteroidową typu 2 (11β -HSD2). Przemiana kortyzolu zapewnia selektywną stymulację receptora mineralokortykosteroidów przez aldosteron. Przyczyną zespołu AME są mutacje genu 11β -HSD2, które prowadzą do utraty aktywności enzymu. Stąd też charakterystyczną cechą fenotypową AME jest wzrost ilości wydalanych z moczem metabolitów kortyzolu, w stosunku do ilości metabolitów kortyzonu (13, 14).

W roku 2000 Geller i wsp. (15) odkryli, że substytucja seryny na leucynę w pozycji 810 łańcucha polipeptydowego receptora mineralokortykosteroidów (Ser810Leu MR lub S810L MR) zwiększa aktywność szlaku transdukcji receptora, prowadząc do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Mutacja S810L MR zwiększa powinowactwo receptora nie tylko dla aldosteronu, ale także dla steroidów pozbawionych grupy hydroksylowej przy C21, takich jak progesteron, co stanowi wyjaśnienie zjawiska zaostrzenia się przebiegu nadciśnienia u ciężarnych.

Rodzinny hiperaldosteronizm typu I (Familial Hyperaldosteronism type I, FH-I) określane też mianem hiperaldosteronizmu steroidozależnego lub hiperaldosteronizmu poddającego się leczeniu glikokortykosteroidami (GRA, Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism), dziedziczony autosomalnie dominująco, związany jest z podatnością do krwotocznych udarów mózgu oraz do zaostrzenia przebiegu nadciśnienia w ciąży (16–18). Cechy fenotypowe, które odróżniają GRA m.in. od zespołu Liddle`a czy AME, to podwyższone stężenie aldosteronu w osoczu oraz zwiększone wytwarzanie 18-oksokortyzolu (18-OF) i 18-hydroksykortyzolu (18-OHF) (19). Przyczyną zespołu GRA jest pojawienie się nowego genu, który jest chimerą zbudowaną z promotora genu 11 β -hydroksylazy (CYP11B1) i części kodującej genu syntazy aldosteronu (CYP11B2) (20). Ekspresja genu syntazy aldosteronu podlega wówczas regulacji przez ACTH. W wyniku pojawienia się genu chimerycznego CYP11B1/B2 dochodzi do ektopowej syntezy aldosteronu w warstwie pasmowatej kory nadnerczy, a w konsekwencji do nadciśnienia wywołanego zatrzymywaniem sodu i wody. Leczenie glikokortykosteroidami (deksametazon) powoduje obniżenie stężenia aldosteronu we krwi, normalizację ciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych (19). W odróżnieniu od GRA, typ drugi rodzinnego hiperaldosteronizmu (Familial Hyperaldosteronism type II, FH-II) nie poddaje się leczeniu glikokortykosteroidami, a jego przyczyną nie jest gen chimeryczny CYP11B1/B2. Cechy kliniczne i wskaźniki biochemiczne nie pozwalają na odróżnienie FH-II od sporadycznego pierwotnego hiperaldosteronizmu (21). Jedynie rodzinne występowanie i wczesny wiek ujawnienia się objawów mogą sugerować wrodzone podłoże choroby. Przy braku identyfikacji genu odpowiedzialnego za FH-II diagnostyka molekularna tego zespołu oparta jest na analizie sprzężenia („linkage analysis”). Na podstawie oceny dziedziczenia swoistych markerów mikrosatelitarnych w rodzinach dotkniętych FH-II wykluczono sprzężenie tego zespołu z genem syntazy aldosteronu lub genem kodującym pierwszy typ receptora angiotensyny II (AT1) (22, 23). W roku 2000 Lafferty i wsp. (24) zidentyfikowali na siódmym chromosomie locus (7p22) sprzężony z tym typem rodzinnego hiperaldosteronizmu.

Z kolei zespół Gordon`a (PHAII, pseudohypoaldosteronism type II), dziedziczony autosomalnie dominująco, charakteryzuje się występowaniem nadciśnienia z hiperkaliemią, mimo prawidłowej filtracji kłębkowej. Niekiedy objawom tym towarzyszy łagodna hiperchloremia, kwasica metaboliczna i zmniejszenie aktywności reninowej osocza. Podawanie tiazydów powoduje normalizację zarówno wartości ciśnienia, jak i zmian elektrolitowych (25). Analiza sprzężenia prowadzona w rodzinach dotkniętych tą chorobą ujawniła niejednorodność przyczyn zespołu Gordon`a, wiążąc jego obecność z trzema loci: pierwszym położonym na długim ramieniu chromosomu 1, drugim umiejscowionym na krótkim ramieniu chromosomu 12 lub trzecim na chromosomie 17 (26, 27). W roku 2001 zespół kierowany przez Liftona (28) zidentyfikował geny WNK1 i WNK4,

których mutacje są przyczyną dwóch postaci PHAI. Oba geny kodują enzymy z nowo odkrytej rodziny kinaz białkowych WNK (with no K=lysine). Produkty tych genów są obecne w komórkach kanalika dystalnego, z tym, że kinaza WNK1 znajduje się w cytoplazmie, podczas gdy kinaza WNK4 w tzw. obwódce zamykającej (ang. tight junction). U chorych z PHAI sprzężonym z locus na chromosomie 12 wykryto duże delecje w obrębie pierwszego intronu WNK1, a u osób z zespołem Gordona, sprzężonym z locus na chromosomie 17, stwierdzano kosegregujące z chorobą cztery mutacje typu zmiany sensu, z których 3 były położone w odcinku genu WNK4, kodującym fragment białka o wysoce konserwatywnej sekwencji (kodony 562, 564 lub 565). Lifton (28) przypuszcza, że mutacje genów kinaz WNK prowadzą do zwiększonej reabsorpcji jonu chlorkowego.

Na krótkim ramieniu chromosomu 12 zlokalizowany jest także locus sprzężony z jednogenną formą nadciśnienia skojarzoną z obecnością brachydaktylii typu E. Nadciśnienie z brachydaktylią wykryto początkowo tylko u członków jednej rodziny w Turcji, a w następnych latach także w dwóch rodzinach w Ameryce Północnej. W odróżnieniu od zespołu Liddle`a, GRA czy AME – ta postać nadciśnienia charakteryzuje się prawidłową aktywnością reninową osocza i brakiem wrażliwości ciśnienia tętniczego na zmiany podaży sodu. Przypuszcza się, że obydwa fenotypy, tj. nadciśnienie i brachydaktylia są uwarunkowane plejotropowym działaniem pojedynczego genu lub też działaniem dwóch genów położonych bardzo blisko siebie (19). Dodatkową charakterystyczną cechą fenotypową zespołu jest nieprawidłowy, kręty przebieg tętnicy mózdkowej tylnej dolnej (tzw. PICA loop) (19, 29). Naraghi i wsp. (29, 30) sugerują, że ta anomalia naczyniowa, poprzez ucisk na brzuszno-boczną część rdzenia przedłużonego, może odgrywać istotną rolę w patogenezie nadciśnienia w tym zespole, a być może również w patogenezie nadciśnienia samoistnego. Hipotezę tę wspierają wyniki długoterminowej obserwacji 8 chorych z nadciśnieniem tętniczym, sugerujące, że przynajmniej u części z nich (3 na 8) dekompresja tej części rdzenia przedłużonego okazała się skuteczną formą terapii hipotensyjnej (31).

W ostatnim czasie część autorów zajmujących się jednogennymi formami nadciśnienia tętniczego wysunęła hipotezę, że częstość występowania niektórych z nich, tj. GRA i zespół Liddle`a, może być wyższa niż początkowo przypuszczano (32, 33). Czułość i swoistość algorytmu diagnostycznego opartego na analizie wywiadu rodzinnego, objawów klinicznych i biochemicznych wydaje się bowiem niezbyt wysoka, gdyż w zależności od pochodzenia etnicznego, lokalnych czynników środowiskowych oraz odziedziczenia „korzystnych” alleli niektórych genów przeciwdziałających efektom zmutowanych genów, obserwuje się olbrzymie zróżnicowanie cech fenotypowych u osób z mutacjami. Fenotypy te obejmują całe spektrum zmian, od praktycznie bezobjawowego nosicielstwa, poprzez obecność pojedynczych odchyłeń biochemicznych (hipokaliemia lub niska aktywność reninowa osocza) aż do wcześniej ujawniającego się ciężkiego

nadciśnienia tętniczego z groźnymi powikłaniami narządowymi. Ponadto Mula-tero i wsp. (34) oraz Fardella i wsp. (35) zwrócili uwagę, że u części chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, którzy nie są nosicielami genu chimerycznego CYP11B1/B2, wynik testu hamowania deksametazonem jest fałszywie dodatni. Z drugiej strony, brak nosicieli tego genu wśród blisko 700 analizowanych chorych z nadciśnieniem samoistnym (35–37), wskazuje, że diagnostyka molekularna, która stanowi obecnie podstawę rozpoznania GRA, powinna być ograniczona do członków rodzin dotkniętych tą formą jednogennego nadciśnienia oraz do dokładnie zdefiniowanej grupy ryzyka, jaką stanowią chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

Podłoże genetyczne nadciśnienia pierwotnego

Samoistne (pierwotne) nadciśnienie tętnicze, które występuje u ok. 20% populacji, jest chorobą o złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Około 40% zmienności ciśnienia w populacji uwarunkowane jest działaniem produktów określonych genów, tzw. genów kandydatów (38). Jednakże dopiero łączne działanie czynników genetycznych i środowiskowych prowadzi do podwyższenia ciśnienia tętniczego, co jest podstawową cechą fenotypową tej choroby. Według Sharmy, samoistne nadciśnienie tętnicze nie może być postrzegane jako jednorodna jednostka chorobowa, ale raczej należy je traktować jako zbiór niezbyt dobrze zdefiniowanych zespołów, których wspólnym mianownikiem jest podwyższone ciśnienie (39). Zespoły te mogą występować łącznie, a niewielkie efekty działania poszczególnych warunkujących je genów – sumować się. Stąd też, dopiero działanie produktów kilku określonych alleli genów kandydatów w niekorzystnych warunkach środowiskowych prowadzić będzie do trwałego podwyższenia ciśnienia tętniczego.

W odróżnieniu od monogennych form nadciśnienia spowodowanych mutacjami chorobotwórczymi pojedynczych genów, w nadciśnieniu samoistnym warianty alleliczne genów kandydatów jedynie usposabiają do wyższych wartości ciśnienia („predisposition but not predestination”) (38).

Podstawową strategią stosowaną w określaniu genetycznej predyspozycji do samoistnego nadciśnienia tętniczego było do tej pory tzw. badanie związku („association study” lub „case-control study”), oparte na prostym porównaniu częstości występowania określonych alleli danego genu kandydata w grupie niespokrewnionych chorych z nadciśnieniem („cases”) i grupie kontrolnej osób bez nadciśnienia („control”). W takich badaniach, oprócz odpowiedniej liczebności badanych grup, wysokiego stopnia etnicznej jednorodności grupy badanej i kontrolnej oraz szczegółowej charakterystyki fenotypowej osób w obu grupach, kluczowe znaczenie miało określenie wiarygodnego genu kandydata, a następnie

wybór polimorfizmu o istotnym znaczeniu dla funkcji produktu kodowanego przez ten gen. Wybór genu, a następnie jego polimorfizmu, dokonywany był na podstawie posiadanej *a priori* szczegółowej wiedzy o molekularnych i biochemicznych patomechanizmach nadciśnienia samoistnego lub mechanizmach działania określonych leków hipotensyjnych, czy wreszcie o patogenezie monogenowych form nadciśnienia tętniczego.

Spośród genów kandydatów nadciśnienia tętniczego największe zainteresowanie, odzwierciedlające się w ilości opublikowanych prac, budzą geny kodujące poszczególne składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (tab. 2). To zainteresowanie, w pełni uzasadnione rolą, jaką nadmierna aktywność układu RAA odgrywa w patogenezie nadciśnienia, budzi zwłaszcza polimorfizm trzech genów: angiotensynogenu (ATG), konwertazy angiotensyny (ACE) i syntazy aldosteronu (CYP11B2).

Jeunemaitre i wsp. odkryli, że substytucja metioniny w pozycji 235 łańcucha polipeptydowego angiotensynogenu (ATG) przez treoninę (Met235Thr lub M235T) nie tylko stanowi genetyczną predyspozycję do nadciśnienia, ale także wiąże się z wyższym stężeniem ATG w osoczu (40). Polimorfizm M235T nie determinuje bezpośrednio stężenia ATG w osoczu, ale pozostaje w bardzo ścisłym sprzężeniu z innym polimorfizmem tego genu, położonym w promotorze sześć nukleotydów od miejsca inicjacji transkrypcji, i polega na zastąpieniu w allelach T235 guaniny (G) przez adeninę (A); jest to tzw. polimorfizm G(-6)A (41). Obecność adeniny w pozycji (-6) ułatwia przyłączanie odpowiednich czynników transkrypcyjnych, co prowadzi do nasilenia transkrypcji genu ATG, a w konsekwencji do wzrostu poziomu tego białka w osoczu (42). Metaanaliza przeprowadzona przez Kunz i wsp., obejmująca dane z badań 5493 osób w 14 populacjach potwierdziła, że obecność allelu T235 ATG istotnie predysponuje do nadciśnienia, jakkolwiek niska wartość ilorazu szans (Odds Ratio, OR=1,2) wskazuje, że polimorfizm M235T wyjaśnia tylko względnie małą część zmienności ciśnienia tętniczego w populacji (43).

Wydawało się również, że dużą rolę w predyspozycji do nadciśnienia odgrywa polimorfizm insercyjno/delecyjny (I/D) genu kodującego konwertazę angiotensyny (odpowiednio: obecność lub brak 287 par zasad w 16 intronie genu ACE) (44). Część autorów sugeruje, że polimorfizm I/D genu ACE ma duże znaczenie funkcjonalne, gdyż w regionie delecji zlokalizowany jest 13-nukleotydowy motyw „wyciszacza” (*silencer*) ekspresji genu, tj. miejsce wiążące białko regulatorowe hamujące ekspresję genu (45). Brak tego motywu u osób z allelem D ma prowadzić do większej ekspresji genu ACE, a w rezultacie do wyższej aktywności konwertazy, tak w surowicy jak i w tkankach (46, 47). Inni autorzy sądzą, że intronowy polimorfizm I/D pozostaje raczej w ścisłym sprzężeniu z innym, ważnym funkcjonalnie polimorfizmem genu ACE (48). Badania na temat roli polimorfizmu I/D genu ACE w patogenezie nadciśnienia przyniosły sprzeczne wyni-

ki. W części prac nie znaleziono żadnego związku pomiędzy polimorfizmem ACE i nadciśnieniem, a w innych wykryto znamiennej korelację pomiędzy nadciśnieniem i obecnością allelu insercyjnego (49–52). Z kolei O`Donnell i wsp., prowadząc badania ponad 3000 uczestników Framingham Heart Study, stwierdzili, że ryzyko nadciśnienia u mężczyzn z genotypem DD lub ID jest znamiennej wyższe

Gen	Polimorfizm	Znaczenie czynnościowe
Angiotensynogen (ATG)	M235T=G(-6)A	Wyższe stężenie angiotensynogenu
Konwertaza angiotensyny I (ACE)	I/D	Wyższa aktywność konwertazy I
Receptor angiotensyny typu I (AT1R)	A1166C	Zmiana wrażliwości na angiotensynę II?
Syntaza aldosteronu (CYP11B2)	T(-344)C	Zmiana aktywności syntazy aldosteronu?
Podjednostka β 3 białka G (GNB3)	C825T	Podwyższona aktywność NHE
Przedionkowy peptyd natriuretyczny (ANP)	G1837A G664A T2238C	? ? Wyższe stężenie ANP
Śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (eNOS)	G894T (Glu298Asp)	Obniżona podstawowa synteza NO
Receptor β ₂ -adrenergiczny (β ₂ -ADR)	G46A (Arg16Gly) i G79C (Glu27Gln)	Zmniejszona wazodylatacja
Receptor β ₁ -adrenergiczny (β ₁ -ADR)	G1165C (Gly389Arg)	Nasilona aktywacja cykazy adenylanowej <i>in vitro</i>
Kalikeina nerkowa (hKLK1)	Promotor (allel I)	Obniżona aktywność enzymu
Alfa-adducyna (α -ADD)	G614T (Gly460Trp)	Wzrost aktywności Na ⁺ /K ⁺ -ATPazy
Podjednostka β nabłonkowego kanału sodowego (β ENaC)	T594M	Wzrost aktywności ENaC?
Dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 2 (11 β -HSD2)	G564A	Zmniejszenie aktywności 11 β -HSD2?

Tab. 2 Przegląd najważniejszych genów-kandydatów samoistnego nadciśnienia tętniczego.

w porównaniu do mężczyzn z genotypem II (odpowiednio OR 1,59, 1,18 i 1,00). Opisane zależności nie dotyczyły kobiet (53). Przeważa jednak pogląd, że obecność allelu D lub zwłaszcza homozygotycznego genotypu DD usposabia nie do nadciśnienia *per se*, lecz raczej do rozwoju jego narządowych powikłań (54–56).

Spore zainteresowanie wzbudził także odkryty przez White'a i wsp. polimorfizm T(-344)C regionu wiązania czynnika transkrypcyjnego SF-1 w promotorze genu syntazy aldosteronu (CYP11B2). Jak zasugerowali to autorzy, czterokrotne zwiększenie wiązania SF-1 przez allel C(-344) może powodować różnicę w ekspresji genu, a przez to wpływać na aktywność enzymu, zmieniając w ten sposób natężenie syntezy aldosteronu (57). Jednakże Clyne i wsp. wykazali, że wiązanie czynnika SF-1 przez motyw wokół miejsca polimorficznego T(-344)C nie ma właściwie bezpośrednich skutków dla funkcji genu CYP11B2. Pośrednio jednak, mniejsze powinowactwo SF-1 do allelu T(-344) powoduje zwiększenie wiązania go z motywami w pozycjach (-129/-114) i (-71/-64), niezbędnymi w podstawowej i stymulowanej przez angiotensynę II lub jony potasu transkrypcji genu CYP11B2 (58). Jednakże próby odpowiedzi na pytanie, czy polimorfizm T(-344)C CYP11B2 jest genetycznym markerem nadciśnienia, a szczególnie jego sodowrażliwej formy cechującej się wzrostem stężenia aldosteronu, a wtórnie obniżeniem aktywności reniny w osoczu, nie przyniosły jednoznacznych wyników (59–64).

Również dla pozostałych polimorfizmów genów zestawionych w tabeli 2 wyniki przynajmniej części badań wskazują na ich powiązanie z podatnością do rozwoju samoistnego nadciśnienia tętniczego i/lub jego narządowych powikłań (65). W realizację tych badań włożono wiele wysiłku i poniesiono olbrzymie nakłady. Mimo to, dotychczasowe wyniki są dość skromne. Właściwie, z wyjątkiem angiotensynogenu, w jednoznaczny sposób nie określono roli pojedynczych genów i ich poszczególnych wariantów w determinowaniu wysokości ciśnienia tętniczego i w patogenezie nadciśnienia samoistnego. Przyczyn tego zjawiska należy upatrywać po części w trudnościach precyzyjnego zdefiniowania przedmiotu badań, a po części w niedoskonałości dotychczas stosowanej strategii badawczej („candidate gene approach”).

Podstawową wadą tej strategii jest duże ryzyko otrzymania wyników fałszywie dodatnich, głównie z powodu trudności we właściwym doborze grupy badanej i kontrolnej, które byłyby nie tylko wystarczająco liczebne i jednorodne etnicznie, ale przy tym także dobrze scharakteryzowane fenotypowo. Ponadto, prawdopodobieństwo wykrycia związku pomiędzy określonym allelem genu kandydata a chorobą, zależy od częstości tego allelu i stopnia jego powiązania z chorobą oraz od jednorodności badanej populacji. Stąd też spore nadzieje budzą badania tzw. trios, przy zastosowaniu metody TDT (Transmission Disequilibrium Test) (66). W skład „trios” wchodzi osoby dotknięte analizowaną chorobą (np. chorzy z nadciśnieniem samoistnym) oraz ich rodzice heterozygotyczni w zakresie badanego polimorfizmu. W teście tym określa się, czy jeden z alleli nie

jest przekazywany chorym częściej niż drugi (zgodnie z prawem Mendla przy braku powiązania z chorobą oba allele powinny być przekazywane potomstwu z równą częstością). Ponieważ metoda TDT nie daje wyników fałszywie dodatnich, stąd też Altshuler i wsp. (67) proponują, aby pozytywne wyniki badań opartych na klasycznej analizie związku („association study”), do czasu ich potwierdzenia metodą „trios”, traktować jedynie jako prawdopodobne.

Mimo iż samoistne nadciśnienie tętnicze jest bez wątpienia złożoną chorobą o etiologii wielogenowej, to dopiero w ostatnim czasie podjęto próby łącznej analizy kilku polimorfizmów w celu opisanie kombinacji alleli, których odziedziczenie warunkuje podatność do rozwoju nadciśnienia lub ujawnienia się jego fenotypów pośrednich. Williams i wsp. (68) ocenili zależność pomiędzy allelami 4 genów, w tym trzech kodujących składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACE, ATG i AT1R), tak w grupie osób z prawidłowym ciśnieniem jak i u chorych z nadciśnieniem. Mimo iż pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych alleli i genotypów, to wykonanie oceny powiązania pomiędzy loci (120 porównań) wykazało istnienie nieprzypadkowego sprzężenia części wariantów (16 z 120) z nadciśnieniem. Takie obserwacje po raz kolejny potwierdzają, że dopiero interakcje pomiędzy wieloma loci, a nie warianty pojedynczych genów, wyznaczają dziedziczne podłoże nadciśnienia pierwotnego. Halushka i wsp. (69) u osób reprezentujących różne grupy etniczne dokonali analizy 874 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms, polimorfizm pojedynczych nukleotydów) w 75 genach kandydatów nadciśnienia (analizą objęto fragment genomu o długości 28 milionów pz). I jakkolwiek autorzy nie odkryli układu polimorfizmów swoistego dla nadciśnienia, to ich praca stanowi modelowy przykład zastosowania bardzo wydajnych metod diagnostyki molekularnej, opartych na osiągnięciach technologii budowy tzw. mikromacierzy DNA. Zapewne już w niedalekiej przyszłości, dzięki technikom hybrydyzacji i ligacji produktów PCR oraz współczesnym możliwościom miniaturyzacji, na niewielkiej powierzchni mikromacierzy będzie można jednocześnie ocenić zmienność nawet kilkunastu tysięcy sekwencji nukleotydowych (70).

Aktualnie, spore nadzieje na wyjaśnienie roli czynników genetycznych czy to w patogenezie chorób wielogenowych, takich jak samoistne nadciśnienie tętnicze czy też w mechanizmach determinujących złożone cechy fenotypowe, jak np. odpowiedź terapeutyczna przy stosowaniu określonych leków, wiąże się ze strategią tzw. klonowania pozycyjnego („positional cloning”). W odróżnieniu od dotychczasowej metody, gdzie wyboru genów kandydatów dokonuje się głównie na podstawie przesłanek patofizjologicznych, w klonowaniu pozycyjnym nie stosuje się takiej wstępnej selekcji, ale przy zastosowaniu kilkustopniowej analizy sprzężeń („linkage analysis”) poprzez skanowanie całego genomu („genome-wide scanning”) identyfikuje się regiony zawierające loci potencjalnych genów kandydatów. Strategia ta odgrywa kluczową rolę w identyfikacji genów, których

mutacje stanowią przyczynę tzw. chorób jednogenowych (np. monogenowe formy nadciśnienia tętniczego). Jednakże dla choroby o złożonej wieloczynnikowej i wielogenowej etiologii, jaką jest samoistne nadciśnienie tętnicze, szansa identyfikacji regionów, gdzie zlokalizowane są geny, których produkty wywierają jedynie niewielki wpływ na wysokość ciśnienia – jest mała. Stąd też w takich przypadkach, jako wystarczające kryterium wykrycia nieprzypadkowego sprzężenia przyjmuje się wartość tzw. LOD (logarytm of odds ratio, logarytm dziesiętny ilorazu szans) między 2 a 3, co należy rozumieć jako, odpowiednio, stu- lub tysiąc-krotnie większą szansę wspólnej (nieprzypadkowej) segregacji alleli markera z badaną cechą fenotypową (chorobą). Takie zwiększenie czułości analizy kosztem jej swoistości powoduje, że geny obecne w zidentyfikowanych regionach mogą być uważane jedynie za prawdopodobnych, ale nie pewnych kandydatów nadciśnienia (tab. 3) (71, 72). Stąd też klonowanie pozycyjne nie zastępuje, lecz raczej uzupełnia klasyczny sposób analizy genów kandydatów, który umożliwia wykrywanie genów o rzeczywistym, choć niewielkim udziale w kształtowaniu predyspozycji do zachorowania.

Wydaje się, że dzięki postępowi metodycznemu i technologicznemu w analizie DNA w ciągu kilku lat dokona się weryfikacja rzeczywistej patofizjologicznej roli produktów poszczególnych wariantów genów kandydatów. Z drugiej strony warto jednak zaznaczyć, że najważniejszym celem oceny polimorfizmu DNA nie jest odpowiedź na pytanie, czy korelacja pomiędzy szczególnym układem alleli a ryzykiem choroby jest statystycznie znamienne, ale to, jakie jest praktyczne

Markery	Prawdopodobne geny kandydaci
D6S1009	PLN, ESR
D15S652	ANPEP
D5S1471	ADRA1B, DRD1A
D2S1788	NCX1, CALM2
D11S2019	AGTRL1, HUMPCP (PRCP)
D17S1303	PHA2B
D3S2387	ATP2B2
D16S3396	SLC12A3
D15S203	CHRM5, CHRM3-5, TFCOUP2
D11S9354	ROMK

Tab. 3 Wstępna identyfikacja regionów sprzężonych z nadciśnieniem tętniczym u ludzi.

PLN – phospholamban; ESR – estrogen receptor; ANPEP – aminopeptidase N; ADRA1B – α 1B-adrenergic receptor; DRD1A – dopamine receptor type 1A; NCX1 – sodium-calcium exchanger; CALM2 – calmodulin 2; AGTRL1 – angiotensin receptor-like 1; HUMPCP (PRCP) – human angiotensinase C (propylcarboxypeptidase); PHA2B – pseudohypoaldosteronism type II; ATP2B2 – ATPase Ca^{2+} – transporting plasma membrane; SLC12A3 – thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter; CHRM5, CHRM3-5 – cholinergic receptors; TFCOUP2 – apolipoprotein-regulatory protein; ROMK – (rat outer medulla kidney) potassium channel.

znaczenie tej korelacji. Jak dotąd bowiem, wykazanie klinicznej użyteczności takiej analizy było dość trudne. Jednak to właśnie SNPs wydają się być kluczem do zrozumienia patogenezy złożonych chorób cywilizacyjnych, w tym samoistnego nadciśnienia tętniczego. Wykrycie swoistego układu alleli genów kandydatów predysponującego do podwyższonych wartości ciśnienia lub, co omówiono poniżej, przewidywanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków hipotensyjnych, mogłoby stać się podstawą do opracowania testów diagnostycznych pozwalających na określenie indywidualnego ryzyka zachorowania lub wybór optymalnej metody leczenia.

Farmakogenetyka terapii hipotensyjnej

Farmakogenetyka („pharmacogenetics”) jest dyscypliną nauki, która zajmuje się poznawaniem dziedzicznie uwarunkowanych mechanizmów leżących u podstaw różnic w odpowiedzi organizmu na lek. W klasycznym ujęciu przedmiotem jej badań są wrodzone różnice w metabolizmie leków spowodowane polimorfizmem genów kodujących enzymy ich biotransformacji. Obecnie obszar zainteresowania farmakogenetyki obejmuje już praktycznie wszystkie genetyczne aspekty działania leków, w tym i polimorfizm genów kodujących białka stanowiące punkt ich uchwytu (receptory, enzymy, kanały jonowe itd.) lub ściśle z nimi powiązane składowe wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału (m.in. białka G, kinazy białkowe, fosfolipazy, cyklazy, fosfodiesterazy itd.). Polimorfizm w obrębie regionów kontrolujących ekspresję genów enzymów biotransformacji leków czy też w obrębie samych genów może mieć wpływ na aktywność tych enzymów, zmieniając odpowiednio nasilenie procesu transkrypcji, a w konsekwencji ilość cząsteczek białka lub strukturę aminokwasową enzymu. Polimorfizm genetyczny determinowany obecnością co najmniej dwóch alleli, różniących się niekiedy w swojej sekwencji jedynie pojedynczymi nukleotydami (SNP), warunkuje istnienie w populacji trzech możliwych genotypów: dwóch rodzajów homozygot (dwa allele typu dzikiego i dwa allele zmutowane) oraz heterozygot. Najczęściej jednak, na podstawie cech fenotypowych w populacji, wyróżnia się jedynie dwie grupy osób istotnie różniące się pod względem aktywności analizowanego enzymu. Są to osoby dobrze metabolizujące dany lek (EM – „extensive metabolizers”) oraz osoby o niskiej aktywności enzymu biotransformującego (PM – „poor metabolizers”). Przeważnie fenotyp EM stanowi czynnościowy wykładnik genotypu homozygotycznego typu dzikiego lub heterozygotycznego, a fenotyp PM ujawnia się najczęściej dopiero przy obecności obu zmutowanych alleli (73, 74).

Określanie fenotypu metabolizmu przy podejmowaniu decyzji o wyborze leku ma liczne ograniczenia i niedogodności. Po pierwsze, z reguły procedura ta-

ka wymaga podawania pacjentowi aktywnej substancji egzogennej, która sama może wywołać u tej osoby nieprzyjemne, a niekiedy niebezpieczne efekty uboczne. Po drugie, procedura taka wymaga odpowiednio wczesnego zastosowania odpowiedniej diety i zaprzestania już wdrożonej terapii, z uwagi na ryzyko otrzymania nieprawdziwych wyników oceny fenotypu związanych z działaniem niektórych składników pokarmu i przyjmowanych leków stanowiących substraty dla enzymów biotransformacji. Leki stosowane w terapii skojarzonej, a będące również substratami dla tego enzymu metabolizującego, często są jego kompetywnymi inhibitorami. Po trzecie, bezpośredni wpływ na reakcje biotransformacji leków wywiera sam proces chorobowy (np. niewydolność nerek czy wątroby). Wad powyższych całkowicie pozbawione są metody oparte na analizie sekwencji genów kodujących te enzymy.

Do tej pory zidentyfikowano polimorfizm kilku genów enzymów katalizujących metabolizm leków hipotensyjnych. Z klinicznego punktu widzenia najważniejszy z nich jest polimorfizm reakcji utleniania (m.in. N-hydroksylacji, S-, N- i O-dealkilacji, oksydatywnej dezaminacji lub hydroksylacji pierścieni aromatycznych i łańcuchów alifatycznych) związany z wątrobowymi izoenzymami cytochromu P450 (CYP). W ludzkim genomie obecnych jest co najmniej 55 genów różnych izoenzymów tego cytochromu. Wszystkie izoenzymy CYP są hemoproteinami i na podstawie homologii ich sekwencji przyporządkowuje się je do różnych rodzin opisywanych kolejnymi numerami: CYP1, CYP2 itd. Dotychczas u ludzi wyodrębniono co najmniej 20 rodzin cytochromu P450. Rodziny z kolei dzieli się na swoiste podrodziny, rozróżniając je kolejnymi literami alfabetu np. CYP1A, CYP2D. Dopisanie na końcu do nazwy podrodziny kolejnego numeru wskazuje określony gen, np. CYP2D6 (73, 74).

Aktualnie, na podstawie szczegółowej oceny przebiegu procesów biotransformacji wiadomo, że spośród poznanych izoenzymów CYP istotne znaczenie w reakcjach utleniania leków hipotensyjnych odgrywają: CYP2C9, CYP2D6 i enzymy podrodziny 3A.

Izoenzym CYP2C9 katalizuje przemiany wielu ważnych leków, w tym m.in. losartanu. Produktem tej reakcji dla losartanu jest jego czynny metabolit (E-3174), który w głównej mierze warunkuje hipotensyjny efekt leku. Gen CYP2C9 charakteryzuje się polimorfizmem spowodowanym mutacją Arg144Cys w eksonie 3 (allel CYP2C9*2) lub Ile359Leu w eksonie 7 (allel CYP2C9*3). Rzadką odmianą allelu*3 jest substytucja izoleucyny przez treoninę (Ile359Thr) (75). Ponadto w promotorze genu CYP2C9 zidentyfikowano 7 SNPs, które z racji częściowego sprzężenia mogą tworzyć jeden z sześciu swoistych wzorów, tj. haplotypów. Dwa z tych haplotypów (nr 2 i nr 5) warunkują niską wydajność transkrypcji genu CYP2C9 *in vitro*, a ponadto pierwszy z nich pozostaje w pełnym sprzężeniu z wariantem CYP2C9*3 (76). Częstość zmutowanych alleli w populacji europejskiej szacuje się dla wariantu *2 na 10,7–12,5%, a dla wariantu *3 na 7,4–8,5% (77,

78). W roku 2001 Yasar i wsp. (79) wykazali, że w warunkach *in vitro* oksydacja losartanu katalizowana przez enzym z frakcji mikrosomalnej wątroby, osób z przynajmniej jednym allelem CYP2C9*3 lub homozygot *2/*2, jest znacznie obniżona w porównaniu do homozygot typu dzikiego (dwa allele CYP2C9*1). Ci sami autorzy rok później stwierdzili, że również *in vivo* polimorfizm genu CYP2C9 odgrywa istotną rolę w kształtowaniu międzyosobniczych różnic w procesie oksydacji i aktywacji losartanu (80).

Zróznicowany fenotyp oksydacji sparteiny/debryzochiny uwarunkowany jest polimorfizmem genu CYP2D6. Substratami enzymu CYP2D6 są substancje podobne do debryzochiny, a spośród innych leków hipotensyjnych, enzym ten katalizuje przemiany guanoksanu i niektórych beta-adrenolityków (alprenolol, bufuralol, metoprolol, propranolol i timolol) (73, 74). Gen CYP2D6 znajduje się na chromosomie 22, w bezpośrednim sąsiedztwie swoich dwóch pseudogenów. Do tej pory zidentyfikowano ponad 75 wariantów allelicznych CYP2D6. Wywodzą się one z trzech głównych alleli, tj. CYP2D6*1A (allel typu dzikiego), CYP2D6*2 i CYP2D6*4A. Te trzy allele oraz allele *2B i *5 stanowią łącznie 87% spośród wszystkich opisanych wariantów. Pozostałe allele występują w populacji europejskiej z częstością 0,1–2,7%. Dziesięć alleli związanych jest z brakiem aktywnego enzymu, kolejne dwa allele kodują enzym o obniżonej aktywności. Wśród osób rasy kaukaskiej ok. 7% populacji stanowią osoby z fenotypem PM, które są nosicielami alleli warunkujących brak lub obniżenie aktywności enzymatycznej CYP2D6. W grupie tej dominuje (70%) allel CYP2D6*3 (transycja G1934A). U osób z fenotypem PM podawanie standardowych dawek beta-adrenolityków, będących substratami enzymu CYP2D6, prowadziło do nasilonego efektu blokady receptorów β -adrenergicznych. Z kolei zwiększenie liczby kopii genu CYP2D6 w następstwie jego amplifikacji (liczba dodatkowych kopii wynosi od 1 do 12), prowadzi do wzrostu aktywności enzymu. Osoby z takim typem mutacji (1–2% populacji), określane mianem „ultraszybkich metabolizatorów” („ultra rapid metabolizers”), wymagają podawania kilkanaście razy większych dawek leków w celu uzyskania właściwego efektu terapeutycznego. Określanie wszystkich alleli CYP2D6 jest żmudne, pracochłonne i drogie, ale okazało się, że analiza produktów tylko z pięciu PCR jest wystarczająca do identyfikacji większości osób z fenotypem PM lub „ultraszybkiego metabolizmu” (81, 82). Przykład wieloallelicznego polimorfizmu genu CYP2D6 wskazuje, że podział populacji na grupy o bardzo dobrym lub bardzo złym metabolizmie leku jest zbyt uproszczony, a zastosowanie analizy molekularnej umożliwia adekwatne przewidywanie rzeczywistego nasilenia procesów biotransformacji, w tym przypadku, odpowiednio fenotypów: wolnego, pośredniego (heterozygoty), szybkiego (homozygoty) i ultraszybkiego metabolizmu. Możliwość takiego precyzyjnego opisanie szybkości metabolizmu, a zwłaszcza identyfikacji „ultraszybkich metabolizatorów”, stanowi istotną zaletę metod określania genotypu CYP2D6. Wstępne obserwacje sugeru-

ją wartość kliniczną klasyfikacji opartej na identyfikacji genotypów, która może dostarczać lekarzom wiarygodnych danych przydatnych przy wyborze leku dla indywidualnego chorego. Warto także zauważyć, że enzym CYP2D6 jest odpowiedzialny za biotransformację wielu leków o wąskim współczynniku terapeutycznym, często stosowanych przewlekle, a także mogących wywołać poważne działania niepożądane. Uwagi te można odnieść w dużej mierze także do leków beta-adrenolitycznych (73, 74).

W wątrobie, ale także w nabłonku jelita cienkiego, najbardziej rozpowszechniona jest podrodzina CYP3A, złożona co najmniej z trzech enzymów: CYP3A4, CYP3A5 i CYP3A7. Choć położone w jednym *locus* na chromosomie 7 (7q21), geny te podlegają różnym mechanizmom regulacyjnym. Mimo iż enzym CYP3A7 katalizuje przemiany głównie w okresie życia płodowego, to u niektórych osób dorosłych także wykrywano obecność transkryptu tego genu. Osoby takie są nosicielami zmutowanego allelu CYP3A7*1C, uwarunkowanego substytucją guaniny na tyminę w pozycji -188 promotora genu. Rodzina CYP3A katalizuje biotransformację blisko połowy leków podlegających procesom oksydacji, w tym wielu antagonistów wapnia, zwłaszcza z grupy pochodnych dihydropirydyny. Duża rozpiętość zakresu łącznej aktywności izoenzymów rodziny CYP3A w populacji jest przyczyną olbrzymiego zróżnicowania w doustnej biodostępności i klirensie metabolicznym leków będących ich substratami. Takie zróżnicowanie aktywności CYP3A ma szczególne znaczenie w przypadku substratów o wąskim współczynniku terapeutycznym, jak np. leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus). Przy braku nietoksycznych substratów pozwalających na ocenę fenotypu całkowitej (wątrobowej i jelitowej) aktywności CYP3A, jedynie regularne monitorowanie stężenia tych leków w osoczu pozwala na określenie ryzyka toksyczności terapii (np. nefrotoksyczność) i przewidywanie jej skuteczności (np. przeżycie przeszczepu) (83).

Początkowo wskazywano, że przyczyną różnic w wątrobowej aktywności enzymów CYP3A jest polimorfizm A(-288)G promotora genu CYP3A4 (allel CYP3A4*1), zlokalizowany w motywie swoistym dla nifedypiny (NFSE, nifedipine-specific element). Jednakże brak związku pomiędzy obecnością allelu CYP3A4*1, a fenotypem określanym w teście oddechowym ze znakowaną erytromycyną lub poprzez ocenę klirensu nifedypiny, nie potwierdził tej hipotezy. W roku 2001 Kuehl i wsp. (83) odkryli, że podstawową przyczyną zróżnicowania łącznej aktywności enzymów rodziny CYP3A są uwarunkowane polimorfizmem genu różnice w ekspresji CYP3A5. Oprócz allelu typu dzikiego (CYP3A5*1) i dwóch alleli bez istotnego znaczenia funkcjonalnego (warianty *1B i *1C uwarunkowane tranzycjami, odpowiednio: G18A i C30T), autorzy ci zidentyfikowali allele CYP3A5*3 i *6, odpowiedzialne za alternatywne składanie mRNA i skrócenie białka powstającego w procesie translacji. W odróżnieniu od allelu typu dzikiego w allelu *3, w pozycji 22 893 zamiast adeniny obecna jest guanina

(A22893G). Nastęstwem tej tranzycji jest pojawienie się dodatkowego miejsca akceptorowego i donorowego, a przez to i dodatkowego eksonu 3B z części intronu 3. Z powodu obecności w eksonie 3B kodonu stop, produktem translacji tak alternatywnie złożonego transkryptu jest białko o długości 109 aminokwasów, całkowicie pozbawione aktywności enzymatycznej. W rzadkim allelu *6 przyczyną zmniejszenia aktywności enzymu CYP3A5 jest alternatywne składowanie i delecja eksonu 7 w następstwie tranzycji G30597A. Wysoką aktywność izoenzymu CYP3A5 wykrywa się u osób z przynajmniej jednym allelem typu dzikiego. Częstość występowania fenotypu wysokiej aktywności tego enzymu jest zależna od pochodzenia etnicznego i wynosi: 30% w populacji osób rasy kaukaskiej, 40% wśród Chińczyków i ponad 50% w grupie Afro-Amerykanów. Takie rozpowszechnienie najbardziej aktywnego wariantu CYP3A5 w nie-kaukaskich grupach etnicznych sugeruje wyższe prawdopodobieństwo podwyższonego klirensu metabolicznego i inaktywacji substratów tej podrodziny CYP, co mogłoby prowadzić do niskiej skuteczności terapeutycznej standardowych dawek leków (ale też i wskazywać na niewielkie ryzyko zależnych od dawki działań niepożądanych). Obserwacje Kuehla i wsp. (83) wskazują, że izoenzym 3A5 w znacznie większym stopniu, niż dotychczas przypuszczano, uczestniczy w biotransformacji substratów enzymów podrodziny CYP3A.

Przy omawianiu zależnego od enzymów CYP3A metabolizmu leków hipotensyjnych z grupy antagonistów wapnia nie sposób pominąć roli czynnika środowiskowego, jakim jest spożycie soku grejpfrutowego. Jak wykazali to Lown i wsp. (84), obserwowany przy spożywaniu tego soku wzrost biodostępności felodypiny i wielu innych antagonistów wapnia (werapamil, nifedypina) spowodowany jest zmniejszeniem ilości cząsteczek izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5 enterocytach jelita cienkiego, prawdopodobnie poprzez nasilenie ich degradacji lub zmniejszenie translacji mRNA.

Znacznie skromniej przedstawia się natomiast wiedza o dziedzicznych różnicach w farmakodynamice leków przeciwnadciśnieniowych (tab. 4). Przedstawione w tabeli 4 badania dotknięte są wszystkimi wadami analizy genów kandydatów, które szczegółowo omówiono w części poświęconej predyspozycji do nadciśnienia samoistnego. Stąd też w pełni uzasadnione wydaje się stwierdzenie, że jest jeszcze za wcześnie, aby w oparciu o polimorfizm pojedynczego genu proponować chorym określony rodzaj terapii hipotensyjnej. W racjonalnym wyborze skutecznego i bezpiecznego leku dla indywidualnego chorego bardziej przydatna okaże się prawdopodobnie analiza haplotypów SNPs. Roses (85) sugeruje, że o ile w II fazie badań klinicznych leku u każdego pacjenta niezbędne jest wykonanie analizy ok. 200 000 SNPs, to w III fazie tych badań dla określenia przewidywanego fenotypu skuteczności i bezpieczeństwa terapii wystarczy jednorazowa ocena tylko kilkuset miejsc polimorficznych. Takie analizy SNPs z zastosowaniem mikromacierzy DNA powinny stanowić naturalne uzupełnienie tradycyjnej

oceny opartej na klasycznych kryteriach klinicznych, takich jak: płeć, wiek, masa ciała oraz wydolność wątroby i nerek.

Aktualny stan farmakoterapii nadciśnienia tętniczego jest niezadowolający. Stąd też postęp w zakresie farmakogenetyki, umożliwiający podejmowanie przez lekarzy racjonalnych decyzji przy wyborze preparatu i jego dawki, może przyczynić się w istotny sposób do poprawy tego stanu, poprzez zmniejszenie częstości występowania niekorzystnych działań ubocznych leku, zwiększenie liczby pacjentów, u których monoterapia umożliwi osiągnięcie trwałej normalizacji wysokości ciśnienia, zmniejszenie liczby chorych wymagających stosowania terapii skojarzonej lub przynajmniej zmniejszenie liczby przyjmowanych leków hipotensyjnych oraz zmniejszenie u części chorych dawek leków. Suma tych wszystkich zmian powinna w końcowym efekcie doprowadzić do zwiększenia odsetka chorych akceptujących zaleconą terapię („compliance”), a przez to i do zwiększenia liczby osób skutecznie leczonych, obniżenia kosztów leczenia, a także, co wydaje się szczególnie ważne, poprawy w zakresie zapobiegania, spowolnienia postę-

Polimorfizm	Lek	Powiązanie	Piśmiennictwo
M235T ATG	IKA	+	(51)
	CA	-	(86)
	BB	-	(86)
I/D ACE	IKA	-	(86)
	CA	-	(86)
	BB	-	(86)
	ATRA	+	(87)
A1166C AT1R	IKA	-	(51)
C825T GNB3	DIUR-T	+	(88)
Fok I Gs α	BB	+	(89)
G1165C β_1 -ADR	BB	-	(90)
G614T α -ADD	DIUR-T	+	(91)
			(92)
T594M β ENaC	DIUR-A	+	(93)

Tab. 4 Polimorfizm genów kandydatów i efekt terapii hipotensyjnej.

IKA – inhibitory konwertazy angiotensyny I

CA – antagoniści wapnia; BB – beta blokery; ATRA – antagoniści receptora angiotensyny; DIUR-T – diuretyki (tiazdy); DIUR-A – diuretyki (amilorid).

pu, czy niekiedy nawet regresji narządowych powikłań nadciśnienia, stanowiących główną przyczynę śmierci osób dotkniętych tą chorobą.

Piśmiennictwo:

1. Mullis K.B. i wsp. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986, 51, 263. 2. Saiki R.K. i wsp. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 1985, 230, 1350. 3. Bateson W. The methods and scope of genetics. Cambridge University Press, 1908, 22-23. 4. Neumann H.P.H. Diagnostyka genetyczna chorób cechujących się rozwojem guza chromochłonnego. In: A. Ciechanowicz, A. Januszewicz, W. Januszewicz, W. Ruzylło, eds., *Genetyka chorób układu krążenia Medycyna Praktyczna*, Kraków 2002, 247-252
5. Yiu V.W.Y. i wsp. Low peripheral plasma renin activity as a critical marker in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 1997, 11: 343-346. 6. Pascoe L. i wsp. Genetic recombination as a cause of inherited disorders of aldosterone and cortisol biosynthesis and a contributor to genetic variation in blood pressure. *Steroids* 1995, 60: 22-27. 7. New M.I. i wsp. Nadciśnienie tętnicze wywołane zaburzeniami enzymatycznymi syntezy hormonów steroidowych. In: W. Januszewicz, M. Sznajderman, A. Januszewicz, eds., *Nadciśnienie hormonalne. Wydawnictwo Naukowe PWN*, Warszawa 1997, 205-247. 8. Liddle G.W. i wsp. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Am Assoc Phys* 1963, 76: 199-213. 9. Melander O. i wsp. Mutations and variants of the epithelial sodium channel gene in Liddle's syndrome and primary hypertension. *Hypertension* 1998, 31: 1118-1124
10. Shimkets R.A. i wsp. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the β subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 1994, 79: 407-414. 11. Hansson J.H. i wsp. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel γ subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. 12. Schild L. i wsp. Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome. *EMBO J* 1996, 15: 2381-2387. 13. Mune T. i wsp. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995, 10: 394-399. 14. Stewart P.M. i wsp. Hypertension in the syndrome of apparent mineralocorticoid excess due to mutation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *Lancet* 1996, 347: 88-91.
15. Geller D.S. i wsp. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000, 289: 119-123. 16. Sutherland D.J. i wsp. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966, 95: 1109-1119. 17. Litchfield W.R. i wsp. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998, 31: 445-450. 18. Wyckoff J.A. i wsp. Glucocorticoid-remediable aldosteronism and pregnancy. *Hypertension* 2000, 35: 668-672. 19. Luft F.C. Monogenic hypertension: Lessons from the genome. *Kidney Int* 2001, 60: 381-390
20. Lifton R.P. i wsp. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992, 355: 262-265. 21. Stowasser M. i wsp. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. *J Hypertens* 2000, 18: 1165-1176. 22. Torpy D.J. i wsp. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 3214-3218. 23. Torpy D.J. i wsp. Linkage analysis of familial hyperaldosteronism type II - absence to linkage to the gene encoding the angiotensin II receptor type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 1046. 24. Lafferty A.R. i wsp. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 2000, 37: 831-835.
25. Gordon R.D. i wsp. Hypertension and severe hyperkalemia associated with suppression of renin and aldosterone and completely reversed by dietary sodium restriction. *Australas Ann Med* 1970, 19: 287-294. 26. Mansfield T.A. i wsp. Multilocus linkage of familial hyperkalemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nat Genet* 1997, 16: 202-205. 27. Disse-Nicodeme S. i wsp. A new locus on chromosome 12p13.3 for pseudohypoaldosteronism type II, an autosomal dominant form of hypertension. *Am J Hum Genet* 2000, 67: 302-310. 28. Wilson F.H. i wsp. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001, 293: 1107-1112. 29. Naraghi R. i wsp. Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke* 1997, 28: 1749-1754.

30. Naraghi R. i wsp. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet* 1994, 344: 1466-1470. 31. Frank K. i wsp. Long-term results after microvascular decompression in essential hypertension. *Stroke* 2001, 32: 2950-2955. 32. Gates L.J. i wsp. Variation of phenotype in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Med Genet* 1996, 33: 25-28. 33. Pratt J.H. Low-renin hypertension: more common than we think? *Cardiol Rev* 2000, 8: 202-206. 34. Mulatero P. i wsp. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83: 2573-2575.
35. Fardella C.E. i wsp. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1863-1867. 36. Gates L.J. i wsp. Is random screening of value in detecting glucocorticoid-remediable aldosteronism within a hypertensive population? *J Hum Hypertens* 2001, 15: 173-176. 37. MacKenzie C.A. i wsp. Screening for the GRA mutation in Jamaica. *J Hum Hypertens* 2000, 14: 157-158. 38. Harrap S.B. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994, 344: 169-171. 39. Sharma A.M. Salt sensitivity as a phenotype for genetic studies of human hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 927-929.
40. Jeunemaitre X. i wsp. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet* 1997, 60: 1448-1460. 41. Hunt S.C. i wsp. Angiotensinogen genotype, sodium restriction, weight loss and prevention of hypertension. *Trials of Hypertension Prevention, Phase II*. *Hypertension* 1998, 32: 393-401. 42. Inoue I. i wsp. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription *in vitro*. *J Clin Invest* 1997, 99: 1786-1797. 43. Kunz R. i wsp. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites. A systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997, 30: 1331-1337. 44. Rigat B. i wsp. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting-enzyme (ACE) gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990, 86: 1343-1346.
45. Hunley T.E. i wsp. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996, 49: 571-577. 46. Danser J.A.H. i wsp. Angiotensin converting enzyme in human heart: effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995, 92: 1387-1388. 47. Costerousse O. i wsp. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993, 290: 33-40. 48. Zhu X. i wsp. Localization of a small genomic region associated with elevated ACE. *Am J Hum Genet* 2000, 67: 1144-1153. 49. Schmidt S. i wsp. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring study. *J Hypertens* 1993, 11: 345-348.
50. Harrap S.B. i wsp. The angiotensin I converting enzyme gene and predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993, 21: 455-460. 51. Hingorani A.D. i wsp. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1995, 13: 1602-1609. 52. Zee R.Y.L. i wsp. Association of a polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene with essential hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1991, 184: 9-15. 53. O' Donnell C.J. i wsp. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998, 97: 1766-1772. 54. Butler R. i wsp. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci* 1997, 93: 391-400.
55. Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997, 75: 867-875. 56. Iwai N. i wsp. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994, 90: 2622-2628. 57. White P.C. i wsp. Haplotype analysis of CYP11B2. *Endocrine Research* 1995, 21: 437-442. 58. Clyne C.D. i wsp. Angiotensin II and potassium regulate human CYP11B2 transcription through common cis-elements. *Mol Endocrinol* 1997, 11: 638-649. 59. Komiya I. i wsp. Lys¹⁷²Arg and -344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension. *Hypertension* 2000, 35: 699-703.
60. Brand E. i wsp. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism in Caucasians from Berlin Salt-Sensitivity Trial (BeSST). *J Hypertens* 1999, 17: 1563-1567. 61. Fardella C.E. i wsp. Genetic variation in P450c11A5 in Chilean patients with low renin hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 4347-4351. 62. Tamaki S. i wsp. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension* 1999, 33 [part II]: 266-270. 63. Davies E. i wsp. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone gene CYP11B2. *Hypertension* 1999, 33: 703-707. 64. Brand E. i wsp. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension* 1998, 32: 198-204.
65. Ciechanowicz A. Molekularne podłoże nadciśnienia tętniczego – przegląd genów kandydatów. In: A.Ciechanowicz, A.Januszewicz, W.Januszewicz, W.Rużyłło, eds., *Genetyka chorób układu krążenia* Medycyna Praktyczna, Kraków 2002, 191-198. 66. Ewens W.J. i wsp. The transmission/disequilibrium test: history, subdivi-

sion, and admixture. *Am J Hum Genet* 1995, 57: 455-464. **67.** Altshuler D. i wsp. Genetic polymorphisms and disease. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1626. **68.** Williams S.M. i wsp. Combinations of variations in multiple genes are associated with hypertension. *Hypertension* 2000, 36: 2-6. **69.** Halushka M.K. i wsp. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood pressure homeostasis. *Nat Genet* 1999, 22: 239-247.

70. Witowski W.E. Microarray-based detection of select cardiovascular disease markers, *BioTechniques* 2000, 29: 936-944. **71.** Boerwinkle E. i wsp. Peeking under the peaks. Following up genome-wide linkage analyses. *Circulation* 2000, 102: 1877-1878. **72.** Timberlake D.S. i wsp. Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001, 10: 71-79. **73.** Turner S.T. i wsp. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001, 19: 1-11. **74.** Gawrońska-Szklarz B. Polimorfizm genów enzymów biorących udział w metabolizmie leków. *Probl Ter Monit* 2000, 11:, 14-26.

75. Ieiri I. i wsp. Catalytic activity of three variants (Ile, Leu, and Thr) at amino acid residue 359 in human CYP2C9 gene and simultaneous detection using single-strand conformation polymorphisms analysis. *Ther Drug Monit* 2000, 22: 237-244. **76.** Shintani M. i wsp. Genetic polymorphisms and functional characterization of the 5'-flanking region of the human CYP2C9 gene: *In vitro* and *in vivo* studies. *Clin Pharmacol Ther* 2001, 70: 175-182. **77.** Yasar U. i wsp. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, 254: 628-631. **78.** Stubbins M.J. i wsp. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996, 6: 429-439. **79.** Yasar U. i wsp. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metab Disp* 2001, 29: 1051-1056.

80. Yasar U. i wsp. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in the relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 71: 89-98. **81.** Sachse C. i wsp. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997, 60: 284-295. **82.** Marez D. i wsp. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997, 7: 193-202. **83.** Kuehl P. i wsp. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001, 27: 383-391. **84.** Lown K.S. i wsp. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest* 1997, 99: 2545-2553.

85. Roses A.D. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000, 405: 857-865. **86.** Dudley C. i wsp. Prediction of patient responses to antihypertensive drugs using genetic polymorphisms: investigation of renin-angiotensin system genes. *J Hypertens* 1996, 14: 259-262. **87.** Kurland L. i wsp. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001, 19: 1783-1787. **88.** Turner S.T. i wsp. C825T polymorphism of the G protein β -subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001, 37: 739-743. **89.** Jia H. i wsp. Association of the $G_{s\alpha}$ with essential hypertension and response to β -blockade. *Hypertension* 1999, 34: 8-14.

90. O'Shaughnessy K.M. i wsp. The gain-of-function G389R variant of the β 1-adrenoceptor does not influence blood pressure or heart rate response to β -blockade in hypertensive subjects. *Clin Science* 2000, 99: 233-238. **91.** Cusi D. i wsp. Polymorphisms of α -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997, 349: 1353-1357. **92.** Glorioso N. i wsp. The role of α -adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999, 34: 649-654. **93.** Baker E.H. i wsp. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension* 2002, 40: 13-17.

Niedokrwienny udar mózgu. Jak zapobiegać i leczyć

Anna Członkowska

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

II Klinika Neurologiczna

Terminem udar mózgu określa się stan, w którym wystąpiły nagle ogniskowe objawy neurologiczne, w wyniku zaburzeń krążenia mózgowego (niedokrwienie, krwotok). Podstawowe objawy kliniczne udaru podane są w tabeli 1. Niekiedy objawy kliniczne udaru mogą wystąpić na innym tle, np. w przebiegu migreny, guza mózgu, napadu padaczkowego czy krwaka podtwardówkowego. Dlatego każdy chory z objawami udaru mózgu musi być bardzo dokładnie zdiagnozowany.

Udar mózgu jest drugą, po chorobie niedokrwiennej serca, przyczyną zgonów oraz jedną z najważniejszych przyczyn niesprawności w populacji osób dorosłych. W ciągu ostatnich 30–40 lat w krajach uprzemysłowionych nastąpił bardzo wyraźny spadek zapadalności i umieralności z powodu udaru mózgu. Stało to się możliwe dzięki wprowadzeniu szeroko rozumianej profilaktyki chorób naczyniowych, jak również dzięki zmianie podejścia do leczenia udaru. Czynniki ryzyka udaru (tab. 2) są w zasadzie zbliżone do czynników ryzyka choroby niedokrwien-

A. nagłe uczucie osłabienia w obrębie mięśni twarzy, rąk, nóg, szczególnie po jednej stronie ciała <ul style="list-style-type: none"> – dotyczące całej połowy ciała (hemipareza) – dotyczące tylko kończyny górnej lub dolnej (monopareza)
B. nagłe splątanie, problemy w mówieniu lub rozumieniu mowy <ul style="list-style-type: none"> – dotyczące ekspresji lub rozumienia mowy (afazja) – dotyczące artykulacji (dyszartria)
C. nagłe zaburzenia widzenia <ul style="list-style-type: none"> – utrata widzenia w jednym oku – utrata widzenia jednej strony – podwójne widzenie
D. nagłe trudności w chodzeniu, zawroty głowy, zaburzenia równowagi i koordynacji <ul style="list-style-type: none"> – utrata zdolności utrzymania równowagi w trakcie stania lub chodzenia (ataksja tułowia) – zaburzenia koordynacji ruchów kończyn górnych i/lub dolnych (ataksja kończyn)
E. Inne: <ul style="list-style-type: none"> – nagły, ostry ból głowy pojawiający się bez innej przyczyny – nagła utrata świadomości

Tab. 1 Objawy sugerujące wystąpienie udaru mózgu.
Objawy te mogą występować w różnym nasileniu i jednocześnie.

nej serca. Zasadnicza różnica polega na tym, że chorzy z udarem mózgu są przeciętnie 10–15 lat starsi od chorych z zawałem serca, i to, że w przypadkach udarów mózgu nadciśnienie jest głównym czynnikiem ryzyka, a zaburzenia lipidowe odgrywają znacznie mniejszą rolę.

Klasyfikacja udarów

Ze względu na długość utrzymywania się objawów można wyróżnić:

1. Przemijające napady niedokrwienne (TIA – transient ischemic attack) – ogniskowe objawy neurologiczne utrzymują się krócej niż 24 godziny.
2. Odwracalne udary niedokrwienne – objawy neurologiczne wycofują się w ciągu 3 tygodni.
3. Udar dokonany – objawy utrzymują się dłużej niż 3 tygodnie.

Ze względu na patomorfologię udaru wyróżnia się:

1. Udar niedokrwienny.
2. Krwotok śródmózgowy.

A. Czynniki nie podlegające modyfikacji

1. Płeć
2. Wiek
3. Rasa
4. Występowanie choroby w rodzinie; czynniki genetyczne

B. Czynniki podlegające modyfikacji

1. Pewne
 - a. Nadciśnienie tętnicze
 - b. Cukrzyca
 - c. Palenie papierosów
 - d. Migotanie przedsionków
 - e. Hipercholesterolemia
 - f. Nadużywanie alkoholu
 - g. Zaburzenia krzepnięcia
 - h. Przemijające ataki niedokrwienne
 - i. Przebyty udar
2. Prawdopodobne
 - a. Brak aktywności fizycznej
 - b. Otyłość
 - c. Dieta
 - d. Hormonalna terapia zastępcza
 - e. Doustne środki antykoncepcyjne
 - f. Infekcje

Tab. 2 Czynniki ryzyka udaru mózgu.

3. Krwotok podpajęczynówkowy.
4. Krwotok śródczaszkowy w wyniku malformacji naczyniowej.
5. Udar żylny.

Udary niedokrwienne stanowią około 80% wszystkich udarów, krwotoczne 15%, a krwotoki podpajęczynówkowe 5%.

Niedokrwienny udar mózgu w około 20% wywołany jest zmianami miażdżycowymi w dużych i średnich tętnicach zewnątrz- lub wewnątrzczaszkowych doprowadzających krew do mózgu, w 25% zmianami zwyrodnieniowymi w małych tętnicach przeszywających wewnątrzmoźgowych, w 25–30% z atorem pochodzenia sercowego (najczęściej w przebiegu migotania przedsionków. W pozostałych przypadkach przyczyna jest niejasna lub udar wywołany jest rzadkimi czynnikami, takimi jak: infekcje, choroby tkanki łącznej, środki odurzające, w przebiegu genetycznie uwarunkowanych zaburzeń krzepnięcia czy metabolicznych, urazem, skurczem w przebiegu migreny i in.

Krwotok mózgowy najczęściej wywołany jest pęknięciem naczynia w wyniku zmian powstających w przebiegu nadciśnienia tętniczego, a u osób starszych często na tle angiopatii amyloidowej. Przyczyną krwotoku podpajęczynówkowego są najczęściej tętniaki workowate (wrodzone), wrzecionowate (na tle miażdżycy) lub mykotyczne.

Podstawowe metody pracowniane stosowane w diagnostyce udaru mózgu

Tomografia komputerowa (CT) pozwala na różnicowanie pomiędzy udarem krwotocznym i niedokrwiennym. Krwotok jest najczęściej widoczny natychmiast po wystąpieniu objawów, chociaż jego obszar może się powiększyć w ciągu pierwszych godzin. Udar niedokrwienny może być widoczny już w pierwszych 2 godzinach, ale nieraz ognisko, zwłaszcza małe, może nie uwidaczniać się nawet do 36 godzin. W niektórych przypadkach krwotoku podpajęczynówkowego krew może być niewidoczna (małe krwawienie lub po upływie 24 godzin). CT pozwala również na różnicowanie pomiędzy udarem mózgu a innymi stanami, które dają objawy zbliżone do udaru mózgu, np. guz mózgu, krwiak podtwardówkowy.

Obrazowanie przy użyciu rezonansu magnetycznego (MR) jest czulsze niż badanie CT, ale ze względu na duże koszty jest rzadziej stosowane. Przy rutynowym badaniu MR trudno jest różnicować pomiędzy udarem krwotocznym czy niedokrwiennym. Specjalne programy MR z określeniem obszaru obrzęku cytotoksycznego (DWI – dyfuzyjny) czy obszaru zaburzenia krążenia (PWI – perfuzyjny) pozwalają na bardziej szczegółowe i wcześniejsze określenie obszaru uszkodzenia i zaburzeń krążenia. Badania te w codziennej praktyce nie są potrzebne, mają na-

tomiast duże znaczenie, jeśli pacjenci kwalifikowani są do leczenia trombolitycznego (patrz dalej).

Płyn mózgowo-rdzeniowy: badanie wykonuje się, gdy istnieje podejrzenie, że udar wystąpił w przebiegu zapalenia wsierdza, zapalenia opon lub krwotoku podpajęczynówkowego zawsze po badaniu CT.

Ultrasonografia metodą Dopplera pozwala na stwierdzenie zwężenia lub zamknięcia tętnicy szyjnej lub kręgosłupowej. Badanie to powinno być wykonane u każdego pacjenta z udarem niedokrwiennym, a w przypadku podejrzenia zmiany, która potencjalnie kwalifikuje się do operacji należy również wykonać badanie w prezentacji B (duplex). Badaniem ultrasonograficznym nie można tak dokładnie określić stopnia zwężenia naczynia jak badaniem angiograficznym. Coraz więcej jednak ośrodków podejmuje decyzję o zabiegu, opierając się na badaniu przepływu i ultrasonograficznej wizualizacji tętnicy. Przechyłkowe badanie dopplerowskie jest przydatne w diagnostyce zwężenia tętnicy szyjnej w odcinku wewnątrzczaszkowym, początkowego odcinka tętnicy środkowej mózgu i tętnicy podstawnej, jak również w monitorowaniu skurczu naczyniowego w przypadkach krwotoku podpajęczynówkowego.

Angiografia tętnic mózgowych pozwala na wykrycie tętniaków i innych malformacji naczyniowych. Angiografia jest wskazana do dokładniejszego określenia stopnia zwężenia i zwężenia obocznego w odcinku pozaczaszkowym tętnic szyjnych u chorych z TIA lub udarem, u których rozważa się na podstawie badania USG przeprowadzenie leczenia operacyjnego. Arteriografia jest również polecana w celu diagnostyki niektórych patologii naczyniowych, takich jak zapalenie naczyń, dysplazja mięśniowo-włóknista, rozwarstwienia tętnicy kręgosłupowej czy szyjnej.

Angiografia rezonansu magnetycznego uwidacznia również zwężenie dużych tętnic mózgowych, obecność tętniaków czy innych malformacji naczyniowych, ale jej dokładność jest niższa niż tradycyjnej angiografii.

Jeżeli etiologia udaru nie jest jasna, u wszystkich osób przed 50 r.ż. powinno być wykonane badanie ECHO serca (przezskłatkowe lub przezprzetykowe), a u osób starszych – jeżeli istnieje podejrzenie choroby serca. Również gdy nie ma ustalonej przyczyny udaru, wskazane jest monitorowanie (24-godzinne) czynności serca w celu wykrycia zaburzeń rytmu.

Leczenie w okresie ostrym udaru

Oddziały udarowe

Udar powinien być traktowany jako stan bezpośredniego zagrożenia życia. Pacjent z objawami udaru mózgu powinien być natychmiast przyjęty do oddziału udarowego, gdzie znajduje się odpowiednio wyszkolony personel. Rokowanie

co do przeżycia i niesprawności po udarze u chorych leczonych w oddziałach udarowych jest znacznie lepsze niż u leczonych w oddziałach ogólnych neurologicznych czy internistycznych. Jest to wynikiem nie tyle stosowania specyficznych leków (poprawiających krążenie czy neuroprotektoryjnych), ale sprawniejszej organizacji, pozwalającej na szybką diagnozę i natychmiastowe reagowanie na powikłania (tab. 3 i 4).

W pierwszych dniach choroby zgon następuje zazwyczaj w wyniku pogorszenia neurologicznego (narastanie obszaru niedokrwienia, nawrót udaru, obrzęk mózgu). Pojawienie się zaburzeń świadomości jest markerem rozległości udaru i złym znakiem prognostycznym. Nie zawsze jednak narastanie zaburzeń świadomości jest wynikiem tylko ogniskowych zaburzeń krążenia mózgowego. Wiele powikłań

Szybkie rozpoznanie Mniejsza liczba powikłań ogólnomedycznych Mniej nasilona niesprawność poudarowa Niższa śmiertelność szpitalna po 6 i 12 miesiącach Krótszy pobyt w szpitalu Niższe koszty leczenia Częstsze stosowanie wtórnej profilaktyki

Tab. 3 Korzyści wynikające z leczenia w oddziale udarowym.

Powikłania	Leczenie
Mózgowe	
padaczka	przeciwpadaczkowe
bóle wzgórzowe	karbamazepina
ruchy mimowolne	trihexyfenidyl
Ogólne	
zaburzenia połykania	ostrożne karmienie, sonda
zapalenie płuc	terapia oddechowa, antybiotyki
odleżyny	przewracanie, postępowanie miejscowe
zaparcia	dieta, środki przeczyszczające
zakrzepy i zatory	leki przeciwzakrzepowe
niemiarowość serca	leki antyarytmiczne
niedotlenienie	podawanie tlenu
hiperglikemia	dieta, środki doustne, insulina
nadciśnienie	gdy wyższe niż 220/130 mm Hg
Miejscowe	
bóle stawów	fizykoterapia
przykurcze	baklofen, diazepam
upadki	w zależności od typu urazu/złamania

Tab. 4 Powikłania udaru i ich leczenie.

ogólnomedycznych, które można leczyć, może być ich przyczyną. Dlatego konieczna jest dokładna diagnostyka (kliniczna i radiologiczna) zanim uzna się, że przyczyną pogorszenia są zaburzenia neurologiczne. Podstawowe elementy postępowania w przypadkach udaru niedokrwienego i krwotocznego podane są w tabeli 5.

Monitorowanie ciśnienia krwi

Zwyzki ciśnienia krwi występują bardzo często u chorych we wczesnej fazie udaru, jednak często ciśnienie obniża się spontanicznie po kilku dniach. Ciśnienie krwi powinno być monitorowane u wszystkich pacjentów. Nie należy automatycz-

I. Szybkie powiadomienie o zdarzeniu służb ratowniczych
II. Natychmiastowy transport chorego do szpitala z oddziałem lub zespołem udarowym
III. Monitorowanie i podtrzymywanie podstawowych czynności życiowych <ol style="list-style-type: none"> 1. Badania laboratoryjne przy przyjęciu: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie glukozy we krwi b) morfologia c) elektrolity d) enzymy sercowe e) podstawowe testy koagulacyjne f) gazometria 2. Leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) płyny (bez glukozy, 1,5-2 l/dobę) b) insulina (glukoza >220 mg/dl) c) kontrola ciśnienia – nie obniżać d) leczenie kardiologiczne według wskazań e) tlen f) obniżenie temperatury ciała g) leczenie infekcji h) zapobieganie odleżynom i powikłaniom zatorowym
IV. Diagnoza – typ udaru i jego etiologia <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie TK (i ewentualnie MRI) 2. Badanie przepływu krwi w tętnicach szyjnych za pomocą USG metodą Dopplera
V. Zapobieganie powikłaniom i pogorszeniu
VI. Rehabilitacja
VII. Wdrażanie wtórnej profilaktyki <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana stylu życia 2. Leczenie nadciśnienia tętniczego 3. Leczenie powikłań zakrzepowo-zatorowych 4. Statyny 5. Endakterektomia

Tab. 5 Najważniejsze elementy postępowania w udarze mózgu.

nie, przy przyjęciu wprowadzać leków, które pacjent przyjmował przed chorobą, a dopiero po 12–24 godz. dokładnego monitorowania i dawkę leku modyfikować w zależności od wartości ciśnienia.

Podwyższone ciśnienie krwi nie powinno być obniżane w pierwszych dniach choroby, gdyż spadek ciśnienia powoduje spadek perfuzji mózgowej i może prowadzić do rozszerzenia ogniska i do pogorszenia stanu neurologicznego. Pacjenci z udarem często wykazują nadreaktywność na leki hipotensyjne.

Leczenie hipotensyjne nie powinno być wprowadzone jeśli:

- ciśnienie krwi nie jest wyższe niż 220/120 mmHg w udarze niedokrwiennym,
- ciśnienie krwi nie jest wyższe niż 185/105 mmHg w udarze krwotocznym,
- zwykle ciśnienia nie towarzyszy zawał mięśnia serca, rozwarstwienie aorty lub niewydolność lewokomorowa.

Zaleca się, że w razie konieczności obniżenia ciśnienia stosować leki, które mają mały wpływ na przepływ mózgowy, a efekt ich jest łatwo odwracalny w razie nadmiernego spadku (tab. 6).

Nie zaleca się stosowania leków podjęzykowo.

Wczesny udar bez trombolizy	SBP <220, DBP <120 SBP>220, DBP121>140 DBP>140	Nie leczyć Labetalol* <i>i.v.</i> 10-20mg w ciągu 1-2 min co 10-20 min. Dawka maks. 150 mg albo Labetalol <i>i.v.</i> w bolusie a potem infuzja 2-8 mg/min. Nitroprusydek sodu 0,5 µg/kg/min.
Jeśli stosowana jest tromboliza**	Przed włączeniem trombolizy SBP>185 albo DBP>110 W czasie lub wkrótce po trombolizie DBP>140 SBP>230 albo DBP 121-140 SBP 180-230 albo DBP 105-120	Labetalol <i>i.v.</i> 10-20 mg w ciągu 1-2 min Nitroprusydek sodu 0,5 µg/kg/min Labetalol <i>j.w.</i> Nitroprusydek <i>j.w.</i> , jeśli nie ma reakcji na labetalol Labetalol <i>j.w.</i>

Tab. 6 Leczenie podwyższonego ciśnienia krwi w ostrym okresie udaru.

* unikać stosowania u chorych z astmą, niewydolnością krążenia czy bradykardią,

** ciśnienie krwi musi być monitorowane co 15 min przez pierwsze 2 godziny, potem co 30 min przez 6 godz, a następnie co 1 godz. przez 16 godzin.

Obrzęk mózgu

Obrzęk wokół ogniska udarowego badaniem histopatologicznym stwierdza się u niemal wszystkich chorych z udarem. Badaniem CT obrzęk stwierdza się u około 40% chorych. Nasilenie obrzęku zależy od rozmiaru ogniska niedokrwiennego czy krwotocznego i od towarzyszących zaburzeń metabolicznych. W 10–20% przypadków obrzęk jest przyczyną pogorszenia klinicznego. Następstwa kliniczne obrzęku zależą nie tylko od jego rozmiaru, ale też od umiejscowienia i od szybkości narastania.

W przypadkach narastania zaburzeń świadomości, stwierdzenia w CT „objawu masy” lub wgłobienia (półkuli pod sierp, migdałków mózdzku do otworu wielkiego) niektórzy zalecają stosowanie mannitolu lub glicerolu. Polecane jest jednoczesne podawanie środków odwadniających (np. furosemid), aby zapobiec hiperwolemii. Nie stosuje się kortykosteroidów, które nie wpływają na obrzęk cytotoksyczny. Wartość leczenia przeciwobrzękowego jest ciągle niepewna. Leki te są stosowane w najcięższych przypadkach, ale nie powinny być podawane rutynowo.

Płyny hiposmolarne, niedotlenienie, hipertermia, hiperglikemia, leki rozszerzające naczynia – mogą nasilać obrzęk. Korzystnie wpływa uniesienie głowy i tułowia do kąta 20–30 stopni.

Hemikroniektomia stosowana jest w niektórych ośrodkach w przypadkach gwałtownie narastającego obrzęku mózgu w wyniku niedrożności tętnicy środkowej mózgu (złośliwy zespół tętnicy środkowej mózgu, najczęściej w przebiegu zatoru). Zabieg ten chroni przed wgłobieniem pod sierp mózgu. Na razie leczenie to stosuje się tylko eksperymentalnie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Natomiast w udarach mózdzkowych, przy narastającym wodogłowie stosuje się odbarczenie poprzez założenie zastawki dokomorowej. Wskazania do zabiegu muszą być ustalone indywidualnie u chorych ze starannie monitorowanym stanem klinicznym (pojawienie się zaburzeń świadomości i narastanie wodogłowie jest wskazaniem do zabiegu).

Leki poprawiające krążenie mózgowe

Kwas acetylosalicylowy (aspiryna)

Skuteczność stosowania aspiryny we wczesnej fazie udaru była oceniana w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych z włączeniem około 40 000 chorych. Wykazano, że lek podany w ciągu 48 godzin w dawce 160–300 mg i kontynuowany przynajmniej do wypisu chorego ze szpitala (u większości przez 6 miesięcy), zmniejsza o 9 na 1000 leczonych liczbę wczesnych zgonów i wczesnych nawrotów udaru, a w okresie 6 miesięcy obserwacji o 13 na 1000 leczonych liczbę zgo-

nów i liczbę osób z niesprawnością (wymagających opieki) na 1000 leczonych. W okresie ostrym ryzyko powikłań krwotocznych wynosi 4 na 1000 leczonych, co jednak nie umniejsza korzystnego wpływu leczenia. Zaleca się, aby w ciągu pierwszych 48 godzin od wystąpienia udaru niedokrwiennego (niezależnie od etiologii) wszystkim chorym podawać aspirynę w dawce nasycającej (150–300 mg), a następnie po kilkunastu dniach kontynuować leczenie dawką podtrzymującą (75–150 mg) lub rozpocząć leczenie antykoagulantami doustnymi, jeżeli są takie wskazania.

Tromboliza

Ponieważ udar niedokrwienny mózgu najczęściej występuje w wyniku nagłego zamknięcia naczynia (zator tętniczo-tętniczy, zator pochodzący z serca, zakrzep), szybkie udrożnienie naczynia może uchronić niedokrwione tkanki przed rozwinięciem się nieodwracalnych zmian (martwicy). W latach 80., dzięki powszechnemu wprowadzeniu do diagnostyki udaru mózgu badania CT (pozwalającego na zróżnicowanie we wczesnym okresie pomiędzy udarem niedokrwiennym a krwotocznym), rozpoczęto próby kliniczne z lekami trombolitycznymi.

Trzy duże badania przeprowadzone na terenie Europy i Australii z zastosowaniem streptokinazy w okresie nie późniejszym niż 4,5–6 godzin od wystąpienia objawów (okno terapeutyczne) zostały przerwane z powodu wystąpienia zwiększonej liczby objawowych ukrwotoczeń ogniska niedokrwiennego i zwiększonej liczby zgonów.

Przeprowadzono cztery badania trzeciej fazy z zastosowaniem dożylnie padawanego rt-PA: NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke), ECASS-1 (European Cooperative Acute Stroke Study), ECASS-2 i ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke). W badaniach tych stosowano różne dawki leku, jak również różne było okno terapeutyczne.

Jako pierwsze ogłoszono wyniki badania NINDS, przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Lek podany był przed upływem 3 godzin od wystąpienia choroby, w dawce 0,9 mg/kg (maksymalna dawka 90 mg) w ciągu 1 godziny dożylnie; pierwsze 10% leku podawano w szybkim wstrzyknięciu. Leczenie zwiększało liczbę mózgowych powikłań krwotocznych dziesięciokrotnie (6,4% vs. 0,6), ale nie wpływało to na śmiertelność całkowitą. Preparat zwiększa szansę na całkowite cofnięcie się deficytu neurologicznego o 12% (należy leczyć 8 chorych, aby u 1 uzyskać pełne wyleczenie). Preparat (Alteplase) jest od 1996 roku zarejestrowany do leczenia udaru niedokrwiennego w USA i Kanadzie. Jednakże ze względu na bardzo liczne przeciwwskazania do stosowania leku (tab. 7) i wąskie okno terapeutyczne, nawet w doświadczonych ośrodkach w USA odsetek chorych leczonych nie przekracza 5%.

Pierwsze badanie europejskie z zastosowaniem rt-PA (ECASS-1), w którym okno terapeutyczne wynosiło 6 godzin, a lek podawany był w dawce 1,1 mg/kg, nie potwierdziło pozytywnego wyniku uzyskanego w badaniu amerykańskim. W badaniu tym wykazano, że stwierdzenie przed podaniem leku wyraźnego ogniska niedokrwiennego w badaniu CT zwiększa ryzyko ukrwotoczenia. Jeżeli z analizy wykluczono chorych z dużym ogniskiem, uzyskano efekt podobny jak w badaniu amerykańskim. W drugim badaniu europejskim (ECASS-2), z dawką leku 0,9 mg/kg, do którego nie włączano chorych z widocznym ogniskiem niedokrwiennym, okno terapeutyczne wynosiło 6 godzin, nie potwierdzono też w pełni korzystnego efektu leczenia trombolitycznego. Podobnie negatywny wynik uzyskano w badaniu amerykańskim ATLANTIS, w którym lek podawano w okresie 3–5 godzin od wystąpienia udaru. Badanie to wyraźnie pokazało brak efektu klinicznego, jeżeli rt-PA podawany jest po upływie trzech godzin.

Ze względu na niezadowalający efekt kliniczny badań ECASS, rt-PA jest zarejestrowany na razie warunkowo do leczenia udaru niedokrwiennego w krajach Unii Europejskiej do czasu ukończenia kolejnych badań klinicznych. Tromboliza

Kryteria włączenia: <ol style="list-style-type: none">1. Udar niedokrwienny2. Utrzymujący się deficyt neurologiczny, poza izolowanymi zaburzeniami czucia lub ataksją3. Wykluczenie udaru krwotocznego w badaniu CK4. Rozpoczęcie leczenia w ciągu 3 godzin od pojawienia się pierwszych objawów udaru
Kryteria wykluczenia: <ol style="list-style-type: none">1. Rozpoczęcie leczenia po 3 godzinach od pojawienia się objawów udaru2. Szybko wycofujący się deficyt neurologiczny3. Udar krwotoczny lub ukrwotoczenie ogniska pierwotnego; należy zwrócić szczególną uwagę na niektóre wczesne cechy udarów niedokrwiennych, wskazujące na znaczną rozległość ogniska4. Przyjmowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych lub wydłużony czas protrombinowy, >15 sek5. Przed upływem 48 godzin przyjmowanie heparyny i wydłużony czas kaolinowo-kefalinowy6. Liczba płytek krwi <100 000/mm³7. Ciśnienie skurczowe >185 mmHg lub rozkurczowe >110 mmHg lub pacjent, którego stan wymaga agresywnego leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze8. W ciągu ostatnich 3 miesięcy przebyty udar lub poważny uraz głowy9. Zabieg operacyjny w okresie ostatnich 14 dni10. Przebyte krwawienie śródmózgowe11. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub układu moczowego w ciągu minionych 14 dni12. Drgawki, które wystąpiły wraz z innymi objawami udaru13. Objawy wskazujące na krwotok podpajęczynówkowy

Tab. 7 Kryteria rozpoczęcia leczenia trombolitycznego.

z użyciem rt-PA może być stosowana tylko w ośrodkach specjalistycznych (posiadających oddział udarowy i odpowiednie przygotowanie) zgodnie z kryteriami włącznie i wyłącznie wynikającymi z badania NINDS (tab. 7). Każde podanie leku musi być zgłoszone do centralnego ośrodka monitorującego w Szwecji (Program SIST-MOST). W Polsce obowiązują te same zasady.

Tromboliza dotętnicza

Stosowanie dotętnicznej trombolizy w udarze niedokrwiennym badano w dwóch próbach klinicznych: Prolyse (rpro-UK) in Acute Cerebral Thromboembolism trial (PROACT) i PROACT II.

W badaniu PROACT po podaniu prourokinazy uzyskano udrożnienie tętnicy w 58%, a w grupie placebo w 14%. Uzyskano też nieznaczne zmniejszenie wczesnej śmiertelności i niesprawności. Do badania PROACT II włączono większą grupę chorych (180), leczenie przeprowadzano do 6 godzin od wystąpienia udaru. Lek podawano w dawce 9 mg, łącznie z heparyną. W grupie placebo podawano tylko heparynę. Udrożnienie uzyskano u 66% chorych aktywnie leczonych i u 18% w grupie placebo. Leczenie aktywne nie wpływało na śmiertelność i miało tylko niewielki wpływ na niesprawność. Ciekawym było wykazanie, że w grupie chorych, u których doszło do udrożnienia naczynia, obserwowano zmniejszenie ogniska niedokrwiennego w programie dyfuzyjnym MR (DW1).

Próbowano również podawać rt-PA dotętniczo. Dawka 40 mg wydaje się być bezpieczna. Przy zastosowaniu nowej generacji rt-PA (Retepase) uzyskano w 88% rekanalizację.

Przy podawaniu łącznym rt-PA dotętniczo i dożylnie rekanalizację obserwowano w 82% przypadków, jednak wpływ na przebieg kliniczny udaru jest trudny do oceny ze względu na małą liczbę przypadków. Konieczne są dalsze badania w celu oceny wartości dotętniczego leczenia rt-PA.

Dotętnicza tromboliza wydaje się być bardzo atrakcyjną alternatywą w przypadkach zwężenia lub zamknięcia tętnicy podstawnej. Przypadki te zwykle kończą się niepomyślnie. Obserwacje kliniczne wskazują, że jeżeli uda się udrożnić tętnicę, zabieg ratuje życie choremu. W jednym małym badaniu wykazano, że pełną sprawność odzyskało 83% chorych, którym podano rt-PA w ciągu 3 godzin od wystąpienia objawów klinicznych. Brak jednak większych kontrolowanych badań klinicznych. Tromboliza dotętnicza może być stosowana tylko w ośrodkach dysponujących technikami neuroradiologii interwencyjnej.

Heparyna

W ciągu ostatnich 30 lat heparyna była bardzo szeroko stosowana w ostrym okresie udaru niedokrwiennego mózgu. Jednakże skuteczność takiego postępowania nie była oceniana w kontrolowanych badaniach klinicznych. W latach 90. przeprowadzono szereg badań klinicznych z zastosowaniem różnych pochodnych heparyny (heparyn zgęszczonych, heparyn drobnocząsteczkowych, heparynoidów) i żadne z nich nie wykazało korzystnego wpływu. Chociaż w niektórych badaniach stwierdzono, że leczenie zmniejsza liczbę wczesnych nawrotów udaru, występowania zakrzepicy żył głębokich czy zatorowości płucnej, nie wpływało to w istotny sposób na sprawność i przeżycie chorych po 3 miesiącach.

Stosowanie heparyn wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wtórnych, objawowych krwotocznych powikłań mózgowych.

Nie zaleca się rutynowego podawania preparatów heparynowych w ostrym okresie udaru niedokrwiennego, nawet u chorych z migotaniem przedsionków. Mimo tych zastrzeżeń profilaktyczne stosowanie heparyn jest praktykowane w wielu ośrodkach u osób z dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (unieruchomienie całkowite, otyli, ze zmianami żyłakowatymi kończyn). Wskazania muszą być jednak ustalane indywidualnie.

Inne leki

Wartość lecznicza szeroko stosowanych leków, takich jak: dekstran, gangliozyd GM1, nicergolina, naftridrofuryl, winkamina, pentoksyfilina, aminofilina, antagoniści wapnia (nimodipina, cinnaryzyna, flunaryzyna, piracetam), w leczeniu ostrego okresu udaru niedokrwiennego, nie została potwierdzona i nie są one zalecane. Część tych leków może powodować efekt podkradania poprzez rozszerzenie naczyń mózgowych i spadek ciśnienia (np. nimodipina) oraz pogarszać rokowanie. Również wartość tzw. leków naczyniowych w fazie późniejszej udaru nie została potwierdzona, chociaż szeroko stosuje się u nas cinnaryzynę, flunaryzynę, nicergolinę i wiele innych.

Rehabilitacja

Od pierwszych dni udaru należy wykonywać szeroki zakres ruchów biernych w celu zapobieżenia powstawaniu bolesnych przykurczy w stawach. Obecność odleżyn czy bolesność nie powinny być przeciwskazaniem. Nieraz konieczne jest przed zabiegiem podawanie środków przeciwbólowych. Po kilku dniach, o ile stan ogólny chorego pozwala, dążyć należy do przystosowania go do pozycji sie-

dzącej, a następnie do prób chodzenia. Większość chorych, którzy przeżyli udar, powinna w ciągu 3–6 miesięcy chodzić samodzielnie lub z pomocą. Poza niedowładem, główną przeszkodą w chodzeniu są zaburzenia czucia głębokiego i zaburzenia wzrokowo-przestrzenne. Tacy chorzy wymagają odpowiednich indywidualnie dobranych programów. Ataksja mózdkowa nie ulega poprawie w czasie ćwiczeń. Od samego początku powinna też być prowadzona rehabilitacja mowy.

Utrudnieniem rehabilitacji bywa depresja (patrz wyżej). W miarę poprawy czynności motorycznych, przy zachowaniu sprawności umysłowej, powinna być prowadzona terapia zajęciowa i ćwiczenia zmierzające do przystosowania chorego do samoobsługi. Konieczne jest zaopatrzenie chorego w odpowiednie przyrządy pomocnicze zarówno do chodzenia, jak i funkcjonowania w domu.

Szczególne postacie udaru niedokrwiennego

Rozwarstwienie tętnic pozaczaszkowych

Rozwarstwienie tętnic szyjnych lub kręgowych występuje najczęściej u osób młodych, ale może też być przyczyną udaru w każdym wieku. Najczęstszą przyczyną (50%) jest uraz szyi, nagły skręt głową lub przygięcie szyi. Udar spowodowany jest zwężeniem tętnicy, zatorem tętniczo-tętnicznym lub wynikiem powstania tętniaka. Charakterystyczną cechą rozwarstwienia tętnicy szyjnej jest ból szyi lub za okiem, po którym występują ogniskowe objawy neurologiczne.

Diagnostyka opiera się na badaniu USG tętnic szyjnych metodą duplex, angio-MRI, angiografię tętniczą. Zalecane jest stosowanie heparyny dożylnie albo antykoagulatów doustnych.

Zakrzep tętnicy podstawnej

Objawy rozwijają się najczęściej powoli w ciągu kilku godzin lub dni.

Rokowanie jest niepomyślne (90% zgonów). Rozpoznać chorobę można na podstawie objawów klinicznych (z pnia mózgu), pomocne jest badanie dopplerowskie przezczaszkowe, wykonane zaraz po przyjęciu chorego do szpitala. Może to być wskazówką do podjęcia leczenia interwencyjnego.

Tromboliza wewnątrz tętnicza z użyciem prourokiny jest stosowana w doświadczonych ośrodkach.

Udar żylny

Jest przyczyną udarów (0,5–1%), bardzo często nierozpoznaną klinicznie. Charakterystycznymi objawami są: ból głowy, ogniskowe objawy neurologiczne, napady padaczkowe, zaburzenia świadomości. Nasilenie objawów zależy od lokalizacji zakrzepu i od jego rozległości. Narastanie objawów najczęściej jest powolne.

W diagnostyce potrzebne jest CT, MRI. Charakterystyczne są mnogie ogniska naczyniopochodne nie pokrywające się z obszarami unaczynienia tętniczego. Często ogniska są ukrwotocznione. W 20% przypadków nie udaje się ustalić przyczyny. Najczęściej udar żylny spowodowany jest wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, infekcjami, po porodach.

Nie ma ustalonego sposobu postępowania. Najczęściej stosuje się heparynę w okresie ostrym, a potem przez 3 miesiące doustne antykoagulanty.

Krwotok mózgowy

Postępowanie ogólnomedyczne jest takie same jak w udarze niedokrwiennym. Ciśnienie krwi powinno być obniżane bardzo powoli, w ciągu kilku dni, aby uniknąć powstania ognisk niedokrwiennych w otoczeniu krwotoku. Mechanizmy autoregulacji w mózgu u osób z przewlekłym nadciśnieniem są zaburzone, wobec czego łatwo może dojść do gwałtownego obniżenia przepływu krwi.

W wyniku krwotoku często bardzo szybko dochodzi do masywnego obrzęku mózgu. Jeżeli narasta senność i są inne objawy wgłobienia, stosowane są leki przeciwobrzękowe, aczkolwiek ich skuteczność nie jest udowodniona. Wydaje się, że deksametazon nie zmniejsza obrzęku. Skuteczniejsze są leki osmotycznie czynne. Po odstawieniu mannitolu i glicerolu często występuje jednak efekt odbicia. Leki te podaje się, gdy chory jest kierowany na zabieg neurochirurgiczny, lub jako leki „ostatniej szansy”, ratujące przed wgłobieniem.

Zabieg chirurgiczny (ewakuacja, aspiracja krwi) może być postępowaniem ratującym życie, przy szybko narastających objawach wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego i wgłobienia u chorych z dużym krwotokiem. Krwotoki poniżej 3 cm średnicy leczy się zachowawczo. Najlepsze wyniki uzyskiwane są przy krwawieniu w obrębie jąder podstawy i istoty białej półkul, ale w przypadkach krwotoków do mózdzku zabieg chirurgiczny jest postępowaniem z wyboru. Śpiączka, ze sztywnością żrenic, jest przeciwwskazaniem do zabiegu.

Profilaktyka wtórna udaru

Ryzyko nawrotu udaru niedokrwiennego w ciągu pierwszego roku wynosi 10–12%, a w ciągu 5 lat 30–40%. Ponadto 15% chorych po udarze zapada na zawał serca i 15% umiera z powodu chorób sercowo-naczyniowych w ciągu 2 lat. W przypadku krwotoku do mózgu ryzyko nawrotu wynosi w ciągu roku 3–7%, a 19% w ciągu 5 lat.

U wszystkich osób, które przebyły udar mózgu, zaleca się zmianę stylu życia: zaprzestanie palenia papierosów, regularny wysiłek fizyczny dostosowany do możliwości pacjenta, zaprzestanie picia alkoholu (nie więcej niż 30 g etanolu na dobę mężczyźni i 15 g kobiety), ograniczenie spożycia soli, obniżenie wagi ciała oraz leczenie czynników udaru. U osób, które przebyły udar niedokrwienny ponadto zaleca się leczenie przeciwplatek lub stosowanie doustnych antykoagulantów, oraz leczenie chirurgiczne tętnic szyjnych.

Podwyższone ciśnienie krwi skurczowe (>140 mmHg) jak i rozkurczowe >90 mmHg są niezależnymi czynnikami ryzyka udaru mózgu (zarówno pierwszego jak i nawrotowego).

Ciśnienie krwi po udarze musi być bardzo starannie monitorowane. Zaleca się, aby ciśnienie skurczowe nie przekraczało 140 mmHg, a rozkurczowe 90 mmHg. Należy unikać gwałtownego obniżenia ciśnienia krwi, zwłaszcza u osób z dużym zwężeniem tętnic szyjnych. Osoby z cukrzycą wymagają szczególnie starannego monitorowania ciśnienia krwi, a wartości ciśnienia powinny być o około 10 mmHg niższe niż u osób bez cukrzycy.

Opublikowane w 2001 badanie PROGRESS wykazało, że podawanie chorym po udarze peryndoprylu z inadapamidem obniża ryzyko nawrotu udaru o 28%. Jest to jedyne badanie przeprowadzone w profilaktyce wtórnej udaru. Jednakże wszystkie podstawowe leki przeciw nadciśnieniu: tiazdy, blokery kanału wapniowego, beta adrenolityki i inhibitory konwertazy obniżają ryzyko udaru pierwszego w sposób zbliżony. U osób starszych preferowane są leki o przedłużonym działaniu. Nie ma na razie podstaw sądzić, że efektu podobnego do peryndoprylu nie uzyska się stosując inne leki hipotensyjne w profilaktyce wtórnej. Jeśli ciśnienie krwi przed udarem było prawidłowo kontrolowane, nie ma wskazań do zmiany leczenia.

Jeśli nadciśnienie zostało zdiagnozowane dopiero po wystąpieniu udaru, zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy ze środkiem moczopędnym. Wybór jednak leczenia zależy od stanu chorego i chorób towarzyszących.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

Wysokie stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, trójglicerydów i niskie stężenie HDL są udokumentowanymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, ale

u osób powyżej 45 r.ż. powiązanie tych zaburzeń z ryzykiem udaru mózgu nie jest tak jednoznaczne. Wykazano jednakże, że statyny zmniejszają ryzyko udaru mózgu u osób z chorobą niedokrwienną serca i z dużym ryzykiem chorób naczyniowych (osoby z nadciśnieniem, z cukrzycą, z przebytymi już incydentami naczyniowymi) o około 30%.

Osoby po udarze, z całkowitym cholesterolem >200 mg% (5,5 mmol/l), powinny obniżyć stężenie lipidów poprzez dietę (mniej niż 30% kalorii z produktów tłuszczowych, mniej niż 7% z nasyconych kwasów tłuszczowych i mniej niż 200 mg cholesterolu dziennie), a jeżeli takie postępowanie będzie nieskuteczne – stosować leczenie farmakologiczne.

Statyny powinny być podane wszystkim chorym po udarze lub TIA, którzy mają również chorobę wieńcową, nawet przy prawidłowych syżeniach lipidów. Na razie nie ma zaleceń co do rutynowego stosowania statyn u innych chorych po udarze. Leczenie statynami należy jednak rozważyć u osób ze zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych lub mózgowych oraz u chorych z cukrzycą.

W grupach dużego ryzyka udaru profilaktyczny efekt statyn wykazano tylko w badaniach z simwastatyną i prawastatyną.

Stosowanie statyn u chorych po udarze nie jest zalecane, jeśli stanowi temu towarzyszą inne ciężkie choroby mające wyraźny wpływ na okres przeżycia, lub gdy upośledzenie ruchowe jest duże i rokowanie niepomyślne.

Wiek nie jest przeciwskazaniem do stosowania statyn, jednak w wieku powyżej 75 r.ż. stężenie cholesterolu nie powinno być obniżane poniżej 4,5 mmol/l.

Leki przeciwplatekcyjne

Przewlekłe podawanie tych leków zmniejsza ryzyko udaru o 23%, zawału serca o 40%, a zgonu z przyczyn naczyniowych o 14%. Leki te są podawane wszystkim chorym z udarem niedokrwiennym mózgu, którzy nie wymagają leczenia antykoagulantami. Osoby z udarem na tle zatoru pochodzącego z serca, jeśli nie mogą przyjmować antykoagulantów, również powinny otrzymać leki przeciwplatekcyjne.

Aspiryna (ASA) jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekowym, a jednocześnie, ze względu na cenę, jest szeroko dostępna. Zalecana jest dawka 75–325 mg dziennie, chociaż nawet niższa dawka jest prawdopodobnie równie skuteczna.

Tiklopidyna (Ticlid) jest nieznacznie skuteczniejsza od ASA, zwłaszcza w pierwszym roku po udarze, stosowana jest w dawce 2 x 250 mg/dobę. Może powodować działania niepożądane, jak podrażnienie śluzówki żołądka, wysypkę skórą, a najpoważniejszym objawem (1%) jest leukopenia. W okresie początkowym leczenia, konieczne jest comiesięczne kontrolowanie morfologii krwi. Ze

względu na wysoką cenę i zbliżony do ASA efekt powinna być stosowana tylko wtedy, gdy są przeciwwskazania do podania ASA, lub mimo leczenia ASA następuje nawrót choroby. Względnym wskazaniem jest stosowanie w pierwszym roku po udarze.

Klopidogrel (Plavix) jest związkiem o budowie i mechanizmie działania zbliżonym do tiklopidyny. Stosowany jest w dawce 75 mg dziennie. Jego skuteczność w profilaktyce nawrotów udaru i innych chorób zakrzepowo-zatorowych jest zbliżona do aspiryny, ale jest znacznie droższy. Częstość występowania objawów niepożądanych jest znacznie mniejsza niż przy stosowaniu tiklopidyny.

Ostatnio wykazano, że dipirydamol o przedłużonym działaniu, w dawce 2 razy 200 mg podany łącznie z ASA (2 razy dziennie 25 mg), zwiększa dwukrotnie efekt samej aspiryny. Dipirydamol powoduje szereg działań niepożądanych, takich jak: bóle głowy, zawroty głowy, nudności, omdlenia, podrażnienie śluzówki żołądka, nasilenie bólów wieńcowych. Na ogół jednak nasilenie tych objawów jest niewielkie. Postać zwykła dipirydamolu – tabl. 75 mg, w dawce dobowej 400 mg – powoduje wyraźne nasilenie objawów niepożądanych. Lek ma krótki okres półtrwania: aby zapewnić stały poziom terapeutyczny, powinien być podawany 5 razy dziennie. Dlatego w profilaktyce wtórnej może być stosowany tylko preparat o przedłużonym działaniu.

U pacjentów leczonych aspiryną, u których wystąpi ponowny udar, zaleca się albo zwiększenie dawki, albo zastosowanie innego leku (tiklopidyna, klopidogrel, dipirydamol) lub terapii łączonej (dipirydamol + aspiryna).

Inne, poza kwasem acetylosalicylowym, niesterydowe leki przeciwzapalne nie powinny być stosowane w profilaktyce udarów. Ich skuteczność nie została potwierdzona. Efekt antyagregacyjny większości tych preparatów jest słaby i krótkotrwały.

Doustne antykoagulanty

Ryzyko udaru wzrasta 5–7 razy u osób z migotaniem przedsionków. Ryzyko nawrotu zwiększa się u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem, niewydolnością krążenia i chorobą wieńcową. Antykoagulanty zmniejszają ryzyko udaru o 68%, a leki przeciwkrwotoczne tylko o 18%.

Stosowanie doustnych antykoagulantów jest zalecane u wszystkich chorych, u których wystąpił udar lub TIA, w wyniku zatoru w przebiegu migotania przedsionków. Zalecany IRN u osób z migotaniem przedsionków w prewencji nawrotów wynosi 2,5 (2–3). Jeżeli nie można podawać antykoagulantów (np. zespół otępienny, trudności w monitorowaniu INR), należy podać aspirynę. Doustnych antykoagulantów nie należy podawać zaraz po wystąpieniu udaru (podać aspirynę), a leczenie powinno być rozpoczęte dopiero po 7–10 dniach.

Sztuczne zastawki serca, świeży zawał serca, skrzeplina w lewej komorze, rozstrzeniowe kardiomiopatia, reumatyczne zapalenie wsierdzia są często przyczyną zatorów mózgowych, ale nie przeprowadzono randomizowanych badań określających wskazania i dawkę leku w celu profilaktyki udaru.

Stosowanie doustnych antykoagulantów u osób bez migotania przedsionków czy innych źródeł materiału zakrzepowego pochodzącego z serca nie jest wskazane.

Operacja tętnic szyjnych

Wykonanie edarterektomii powinno być rozważane u każdego pacjenta z tożsronnym do ogniska niedokrwiennego dużego stopnia (powyżej 70%) zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Nie wykonuje się zabiegu u osób ze zwężeniem poniżej 30% i z całkowitym zamknięciem tętnicy, stosowane jest wtedy leczenie przeciwplatek i leczenie czynników ryzyka. Zwężenie 30–60% stanowi względne wskazanie do zabiegu, chyba że stwierdza się bardzo nasilone owrzodzenie miażdżycowe.

Wiek nie jest przeciwwskazaniem do zabiegu. Leczenie chirurgiczne powinno być przeprowadzone możliwie szybko po udarze, nie później niż w 6 miesięcy. Częstość powikłania pod postacią udaru lub zgonu nie powinna w ośrodku wykonującym zabieg przekraczać 7%.

Ryzyko powikłań po zabiegu zwiększa się u osób z niestabilizowanym nadciśnieniem, nieuregulowaną cukrzycą, z przebyłym zawałem mięśnia serca, z dużą niesprawnością po udarze. U takich osób można rozważyć wykonanie angioplastyki.

Na razie nie ma dowodów na to, że angioplastyka ma przewagę nad leczeniem chirurgicznym, konieczne są dalsze badania.

Piśmiennictwo:

1. Adams H.P., del Zoppo G., von Kummer R. Management of stroke: A practical guide for the prevention, evaluation, and treatment of acute stroke. Professional Communications Inc. Caddo, OK., USA. 2. Bogousslavsky J., Kaste M., Olsen T.S., Hacke W., Orgogozo J.M. Risk Factors and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10 (supl. 3), 12-21. 3. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of ischemic stroke, *New Engl J Med*, 2000, 343, 710-722. 4. Brott T.G., Clark W.M., Grotta J.C. i wsp. Stroke – the first hours. Guidelines for acute treatment, National Stroke Association, Englewood, 2000.

5. Caplan L.R. Treatment of patients with stroke. *Arch Neurol* 2002, 59, 703-707. 6. Clark W.M., Wissman S., Alberts G.W. i wsp. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3-5 hours after symptom onset. *JAMA* 1999, 282, 2019-2026. 7. Członkowska A., Członkowski A. Leczenie w neurologii. PWN Springer, Warszawa, 1997, 31-50. 8. Członkowska A. Poprawa krążenia mózgowego w leczeniu udaru niedokrwiennego, *Postępy Nauk Med.*, 1999, 12, 53-57. 9. Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu – zalecenia II Kliniki Neurologii IPIŃ w Warszawie, Medycyna po Dyplomie 1999, wydanie specjalne, 105-111.

10. Devuyst G., Bogousslavsky J. Update on recent progress in drug treatment for acute ischemic stroke, *J Neurol*, 2001, 248, 735-742. 11. Ernst R., Pancioli A., Tomsiek T. i wsp. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000, 31, 2552-2557. 12. Hacke W., Kaste M., Olsen T.S., Bogousslavsky J., Orgogozo J.M. Acute treatment of ischemic stroke, *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10 (supl. 3), 22-33. 13. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp.. Randomized double-blind placebo controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II): Second European-Australian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998, 352, 1245-1251. 14. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. i wsp. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Stroke Study (ECASS) *JAMA* 1995, 274, 1017-1025.
15. Kaste M, Olsen T.S., Orgogozo J.M., Bogousslavsky J., Hacke W. Organization of stroke units and rehabilitation, *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10 (supl. 3), 1-11. 16. Postępowanie w ostrym udarze niedokrwiennym mózgu – raport zespołu ekspertów Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Udaru Mózgu. *Neur Neurochir Pol*, 1999, supl. 4, 13-61. 17. Quereshi A.I., Suri M.F., Shatla A.A. i wsp. Intraarterial recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke: an accelerating dosing regimen. *Neurosurgery* 2000, 47, 473-476. 18. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995, 333, 1581-1587. 19. Wardlaw J.M.. Radiology of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70 (supl.1), 7-11.

Zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2 u podstaw chorób układu krążenia

Marzena Chrostowska, Olga Kolcowa, Krzysztof Narkiewicz

Akademia Medyczna w Gdańsku

Samodzielna Pracownia – Regionalne Centrum Nadciśnienia Tętniczego,

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Wstęp

Kompleks zaburzeń metabolicznych związanych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 został opisany przez Reavena już w latach osiemdziesiątych jako „zespół X”. Mechanizmem patofizjologicznym łączącym nadciśnienie, otyłość oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej w jeden zespół („zespół metaboliczny”) jest insulinooporność i hiperinsulinemia. Badania epidemiologiczne wskazują na coraz częstsze występowanie zarówno cukrzycy typu 2, jak i zespołu metabolicznego. Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów nie tylko chorych z cukrzycą typu 2. Badania ostatnich lat wykazały znaczny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego również u chorych z zespołem metabolicznym, u których poziomy glikemii nie upoważniają do rozpoznania jawnej cukrzycy. Z tego powodu w najnowszych zaleceniach amerykańskich (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – ATP III) zauważono po raz pierwszy konieczność klinicznego zdefiniowania zespołu metabolicznego. Uznano, że do rozpoznania zespołu metabolicznego wystarczające jest stwierdzenie trzech z poniższych nieprawidłowości: obwód pasa powyżej 102 cm u mężczyzn i 88 cm u kobiet, poziom trójglicerydów powyżej 150 mg%, poziom cholesterolu HDL poniżej 40 mg% u mężczyzn i 50 mg% u kobiet, ciśnienie tętnicze powyżej 130/85 mmHg, glikemia powyżej 110 mg%.

Celem niniejszej pracy jest omówienie roli zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2 w rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W pierwszej części zostanie przedstawiona częstość występowania tych zaburzeń, ze szczególnym uwzględnieniem ich związku z występowaniem otyłości. W dalszej części omówiony zostanie wpływ zespołu metabolicznego na ryzyko sercowo-naczyniowe. Następnie przedstawione zostaną mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za występowanie powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą i zespołem metabolicznym. W końcowej części zostaną omówione wybrane aspekty terapeutyczne.

Dane epidemiologiczne

Częstość występowania cukrzycy typu 2 w krajach rozwiniętych wynosi od 5 do 9%. W przeciwieństwie do cukrzycy typu 1, znaczny odsetek przypadków cukrzycy typu 2 nie jest rozpoznawany. Od kilkunastu lat obserwuje się gwałtowny wzrost liczby chorych z cukrzycą typu 2. Według Światowej Organizacji Zdrowia liczba chorych z cukrzycą typu 2 na świecie zwiększy się ze 132 mln w roku 1997 do 250 mln osób w roku 2020. Cukrzyca typu 2 dotyka coraz młodszych chorych. O ile częstość występowania cukrzycy w USA w latach 1990–1998 wzrosła w całej populacji o 33%, to wzrost ten w grupie osób między 30. a 40. rokiem życia wyniósł aż 70% (1). Coraz częstsze są przypadki występowania cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży.

W oparciu o wyżej wymienione kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego szacuje się, że w populacji dorosłych mieszkańców Stanów Zjednoczonych dotyczy on 24% mężczyzn i 23% kobiet (2). Wśród osób po 50. roku życia ponad połowa z nich ma zespół metaboliczny (2). Uważa się, że zespół metaboliczny dotyczy blisko 50 milionów Amerykanów, a koszty leczenia chorób mających bezpośredni związek z zespołem metabolicznym mogą przekraczać 60% wszystkich wydatków ponoszonych na opiekę zdrowotną.

Otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. Otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 trzydziestokrotnie u kobiet i czterdziestokrotnie u mężczyzn (3). W krajach rozwiniętych częstość występowania otyłości i nadwagi stale wzrasta. Badanie w grupie ponad 310 tysięcy dorosłych Polaków wykazało, że jedynie 56% kobiet i 44% mężczyzn ma prawidłową masę ciała.

Wpływ cukrzycy i zespołu metabolicznego na ryzyko sercowo-naczyniowe

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną przedwczesnych zgonów chorych na cukrzycę typu 2. Przyczyną 75% zgonów w tej grupie jest choroba niedokrwienna serca. Hiperglikemię uznaje się za jeden z głównych czynników ryzyka choroby wieńcowej w cukrzycy typu 2. Badacze grupy UKPDS wykazali zwiększenie ryzyka choroby wieńcowej o 11% przy każdym wzroście wartości hemoglobiny glikowanej o 1% (4). Śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca jest 2–4-krotnie wyższa u chorych na cukrzycę niż w populacji osób bez cukrzycy. Wzrost ryzyka związanego z cukrzycą jest większy w przypadku kobiet i jest szczególnie wyraźny u chorych po przeżytym zawale mięśnia sercowego. W cukrzycy typu 2 nadciśnienie tętnicze występuje u około 70% chorych i często wyprzedza ujawnienie się upośledzonej tolerancji glukozy. Wpływ hipercholeste-

rolemii i nadciśnienia tętniczego na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z cukrzycą jest znacząco większy niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy.

Otyłość jest również niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (5, 6). Wzrost wskaźnika masy ciała o 30% powyżej normy zwiększa ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej dwukrotnie (6). Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego przypadający na każdy kilogram przyrostu masy ciała po 25 roku życia wynosi 5,7% dla kobiet i 3,1% dla mężczyzn (6). Badania autopsyjne młodych ofiar wypadków komunikacyjnych wykazały, że otyłość w bardzo istotny sposób nasila występowanie zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych u mężczyzn (7). Związek pomiędzy otyłością a nasileniem procesu miażdżycowego mógł być jedynie w 15% wytłumaczony przez klasyczne czynniki ryzyka: hipercholesterolemię, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i palenie tytoniu (7).

Zarówno cukrzyca, jak i zespół metaboliczny zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia przerostu masy lewej komory serca (8). Niezależnie od wpływu na zmiany morfologiczne, cukrzyca upośledza również funkcję skurczową lewej komory oraz zmniejsza podatność dużych naczyń (8).

Omawiając związek zespołu metabolicznego z chorobami układu krążenia nie można zapominać o wpływie cukrzycy na funkcję nerek. Wczesne stadium nefropatii cukrzycowej, z subklinicznym wzrostem wydalania albumin z moczem, określa się mianem mikroalbuminurii. W momencie rozpoznania cukrzycy typu 2 u 19% chorych występuje mikroalbuminuria, zaś u 5% jawny białkomocz. Nefropatia cukrzycowa wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu i większą częstością powikłań sercowo-naczyniowych (4).

Mechanizmy odpowiedzialne za wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego

Znaczny wzrost ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem metabolicznym nie może być tłumaczony jedynie obecnością klasycznych czynników ryzyka, takich jak hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze i palenie papierosów. W patogenezie cukrzycy typu 2 najważniejszą rolę, oprócz hiperglikemii, odgrywa insulinooporność i hiperinsulinemia. Uważa się, że hiperinsulinemia i insulinooporność potęgują działanie aterogenne innych czynników ryzyka. Zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę może być odpowiedzialne za zaburzenia gospodarki lipidowej towarzyszące cukrzycy typu 2. Zaburzenia lipidowe występujące w cukrzycy typu 2 charakteryzują się zarówno zmianami ilościowymi (głównie zwiększenie stężenia triglicerydów, w mniejszym stopniu cholesterolu całkowitego i LDL oraz zmniejszenie stężenia HDL) i jakościowymi (występowanie małych gęstych LDL).

Wśród innych mechanizmów predysponujących do wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy typu 2 należy wymienić zaburzenia układu krzep-

nięcia i fibrylizy, upośledzenie funkcji śródbłonka naczyniowego, procesy zapalne, hiperhomocysteinemię, aktywację układu współczulnego i renina-angiotensyna oraz hiperleptynemię (9). Badania ostatnich lat wykazały, że tkanka tłuszczowa jest hormonalnie czynna; może być ona odpowiedzialna za znaczną część zaburzeń stwierdzanych w zespole metabolicznym (9). Nadmierna ilość tkanki tłuszczowej jest odpowiedzialna m.in. za aktywację układu renina-angiotensyna i procesy zapalne.

Zaburzenia układu krzepnięcia i fibrylizy

Gotowość prozakrzepową uważa się za istotny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, który odgrywa szczególną rolę w cukrzycy typu 2 (9, 10). Gotowość prozakrzepową w cukrzycy nazwano w piśmiennictwie trombofilią cukrzycową. Wśród najistotniejszych zaburzeń krzepnięcia i fibrylizy w cukrzycy należy wymienić wzrost stężenia osoczowych czynników krzepnięcia, upośledzenie aktywności naturalnych inhibitorów krzepnięcia oraz upośledzenie fibrylizy. Zaburzenia te obserwuje się nie tylko w cukrzycy, ale również u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy. Zaburzenia układu hemostazy mogą zatem wyprzedzać wystąpienie klinicznie jawnej cukrzycy.

W etiopatogenezie powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy podkreśla się zwłaszcza znaczenie hiperfibrynogenemii oraz wzrostu stężenia PAI-1 (10). Hiperfibrynogenemia jest uważana za jedną ze składowych zespołu metabolicznego. Stężenie PAI-1 w blaszkach miażdżycowych naczyń wieńcowych jest znacznie większe u chorych z cukrzycą typu 2 niż chorych z prawidłową tolerancją glukozy. Stosowanie inhibitorów konwertazy prowadzi do spadku stężenia PAI-1, co może sugerować, że zmniejszenie śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej podczas stosowania tej grupy leków może wynikać z ich korzystnego wpływu na hemostazę.

Upośledzenie funkcji śródbłonka

U chorych z cukrzycą szczególne znaczenie w rozwoju makroangiopatii przypisuje się zaburzeniu funkcji śródbłonka. Hiperglikemia działa toksycznie na śródbłonek poprzez nasilenie procesów glikacji, stresu oksydacyjnego i produkcji wolnych rodników. Funkcja śródbłonka u chorych z cukrzycą typu 2 zależy od stopnia insulinooporności oraz zaburzeń lipidowych. Hiperglikemia, insulinooporność, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze oraz wybrane czynniki środowiskowe (m.in. palenie papierosów) mogą w sposób addytywny wpływać niekorzystnie na funkcję śródbłonka, a przez to zwiększać ryzyko wystąpienia cho-

rób układu krążenia. Istotną rolę w upośledzeniu funkcji śródbłonka odgrywiają czynniki genetyczne. Zaobserwowano zmniejszenie podatności naczyń na wlew acetylocholino u potomstwa chorych na cukrzycę typu 2 (11).

Niekorzystny wpływ cukrzycy na funkcję śródbłonka jest większy u kobiet niż u mężczyzn (12). Obserwacja ta może tłumaczyć, dlaczego wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z cukrzycą jest szczególnie duży u kobiet w okresie przedmenopauzalnym.

Procesy zapalne

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się znaczenie czynników zapalnych w etiopatogenezie zarówno cukrzycy typu 2, jak i jej powikłań (9). Prospektywne badania epidemiologiczne wykazały, że podwyższony poziom cytokin oraz białek ostrej fazy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego (13).

Hiperhomocysteinemia

Wpływ hiperhomocysteinemii na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest większy u chorych na cukrzycę typu 2 niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy. W badaniu Hoorn (14) oceniano prospektywnie wpływ hiperhomocysteinemii ($tHcy > 14 \mu\text{mol/L}$) na śmiertelność w grupie ponad 2400 osób w wieku 50–75 lat. Występowanie hiperhomocysteinemii wiązało się ze wzrostem ryzyka zgonu o 34% u osób z prawidłową tolerancją glukozy i aż o 151% u chorych z cukrzycą (14).

Aktywacja układu współczulnego

Istotną rolę w powiązaniach pomiędzy zaburzeniami metabolicznymi a chorobami układu krążenia odgrywa układ współczulny. Aktywacja adrenergiczna może predysponować chorych z zespołem metabolicznym do wystąpienia nadciśnienia tętniczego i przerostu lewej komory. Najprostszym wykładnikiem aktywacji adrenergicznej jest tachykardia. Im szybsza akcja serca, tym większy stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach szyjnych oraz większe ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (15). Tachykardia jest uznawana również za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu i nagłej śmierci sercowej.

Aktywacja układu renina-angiotensyna

Wzrost aktywności układu renina-angiotensyna stwierdzany u chorych z zespołem metabolicznym może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, m.in. poprzez przerost i przebudowę mięśnia lewej komory i ściany naczyń. Angiotensyna II jest również jednym z najważniejszych czynników nasilających proces miażdżycowy.

Hiperleptynemia

Poznanie sekwencji genu *ob* i jego produktu (leptyny) stało się momentem przełomowym w badaniach nad otyłością. Okazało się, że leptyna wpływa nie tylko na apetyt i metabolizm, ale może mieć istotne znaczenie z punktu widzenia regulacji układu krążenia. Wykazano, że podwyższone poziomy leptyny są niezależnym czynnikiem rozwoju cukrzycy typu 2 oraz wystąpienia zawału mięśnia sercowego. Receptory dla leptyny zlokalizowane są w obrębie centralnego układu nerwowego. Sugeruje się, że podwyższenie poziomu leptyny może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe pośrednio poprzez wpływ na aktywność układu współczulnego, insulinowrażliwość i gospodarkę lipidową.

Czynniki genetyczne

Czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w rozwoju zarówno cukrzycy typu 2, jak i zespołu metabolicznego. Badania bliźniąt wykazały znaczący wpływ czynników genetycznych na wysokość ciśnienia tętniczego, insulinooporność, gospodarkę lipidową, aktywność układu współczulnego i leptynemię. Prawdopodobieństwo wystąpienia otyłości, jednej z głównych składowych zespołu metabolicznego, u potomstwa otyłych rodziców, wynosi aż 80%. Tak znaczny wpływ czynników genetycznych może tłumaczyć małą skuteczność prób redukcji masy ciała. Wydaje się, że poznanie genetycznego podłoża zespołu metabolicznego będzie kluczem do prewencji chorób układu krążenia.

Obturacyjny bezdech podczas snu

Zespół obturacyjnego bezdechu podczas snu jest jedną z najważniejszych przyczyn odpowiedzialnych za związek zespołu metabolicznego z chorobami układu krążenia. Częstość występowania bezdechu związanego ze snem wynosi w populacji ogólnej około 7%. Wśród osób otyłych zaburzenia oddychania występują znacznie częściej. Uważa się, że zespół bezdechu występuje u ponad 30% męż-

czyn z otyłością patologiczną. Szacuje się, że zespół bezdechu związanego ze snem jest rozpoznawany jedynie w około 10–20% przypadków. Ostatnio opublikowane badania prospektywne w Wisconsin sugerują, że możemy mówić o związku przyczynowo-skutkowym między występowaniem bezdechu obturacyjnego a rozwojem nadciśnienia tętniczego (16). W badaniu tym wykazano, że zaburzenia oddychania podczas snu są niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju *de novo* nadciśnienia tętniczego u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. U chorych z indeksem bezdechów pomiędzy 5 a 15 obserwowano dwukrotnie częściej rozwój nadciśnienia tętniczego w trakcie czteroletniej obserwacji niż u osób bez zaburzeń oddychania podczas snu. Indeks bezdechów powyżej 15 wiązał się z blisko trzykrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego (16).

Nadciśnienie tętnicze u chorych z zespołem bezdechu jest często odporne na leczenie. Dlatego też najnowsze zalecenia podkreślają konieczność wykluczenia u otyłych chorych zespołu bezdechu związanego ze snem jako przyczyny oporności na leczenie hipotensyjne. Skuteczne leczenie chorych z zespołem bezdechu za pomocą specjalnego urządzenia (maski) wytwarzającego dodatkowo ciśnienie w drogach oddechowych (ang. continuous positive airway pressure – CPAP) prowadzi do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego oraz spadku aktywności układu współczulnego.

Aspekty terapeutyczne

Redukcja masy ciała, skuteczne leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego odgrywają kluczową rolę w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2 i zespołem metabolicznym.

Niezwykle ważną rolę może odegrać modyfikacja stylu życia i redukcja masy ciała. Co czwarty chory z upośledzoną tolerancją glukozy w ciągu 3 lat rozwija jawną cukrzycę (17). Niedawno zakończone badania (Finnish Diabetes Prevention Study i Diabetes Prevention Program) wykazały, że modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała i wysiłek fizyczny) w grupie osób z upośledzoną tolerancją glukozy może zmniejszyć ryzyko wystąpienia jawnej cukrzycy o ponad 50% (17, 18). Oczekiwania chorych dotyczące stopnia redukcji masy ciała są często nierealistyczne. Tymczasem nie ma najmniejszych wątpliwości, że nawet stosunkowo nieznaczna redukcja masy ciała (5–10%) prowadzi do znacznego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, m.in. poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego i korzystny wpływ na zaburzenia metaboliczne. Regularny wysiłek fizyczny i redukcja masy ciała prowadzą również do zmniejszenia aktywności układu współczulnego. Redukcja masy ciała u osób otyłych o 10 kg zmniejsza średnio stężenie cholesterolu całkowitego o 10%, cholesterolu LDL o 7%, trójglicerydów o 19%, SBP o 5%, a DBP o 4% (6). Średni spadek glikemii przypadający na redukcję masy ciała o 1 kg wynosi 4 mg% (6).

Badania UKPDS i HOT wykazały potrzebę ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Podawanie leków hipotensyjnych u chorych z cukrzycą należy rozpocząć przy stwierdzeniu wartości ciśnienia tętniczego powyżej 130/85 mm Hg. Większość chorych wymaga leczenia skojarzonego. Agresywne leczenie nadciśnienia tętniczego (DBP < 80 mmHg) u chorych na cukrzycę może zmniejszyć śmiertelność o 1/3, liczbę udarów o połowę. Podobnie jak w przypadku leczenia zaburzeń lipidowych oraz stosowania kwasu acetylosalicylowego, korzyści wynikające ze skutecznej terapii nadciśnienia tętniczego są większe u chorych z cukrzycą typu 2 niż u chorych z prawidłową tolerancją glukozy. Poprawa funkcji śródbłonna oraz zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna jest niezwykle istotnym celem terapii chorych z cukrzycą typu 2. Dlatego inhibitory konwertazy i antagoniści receptora angiotensyny II są lekami pierwszego rzutu w leczeniu chorych na cukrzycę. Leki te skutecznie zmniejszają ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych cukrzycy. Ochronne działanie leków hamujących układ renina-angiotensyna może wynikać z ich korzystnego wpływu na zarówno mięsień sercowy, jak i funkcję nerek. Badania HOPE (19) i LIFE (20) wykazały również, że ryzyko rozwoju *de novo* cukrzycy typu 2 u chorych z prawidłową tolerancją glukozy jest mniejsze w przypadku terapii lekami hamującymi układ renina-angiotensyna.

Podsumowanie

Cukrzyca jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia. Cukrzyca typu 2 może przez wiele lat dawać stosunkowo niewiele objawów klinicznych, a co się z tym wiąże – może być nierozpoznana u znacznego odsetka chorych. Z tego względu okresowe badania glikemii są w wielu przypadkach jedynym sposobem wczesnego rozpoznania cukrzycy.

Stwierdzenie cukrzycy jest wystarczające do zaklasyfikowania chorego do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też u chorych z cukrzycą niezwykle istotne jest jak najwcześniejsze włączenie skutecznej terapii hipoglikemizującej, a w razie konieczności leczenie nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych.

Pomimo stałego postępu leczenia chorych z cukrzycą typu 2, wydaje się, że nasze wysiłki powinny w coraz większej mierze skupiać się na jak najwcześniejszej prewencji otyłości i innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia zaburzeń metabolicznych.

Piśmiennictwo:

1. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., Nelson D.E., Engelgau M.M., Vinicor F., Marks J.S. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-1283.
2. Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examina-

tion Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359. **3.** Field A.E., Coakley E.H., Must A., Spadano J.L., Laird N., Dietz W.H., Rimm E., Colditz G.A. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1581-1586. **4.** American Diabetic Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl. 1): S33-S49.

5. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-689. **6.** Anderson J.W., Konz E.C. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 4): 326S-334S. **7.** McGill H.C., McMahan A., Herderick E.E. i wsp. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2712-2718. **8.** Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M., O'Grady M.J., Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R.R., Robbins D., Rhoades E.R., Howard B.V. Impact of diabetes on cardiac structure and function. *Circulation* 2000; 101: 2271-2276. **9.** Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2696-2698.

10. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. i wsp. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000; 283: 221-228. **11.** Balletshofer B.M., Rittig K., Enderle M.D., Volk A., Maerker E., Jacob S., Matthaei S., Rett K., Haring H.U. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 1780-1784. **12.** Steinberg H.O., Paradisi G., Cronin J., Crowde K., Hempfling A., Hoek G., Baron A.D. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation* 2000; 101: 2040-2046. **13.** Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334. **14.** Hoogeveen E.K., Kostense P.J., Jakobs C., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.A. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000; 101: 1506-1511.

15. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000; 13(1 pt 2): 3S-10S. **16.** Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-1384. **17.** Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350. **18.** Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346: 393-403. **19.** Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.

20. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.

Genetyka molekularna otyłości

Iwona Wybrańska, Aldona Dembińska-Kieć

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Katedra Biochemii Klinicznej, Zakład Biochemii Klinicznej

Wstęp

Otyłość przyczynia się do powstawania wielu klinicznych powikłań, wyraźnie ujemnie wpływających na jakość zdrowia i długość życia. Jest ona stanem predysponującym do rozwoju cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy tętnic wieńcowych, zwyrodnieniowych chorób serca, niektórych chorób wątroby i nerek, płuc, skóry, układu kostno-stawowego, kamicy dróg żółciowych, skazy moczanowej, a także bezdechu sennego i depresji. Stanowi także istotny czynnik utrudniający leczenie operacyjne, pogarszający rokowanie w przypadkach urazów mechanicznych, ostrych zakażeń (1).

Jolliffe – wybitny przedstawiciel nauki o żywieniu w USA – wyliczył, że likwidacja nowotworów złośliwych wydłużyłaby przeciętny okres życia obywateli tego kraju o 2 lata, likwidacja otyłości przedłużyłaby średni okres życia o 4 lata – miałyby więc pod względem statystycznym, dwukrotnie większe znaczenie (1).

Otyłość, zanim stała się przedmiotem badań fizjologicznych i klinicznych, była zjawiskiem z zakresu obyczajowości i kultury. Postrzegana była z jednej strony jako ukarane obżarstwo, a z drugiej zaś strony nadmiar tkanki tłuszczowej, a szczególnie u dziecka, był synonimem zdrowia. Ten pogląd pochodzi z zamierzchłych epok, niewątpliwie z okresu gdy ilość dostępnych środków żywnościowych była niewielka, a jedynie w rzadkich przypadkach mógł zdarzyć się nadmiar pożywienia i wystąpienie otyłości. Bieda i choroby powodują wychudzenie, stąd też zrodziło się powiązanie nadmiaru masy tkanki tłuszczowej ze stanem zdrowia (2).

Dopiero w 1999, na konwencji mediolańskiej, otyłość została zakwalifikowana w rejestrze chorób jako przewlekła choroba o skomplikowanej, wieloczynnikowej etiologii (3).

Polepszenie stanu zdrowia mieszkańców naszego kraju w znacznej mierze zależy od skuteczności programów zwalczania chorób o społecznym znaczeniu. Otyłość jest istotnym problemem społecznym i indywidualnym. Poznanie charakterystycznych dla danej społeczności przyczyn powstawania otyłości stwarza lepsze możliwości zapobiegawcze i lecznicze. Wiąże się to również z opracowaniem bardziej skutecznego narodowego programu prewencyjnego.

Otyłość jest chorobą o patomechanizmie zdeterminowanym zarówno przez podłoże dziedziczne, jak i czynniki otoczenia. W rozdziale tym omówione będą

jedynie czynniki dziedziczne i postęp wiedzy związanej z odkrywaniem nowych genów i ich zmienności związanych z powstawaniem i rozwojem otyłości.

Czynnik dziedziczny otyłości

Rozróżnienie procentowego udziału czynnika genetycznego i środowiskowego w otyłości przypisuje się badaniom duńskim (4, 5) prowadzącym analizy zmienności masy ciała pomiędzy rodzeństwem a rodzicami biologicznymi i adoptowanymi. Stunkard badał różnice w indeksie masy ciała (BMI) pomiędzy bliźniętami jedno- i dwujajowymi wychowywanymi osobno i razem. Współczynniki korelacji w obrębie par bliźniąt jednojajowych były podobne, bez względu na to, czy dzieci te były wychowywane osobno, czy też razem (6). Innymi słowy środowisko, w którym wychowywane są bliźnięta jednojajowe, wpływa w niewielkim stopniu na rozwój otyłości w wieku dorosłym. Badacze ci na podstawie analiz przypisują czynnikowi dziedzicznemu aż do 70% odpowiedzialności za rozwój otyłości.

Dodatkową wiedzę na ten temat przynoszą badania Bouchard et al. z 1990 (6), w których 12 par identycznych męskich bliźniąt było karmionych dietą obliczoną o 1000 kcal ponad przewidywane dzienne zapotrzebowanie pokarmowe. Zmienność pomiędzy parami, w porównaniu do zmienności w obrębie pary, była 3-krotnie wyższa. Różnice pomiędzy parami w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej i stosunek masy brzusznej tkanki tłuszczowej do podskórnej tkanki tłuszczowej różnił się aż sześciokrotnie w stosunku do zmienności w obrębie pary.

Różnica w średniej masie ciała w rodzinach, u których otyłość występuje dziedzicznie, w porównaniu do średniej masy ciała w populacji ogólnej dobranej pod względem wieku i płci, różni się na korzyść rodzin około 3-krotnie.

Na podstawie różnic we wskaźniku konkordancji, w badaniach bliźniąt jednojajowych oraz rodzeństwa adoptowanego do różnych środowisk wykazano, że udział czynników dziedzicznych ma znaczący wpływ na rozwój otyłości i waha się w granicach pomiędzy 52–75% (7).

Genetyczne podłoże otyłości jest niejednorodne. Istnieje niewielki odsetek pacjentów, u których otyłość wiąże się z mutacją chromosomową – delecją bądź insercją w obrębie dużej części chromosomu. Choroby te dziedziczone są zarówno autosomalnie dominująco (Syndrom Pradera-Willego), recesywnie (Bardet-Biedl), czy są dziedziczone jako cecha związana z płcią (Syndrom Wilsona Turnera).

Występują również mutacje, które doprowadzają do powstawania otyłości olbrzymiej: to mutacje jednogenowe uszkadzające w sposób zasadniczy funkcję białka biorącego udział w regulacji gospodarki energetycznej. Przykładami są dziedziczone autosomalnie dominująco mutacje białka agouti czy autosomalnie recesywnie mutacje uszkadzające funkcję leptyny, receptora leptyny, karboksypeptydazy E i IRS-1.

Najczęstszą przyczyną powstawania otyłości o różnym stopniu nasilenia są mutacje neutralne, które w niewielkim stopniu zmieniają funkcję lub aktywność białek uczestniczących w regulacji gospodarki energetycznej ustroju, uwrażliwiając w ten sposób metabolizm komórkowy na przewagę procesów magazynowania energii nad procesami wydatkowania i rozpraszania w postaci ciepła. Cechy te, zwane czasami cechami poligenicznymi, ugruntowane zostały przez wieki przez pozytywną selekcję osobników mniej wrażliwych na niedobory pokarmowe. Powstała nawet teoria opisująca to zjawisko jak tzw. teoria „trifity genotypu”, czyli genotypu oszczędnego. Teoria ta stosuje się również do innych chorób, w których udowodniono współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych, takich jak np. nadciśnienie tętnicze. Ten typ genetycznej skłonności ugruntowanej przez wiele lat u osób na danym terenie jest modyfikowany przez zmieniające się gwałtownie warunki środowiskowe, prowadząc do rozwoju choroby o różnym nasileniu (8).

Czasem otyłość nie ujawnia się u osoby, która odziedziczyła skłonność do oszczędnego genotypu. Oznacza to, że ze strony czynników środowiskowych zadziałały mechanizmy zabezpieczające, bądź też inny czynnik genetyczny jest na tyle silny, że choroba się nie ujawniła.

W kolejnych częściach niniejszego rozdziału zostaną przedstawione poznane dotychczas genetyczne uwarunkowania powstawania otyłości.

Mutacje chromosomowe jako przyczyny otyłości

Choroba określana jako zespół Pradera-Willego lub zespół Angelmana

Choroba ta po raz pierwszy została opisana 45 lat temu jako choroba genetyczna charakteryzująca się zaburzeniami umysłowymi i fizycznymi (9). Bezpośrednią jej przyczyną jest mutacja polegająca na dużej (zwykle 4Mb) delecji fragmentu chromosomu 15 (15q11-q13) i jest w głównej mierze dziedziczona od ojca (70–75%). Mutacja dotycząca tego samego fragmentu chromosomu dziedziczona od matki zwana jest zespołem Angelmana. Taki model dziedziczenia, w którym zasadnicze znaczenie ma pochodzenie nieprawidłowego allelu, jest określany mianem imprintingu genetycznego. Geny pochodzenia ojcowskiego i matczynego nie są równouprawnione do ekspresji cechy. Różnica między nimi polega na trwałym zablokowaniu ekspresji genetycznej poprzez na przykład metylację całych segmentów DNA w chromosomach pochodzących od jednego z rodziców. Imprintingiem genetycznym, nazywanym czasem wpojeniem albo naznaczeniem lub też piętnowaniem genomowym rodzicielskim, określa się brak ekspresji nieprawidłowego allelu, jeśli jest przekazywany przez osoby jednej płci.

Mówi się zatem o imprintingu matczynym, jeżeli dzieci, które otrzymały gen choroby od matki, są zdrowe, natomiast choruje potomstwo jej brata (10).

Szczególnym przykładem imprintingu genetycznego są dwie choroby, które należą do tak zwanych zespołów dysmorficznych: zespół Pradera-Willego i zespół Angelmana. Geny odpowiedzialne za rozwój obu chorób znajdują się w tym samym regionie długiego ramienia 15 chromosomu (15q11). Obie choroby rozpoznaje się już w wieku dziecięcym, a ich symptomatologia obejmuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego (11).

Zespół Angelmana w 75% przypadków spowodowany jest utratą matczynego fragmentu chromosomu 15 (delecja 15q11). Wśród nich do 6% stanowią mikrodelecje regionu odpowiedzialnego za utrzymanie aktywności matczynego chromosomu. W pozostałych przypadkach przyczyną choroby są inne mutacje, w tym mutacje punktowe genu ligazy białkowo-ubikwitynowej. Rzadką przyczyną zespołu Angelmana jest obecność dwóch ojcowskich kopii chromosomu 15 (izodisomiczność ojcowska) (tab. 1), spowodowana zaburzeniem podziału mejozy (nondysjunkcją). W szczególnych rodzinach przemieszczenie fragmentów chromatyd (translokacja) między chromosomem 15 a innym autosomem jest przyczyną zaburzeń metylacji i prowadzi, jeśli taki chromosom przekazuje matka – do zespołu Angelmana lub, gdy translokowany chromosom pochodzi od ojca – do zespołu Pradera-Williego. Konsekwencją każdego z wymienionych zaburzeń genetycznych w zespole Angelmana jest przypisanie choroby stracie matczynego materiału genetycznego; choroba nie może być przekazana (imprinting ojcowski) przez mężczyznę (12).

Przyczyna molekularna	Zespół Pradera-Willego	Zespół Angelmana
delecja	delecja chromosomu ojcowskiego (75%)	delecja chromosomu matczynego (75%)
izodysmiczność rodzicielska	pochodzenia matczynego powstająca w procesie mejozy (22%)	pochodzenia ojcowskiego powstająca w procesie mejozy (2%)
imprinting genetyczny a) wrodzony b) sporadyczny	mikrodelecje (7-200 kb) 1% + klasyczne 2%	mikrodelecje (7-200 kb) 1% + klasyczne 2%
mutacje jednogenowe	brak	matczyny gen ligazy białkowo-ubikwitynowej UBE3A (7%)
translokacje nieznana etiologia	1% dziedziczone od ojca brak	brak 13%

Tab. 1 Złożona przyczyna genetyczna zaburzeń genetycznych w obrębie chromosomu 15 (q11-g13) w zespole Prader-Williego i Angelmana

Zespół Angelmana jest również interesujący z innego powodu. Jest to pierwsze odkryte zaburzenie szlaku degradacji białek spowodowane brakiem ligazy białkowo-ubikwitynowej. Enzym ten jest również pierwszym poznanym przykładem odmiennej ekspresji tkankowej allelu matczynego (10).

W zespole Pradera-Williego stwierdza się imprinting matczyny: choroba nie występuje, jeśli nieprawidłowy allel przekazała matka. Gen podlegający imprintingowi w zespole Pradera-Williego wykazuje ekspresję w ośrodkowym układzie nerwowym, a jego budowę charakteryzuje wielokrotne powtórzenie długich motywów nukleotydowych i skomplikowany mechanizm składania eksonów.

Zespół Pradera-Williego charakteryzują różne zaburzenia fizyczne i psychiczne. Są to między innymi: niski wzrost, nadmierny apetyt połączony z narastającą oty-



Ryc. 1 Zespół Pradera-Williego wg (10) Burman P., Ritzen M., Lindgren AC.: Endocrine dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* (2001) 22(6): 787-799. Zamieszczono za zgodą autorów i rodziców dziecka.

łością, dysmorficzna budowa, niskie napięcie mięśniowe, hipogonadyzm, zaburzenia umysłowe, zaburzenia behawioralne, zaburzenia snu, bezdech senny. Fotografia 11-letniego chłopca (ryc.1) przedstawia typowy obraz zespołu Pradera-Williego. Zaburzenie to pojawia się u jednego dziecka na 10 000–25 000 zdrowych.

Kryteria diagnostyczne w zespole Pradera-Williego

Poniżej podano 3 rodzaje kryteriów diagnostycznych dla tego zespołu. U dzieci w wieku poniżej 3 lat diagnozuje się zespół Pradera-Williego, jeżeli posiadają 5 punktów (>4 punktów w głównych kryteriach diagnostycznych), a u starszych dzieci i dorosłych jeżeli 8 punktów (>5 punktów w głównych kryteriach diagnostycznych) (10).

Główne kryteria (1 punkt za każdy):

- hipotonia ujawniająca się w wieku noworodkowym i dziecięcym;
- zaburzone przyjmowanie pokarmów w wieku dziecięcym, zaburzenia rozwojowe;

- gwałtowny i szybki przyrost wagi w wieku dziecięcym, 1–6 lat;
- charakterystyczny kształt twarzy: wąska twarz, oczy o kształcie migdałów, małe usta, cienka wargą górną, kąciaki ust skierowane ku dołowi;
- hypogonadyzm, niedorozwój zewnętrznych narządów płciowych lub/i zaburzenia dojrzewania;
- opóźnienia rozwojowe, upośledzenia psychiczne, problemy z uczeniem;
- obsesyjne obżarstwo;
- delecja fragmentu 15q11-q13 chromosomu 15 lub inne deformacje tego fragmentu widoczne w analizie cytogenetycznej.

Kryteria o mniejszej sile diagnostycznej (0,5 punktu za każdy):

- obniżony poziom ruchów płodu, ospałość w wieku niemowlęcym;
- typowe zaburzenia behawioralne: napady złości, gwałtowność, wybuchowość, surowość, obsesyjne/nałogowe zachowanie, zaborczość, upartość, kłamliwość;
- zaburzenia snu, bezdech senny;
- niski wzrost do 15 roku życia;
- jaśniejsze oczy, włosy i kolor skóry;
- mniejsze niż u rówieśników ręce i stopy;
- wąskie ręce od strony łokciowej;
- daleko- bądź krótkowzroczność;
- gęsta, lepka ślina;
- kłopoty z artykulacją dźwięków;
- wypryski skórne.

Dodatkowe kryteria ułatwiające diagnozę (0 punktów):

- wysoka bariera bólu;
- niska częstość wymiotów;
- zaburzenia termogenezy i kontroli temperatury ciała;
- skolioza i kyfoza;
- wczesne dojrzewanie płciowe;
- osteoporoza;
- niezwykle umiejętności układania puzzli i tamigłówek.

Pierwszą charakterystyczną cechą noworodków, które rodzą się z zespołem Pradera-Willego, to niskie napięcie mięśniowe i trudności w ssaniu pokarmu matki. Dzieci te przez swoją nadmierną żarłoczność i nienasycony apetyt wymagają od początku karmienia butelką i stają się już nadmiernie otyłe średnio w wieku 4 lat. Niestety, otyłość pogłębia się z wiekiem, często osiągając wagę nawet 2x większą od należnej w wieku 15–17 lat. Często chorzy na zespół Pradera-Willego zapadają na główne choroby będące konsekwencjami otyłości. Zespół me-

taboliczny, cukrzyca typu 2 i choroba niedokrwienna serca – to główne przyczyny ich wczesnej śmiertelności (11).

Najczęstsze zaburzenia metaboliczne towarzyszące zespołowi Pradera-Willego to nietolerancja glukozy, insulinooporność i cukrzyca typu 2, duży procent pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię i częste zawały serca, zaburzenia snu i bezdech senny. W wielu publikacjach wskazuje się na niższy poziom hormonu wzrostu i IGF-1 w tym zespole, w odpowiedzi na stymulację, w porównaniu do innych zdrowych pacjentów. Są też przesłanki wskazujące na poprawę stanu klinicznego pacjentów leczonych hormonem wzrostu (11).

Zespół Badet-Biedl'a

Zespół Badet-Biedl'a klasyfikowano dawniej do grupy chorób nazywanych zespołem Laurence-Moon-Biedl'a. Obecnie jednak uważa się zespół Badet-Biedl'a za osobną jednostkę chorobową dziedziczną autosomalnie recesywnie. Cechami charakterystycznymi tej choroby jest znaczna otyłość brzuszna, zaburzenia umysłowe, dysmorficzna budowa kończyn (syndaktylia, brachydaktylizm, polidaktylia), zwyrodnienie i barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, niedoczynność gonad, niedorozwój narządów płciowych u mężczyzn, niewydolność nerek, nieprawidłowa budowa nerek i zaburzenia funkcjonalne (13).

Zespół Badet-Biedl'a jest rzadkim zespołem genetycznym, w 1988 roku odnotowano około 500 zdiagnozowanych przypadków tej choroby w Europie. Liczba przypadków tej choroby różni się znacznie w różnych krajach. W rodzinach pochodzących od angielskich osadników w Kanadzie określono, że częstość tej choroby to 1:17 500 żywych porodów. Jest to dziesięciokrotnie częściej niż w Szwajcarii (1:160 000 żywych porodów) i prawie z podobnym prawdopodobieństwem jak u Beduinów zamieszkujących w Kuwejcie (1:13 000). W Wielkiej Brytanii zespół Badet-Biedl'a spotyka się natomiast bardzo rzadko (1:125 000). Zaburzenia charakterystyczne w zespole Badet-Biedl'a pojawiają się już w okresie niemowlęcym. Dzieci w wieku 3 lat rozwijają niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze, otyłość i opóźnienia rozwojowe. Duże wady rozwojowe doprowadzają do przedwczesnej śmiertelności w dzieciństwie. Choroba ta często nie jest prawidłowo diagnozowana w dzieciństwie (13).

Diagnostyka genetyczna choroby Badet-Biedl'a

Genetyczna przyczyna choroby Badet-Biedl'a jest heterogenna. U 28% rodowodów nie udało się znaleźć sprzężenia genetycznego z żadnym ze znanych locus genowym, a w pozostałych przypadkach wykazano sprzężenie z pięcioma różnymi locus (BBS 1–5), znajdującymi się w różnych miejscach genomu:

- BBS1 zlokalizowany na 11q (14, 15, 16),
- BBS2 zlokalizowany na 16q (14),
- BBS3 zlokalizowany na 3p (14),
- BBS4 zlokalizowany na 15q (14),
- BBS5 zlokalizowany na 2q (14).

Największy odsetek (47%) mutacji prowadzących do powstania zespołu Badet-Biedl'a zmapowano w locus 11q13 (BBS1). U większości rodzin z zespołem Badet-Biedl'a żyjących w Europie Północnej jest to sprzężenie genetyczne z odcińkiem o długości 2,9 cM, w regionie pomiędzy dwoma markerami D11S4205 a D11S913. Znalaziono wiele polimorfizmów w tym regionie, choć żaden z nich nie był mutacją wywołującą tę chorobę bezpośrednio (13).

Choroba ta w 17% jest cechą sprzężoną z locus 16q21 (BBS2) w populacji białej. Natomiast sprzężenie BBS3 występuje tylko w populacji Beduinów. W populacji europejskiej w 32–35% spotyka się chorych na zespół Badet-Biedl'a, u których występuje sprzężenie genetyczne z locus BBS4 (15q22.3-q23) (13).

Pacjenci cierpiący na chorobę Badet-Biedl'a o genotypie BBS1 są zwykle wyższego wzrostu niż ich zdrowi rodzice, w przeciwieństwie do pacjentów o genotypie BBS2 i BBS4, którzy są znacząco niższego wzrostu. U pacjentów o genotypie BBS3 najczęściej występuje polidaktylia wszystkich czterech kończyn, a u pacjentów z genotypem BBS4 deformacja ta dotyczy tylko rąk, wiążąc się równocześnie z otyłością olbrzymią już we wczesnym dzieciństwie. Genotyp BBS2 to najszczęśliwsza forma zespołu Badet-Biedl'a. Badania ostatnich lat wykryły sprzężenie tej choroby z locus genowym BBS6, zlokalizowanym 20q12 w populacji emigrantów europejskich w Nowej Funlandii, gdzie zapadalność na zespół Badet-Biedl'a jest dziesięciokrotnie większa niż na kontynencie europejskim. Badania te pozwoliły na ustalenie pierwszego genu o nazwie BBS6, którego mutacja doprowadza do rozwoju zespołu Badet-Biedl'a (13).

Zwrócono uwagę na zespół McKusick-Kaufman'a, diagnozowany z dużą częstością w populacji Amishów, wiążący się z również polidaktylią, a dodatkowo z obrzękiem dróg rodnych i powikłaniami sercowo-naczyniowymi występującymi przy braku otyłości. Produkt białkowy genu zlokalizowanego w locus genowym MKKS/BBS6 to białko podobne do charperoniny, które bierze udział w procesie fałdowania białek. Prawdopodobną przyczyną zwyrodnienia siatkówki w zespole Badet-Biedl'a o genotypie BBS2 jest mutacja w genie kinezyiny KIFC3, a defekt w miozynie IXA, której ekspresja występuje w wielu tkankach związanych z powstawaniem zmian degeneracyjnych w tym zespole, jest również potencjalną przyczyną tej choroby (13).

Podsumowując: jak dotąd nie poznano bezpośredniej molekularnej przyczyny powstawania zespołu Badet-Biedl'a. Prawdopodobnie jej przyczyna jest plejotropowa, zależna od regionu świata i populacji, w której występuje.

Możliwe również, że bezpośrednia przyczyna leży w mutacji genu, którego aktywność jest związana z dojrzewaniem narządów we wczesnym okresie zarodkowym, stąd też analiza sprzężeń genetycznych stosowana w analizie rodowodów nie jest skuteczna do jej identyfikacji.

Kryteria diagnostyczne zespołu Badet-Biedle'a

U 98% chorych z zespołem Badet-Biedle'a obserwuje się otyłość, której parametry (rozmieszczenie tkanki tłuszczowej czy parametry energii spoczynkowej) nie różnią się istotnie od otyłości prostej. Jest to rodzaj otyłości dotyczącej głównie tułowia. U 45% jest to otyłość olbrzymia $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$. Ponadto u chorych tych występuje (13):

- zwyrodnienie siatkówki (u 100% pacjentów), prowadzące do ograniczenia pola widzenia, poważnych wad w rozróżnianiu barw i wyższy próg adaptacji na ciemność,
- zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (8%),
- polidaktylia (58%) o wiele częściej dotyczy kończyn dolnych niż rąk,
- syndaktylia, brachydaktylia (stopy) (u 100%),
- makrocephalia (17%),
- nieprawidłowa budowa szkieletu (bioder, deformacje czaszki, kości piszczeli),
- hipogonadyzm u 88% pacjentów (niedorozwój jąder i zewnętrznych narządów płciowych męskich),
- zaburzenia miesiączkowania (nieregularności cyklu), niski poziom estrogenów,
- hiperinsulinemia, insulinooporność, cukrzyca (u 45%),
- zaburzenia czynnościowe nerek powszechnie u wszystkich pacjentów, w różnym stopniu nasilenia,
- opóźnienie rozwoju umysłowego u 36–41%.

Mężczyźni z zespołem Badet-Biedle'a są zwykle bezpłodni, a kobiety pomimo zaburzeń endokrynologicznych i płodności rodzą dzieci.

Diagnostyka różnicowa innych genetycznych wad związanych z otyłością

Powyżej opisano najczęściej występujące zespoły wywołane przez mutacje genomowe przyczyniające się do rozwoju otyłości olbrzymiej. W tabeli 2 przedstawiono nieomówione w tekście zespoły, których występowanie jest również bardzo rzadkie. Przedstawiono sposób dziedziczenia cechy oraz typowy obraz kliniczny (13).

Lipodystofia

Omawiając genetycznie zdeterminowane wady prowadzące do powstania i rozwoju otyłości, dla porządku warto wspomnieć o grupie chorób, które prowadzą do częściowej bądź całościowej utraty tkanki tłuszczowej. Brak lub znaczne ograniczenie w liczbie komórek tkanki tłuszczowej jest równoznaczny z brakiem wytwarzanych przez nie metabolitów, takich jak np. leptyny, której niedobory wiążą się z brakiem zahamowania apetytu i olbrzymią żarłocznością (17).

Nazwa choroby	Obraz kliniczny
Zespół Laurence-Moon'a (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	opóźnienie rozwoju umysłowego normalny wzrost otyłość (ujawniająca się w wieku dziecięcym 1–2 lata) hipogenitalizm retinopatia nasilająca się ataxia <i>spastic paraplegia</i>
Zespół Alstom'a (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość brzuszna (ujawniająca się w wieku dziecięcym 2–5 lat) wzrost normalny inteligencja normalna ciężka, postępująca dziecięca dystrofia siatkówki u mężczyzn hipogonadyzm zaburzenia słuchu doprowadzające często do głuchoty cukrzyca pojawiająca się w drugiej lub w trzeciej dekadzie życia choroby nerek
Zespół Cohen'a (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość brzuszna (ujawniająca się w wieku około 5 lat) niski lub wysoki wzrost zaburzenia budowy twarzoczaszki, (rozszczip wargi, podniebienie pierwotne i dysplastyczne uszy). obniżone napięcie mięśniowe umiarkowane do znacznych zaburzeń umysłowych nieodczynność gonad i opóźnione dojrzewanie
Zespół Carpenter'a (dziedziczony autosomalnie recesywnie)	otyłość pośladkowo-udowa normalny wzrost <i>acrocephalia</i> polidaktylia lub syndaktylia hipogonadyzm niewielkie upośledzenie umysłowe
Zespół Biemond'a (bardzo rzadki zespół podobny do zespołu Badet-Biedl'a)	otyłość (występuje nie we wszystkich przypadkach) zaburzenia umysłowe niski wzrost coloboma tęczówki polidaktylia hipogenitalizm wodogłowie i zaburzenia kostnienia czaszki

Tab. 2 Diagnostyka różnicowa genetycznych wad związanych z otyłością.

Brak adipocytów i możliwości magazynowania nadmiaru triglicerydów w tkance tłuszczowej jest przyczyną znacznej lipotoksyczności we wszystkich tkankach. Dlatego też, podobnie jak otyłości, lipodystrofii towarzyszy insulinooporność, hiperpoglikemia i hipertriglicerydemia (18).

Jedną z klasyfikacji dzieli lipodystrofię na uogólnioną, częściową i lokalną. Uogólnioną i częściową mogą być dziedziczne lub nabyte. Obserwuje się również choroby neurologiczne towarzyszące zwykle lipodystrofiom, szczególnie dotyczy to dziedzicznych form lipodystrofii uogólnionych i częściowych. W przypadku lipodystrofii uogólnionych są to: opóźnienia umysłowe, rozstrzeń aorty, nowotwory podwzgórza, a w przypadku częściowych: choroby dróg piramidowych, padaczka, głuchota, opóźnienia umysłowe i zwapnienia zwojów podstawowych (17).

Mutacje jednogenowe prowadzące do rozwoju otyłości

Podczas badań dziedzicznych przyczyn powstawania otyłości na modelach zwierzęcych sklasyfikowano szereg genów mogących mieć bezpośrednie znaczenie w etiopatologii tej choroby. Mutacje, które doprowadzają do braku transkrypcji lub ekspresji genów, trwale uszkadzając szlak metaboliczny odpowiedzialny za regulację gospodarki energetycznej ustroju, doprowadzają do rozwoju otyłości. Te tak zwane jednogenowe przyczyny powstawania otyłości są niezwykle rzadkie. Opisano pojedyncze rodziny, u których przyczyną otyłości są właśnie tego typu mutacje. Otyłość, która powstaje w ich wyniku, rozwija się już we wczesnym dzieciństwie. Do takich genów zaliczamy przykładowo gen leptyny (Lep), receptora leptyny (Lepr), receptora jądrowego aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PPAR- γ), proopiomelanokortyny (POMC) i inne. W tym podrozdziale opisane zostaną poznane dotychczas jednogenowe przyczyny powstawania otyłości rodzinnej. Obecnie opisano rolę 7 genów, których mutacje są przyczyną jednogenowej otyłości u ludzi. Liczba poznanych mutacji jednogenowych jest niewielka i wzrasta niezwykle powoli (19). Pomagają w tym modele zwierzęce, których udział w badaniu tego typu mutacji jest ogromny. Jednakże czasami nie udaje się przenieść wyników uzyskanych na zwierzętach do ludzi. Tak na przykład gen *tubby*, o udowodnionym znaczeniu w powstawaniu otyłości u myszy, nie ma u ludzi swojego funkcjonalnego odpowiednika (19).

Mutacja genu *agouti*

Gen *agouti* był pierwszym sklonowanym genem „otyłości”. Produkt tego genu, białko ASP (z ang. *agouti* signaling protein), jest białkiem 133-aminokwaso-

wym (o masie cząsteczkowej 16 kD). Ekspresję tego białka wykryto w skórze, jądrach i tkankach embrionalnych. Jego funkcja jest poznana jedynie w mieszkach włosowych w okresie płodowym. Gen ten indukuje wytwarzanie pheomelaniny w melanocytach, formując w ten sposób charakterystyczną wstęgę w otoczce włosowej (żółta podszczytowa wstęga we włosach koloru brązowego lub czarnego). Mutacje w jego promotorze zwane: A^y i A^w , dziedziczone są dominująco i wywołują ektopową nadekspresję tego genu we wszystkich tkankach. Myszy będące nosicielami tej mutacji charakteryzują się żółtym kolorem futra, niepohamowaną żarłocznością, otyłością, hyperinsulinemią i bezpłodnością. ASP hamuje wiązanie α -MSH, produktu proteolizy proopiomelanokortyny (POMC), do receptorów melanokortynowych, które należą do rodziny receptorów związanych z białkami G (19). ASP ma szczególnie silne powinowactwo do MCR-1 i MCR-4, dwu z pięciu znanych receptorów z tej rodziny. Otyłość i żółte futro u myszy są konsekwencją dwóch niezależnych od siebie zjawisk. Myszy o genotypie e/e , u których nie występuje synteza eumelaniny, są żółte i nieotyłe. Natomiast myszy, które są nosicielami mutacji A^w , u których mutacja nie pozwala na syntezę pheomelaniny, są natomiast czarne i otyłe. Podobnie mutacja MCR-1 wywołuje powstawanie żółtych i nieotyłych myszy, natomiast myszy pozbawione genu MCR-4, którego ekspresja jest szczególnie wysoka w podwzgórzcu, są otyłe o czarnym futrze. Badania te dały podstawę do twierdzenia, że receptor MCR-4 jest odpowiedzialny za regulację równowagi energetycznej i wiąże mutację ASP z otyłością. Oprócz α -MSH, wywarzanego przez neurony podwzgórzowe i przysadkę mózgową, ligandami dla receptora MCR-4 są również AGRP (z ang. agouti related protein) i zdeacetylowana forma α -MSH, ekspresja których występuje normalnie w przysadce mózgowej. Białko AGRP ma strukturę częściowo homologiczną do ASP, a jego nadekspresja występuje w wielu postaciach otyłości typu „yellow” i mutacjach MCR-4 u myszy (19). W ten sposób ektopowa ekspresja ASP może indukować powstawanie otyłości poprzez zaburzenie normalnego działania AGRP. Ponadto sugeruje się, że γ -MSH, inny metabolit POMC, strukturalnie zbliżony do α -MSH ma również swój udział w regulacji energetycznej poprzez współdziałanie na drodze MCR-3 w podwzgórzcu (19).

Badania ostatnich lat dotyczące genu „machoniowego” (mg) świadczą o jeszcze bardziej złożonym mechanizmie powstawania otyłości związanej z genem $agouti$. Homozygotyczna mutacja w genie mg prowadzi do ochrony przed powstaniem żółtej barwy włosów i rozwojem otyłości u myszy A^y , a nie u myszy posiadających mutację w MCR-1 i MCR-4. Sugeruje to zaburzenie dotyczące białka na szlaku pomiędzy mutacją A^y a receptorem melanokortyny. Gen „machoniowy” odpowiada za ekspresję białka przezbłonowego o masie 150 kD, zbliżonego pod względem homologii do białek podścieliska międzykomórkowego (19).

Mutacje genu *tubby*

U myszy homozygotyczna mutacja w genie „*tubby*” jest związana z otyłością powstającą w późnym wieku, głuchotą, zwyrodnieniem siatkówki, Otyłość ta nie jest związana z rozwojem cukrzycy typu 2. Ten fenotyp otyłości powstaje w wyniku mutacji punktowej, która doprowadza do utraty c-końca białka w wyniku błędów w procesie splicing’u mRNA. Gen *tubby* należy do rodziny genów zwanych *tubby-like*, o nieznannej funkcji. U ludzi homologi genów *tubby* to geny *TUB* i *TUB-like* zwane też *TULP-1*, *TULP-2* i *TULP-3*. Otyłość u ludzi nie wykazuje sprzężenia z genami tej rodziny. *TULP-1* i *TULP-2* natomiast są związane z *retinis pigmentosa* i zwyrodnieniem pręcików siatkówki. Geny te wykazują wysoką homologię do fosfodiesterazy i mogą być związane z regulacją apoptozy tych komórek (19, 20).

Leptyna – gen *Lep* (u ludzi), a u gryzoni gen *ob*

Duże znaczenie dla zrozumienia etiologii otyłości było odkrycie u myszy genu leptyny i roli tego białka w hamowaniu apetytu po spożyciu posiłku. Homozygotyczna mutacja u myszy *ob/ob* jest przyczyną otyłości i cukrzycy w dzieciństwie. Dodatkowo myszy te charakteryzują się ogromną żarłocznością, hipotermią, hiperkortykosterolemią, niskim wzrostem i bezpłodnością. Metodą klonowania pozycyjnego scharakteryzowano i umiejscowiono gen odpowiedzialny za wytwarzanie leptyny u myszy i u ludzi. Gen ten u ludzi jest zlokalizowany w regionie q31.3 na chromosomie 7. Gen *lep* koduje 167-aminokwasowe (16 kD) białko leptyny, które należy do rodziny cytokin klasy I. Struktura pierwszorzędowa tego białka jest bardzo konserwatywna (84% homologii pomiędzy mysim a ludzkim genem). Substytucja 314C>T, wywołująca zakończenie translacji w kodonie 105 tego genu (ekson 3) i delecja 398G> Δ w kodonie 133 to dwie opisane dotychczas u ludzi jednogenowe mutacje tego genu. Dziedziczenie tej cechy jest niecałkowicie recesywne.

Ekspresja genu leptyny zachodząca w tkance tłuszczowej jest regulowana hormonalnie oraz przez czynniki dietetyczne. Jej stężenie koreluje ze stopniem nadwagi i otyłości. Zaburzenie to połączone jest z wczesną cukrzycą i niepłodnością. BMI pacjentów – nosicieli tych mutacji już w wieku 6 lat osiąga wartości powyżej 30, a w wieku 30 lat dochodzi do 50 kg/m². Egzogenne podanie leptyny leczy wszystkie objawy tej choroby (19, 20).

8-letnia dziewczynka i jej blisko spokrewniona kuzynka z rodziny pakistańskiej zostały opisane w literaturze jako przykłady wczesnego pojawienia się cech tego zaburzenia (4 i 3 miesiące życia). Opisano u tych dzieci bardzo silną hiperfagię, niski poziom leptyny i znaczną otyłość. Przyczyną była delecja 398G> Δ ,

przesunięcie ramki odczytu i zakończenie translacji po Gly132. Rodzice i jedno z rodzeństwa byli heterozygotami. Badania przeprowadzone na tej rodzinie udowodniły rolę leptyny w powstawaniu otyłości.

Opisano również mutację polegającą na transwersji 314C>T, powodującej zamianę 105Arg>Trp i zakończenie translacji. Homozygoty pod względem tej mutacji cechuje otyłość olbrzymia, niski poziom leptyny, hyperinsulinemia i hyperglikemia. Mężczyzna – heterozygota – opisany w literaturze, posiadał charakterystyczną podwzgórzową niedoczynność gonad i zaburzenie czynności współczulnego systemu nerwowego, kobiety natomiast cechował wrodzony brak miesiączkowania. Odkrycia te pokazały silny związek leptyny nie tylko z regulacją bilansu energetycznego i otyłością, ale i z procesem dojrzewania płciowego (19, 20).

Receptor leptyny – u ludzi gen *LEPR*, u myszy – gen *db*

Gen receptora leptyny, zlokalizowany w odcinku p31 na chromosomie 1, odpowiada za prawidłowe przekazanie sygnału obwodowego do ośrodków w mózgu regulujących uczucie sytości. Substytucja G>A w eksonie 16 tego genu powoduje tak nadmierny apetyt, że w wieku 13 lat osoby obciążone tą mutacją osiągają BMI=71 kg/m². Osoby obciążone dziedzicznie tą mutacją mają podobny fenotyp do opisanego powyżej, u nosicieli mutacji leptyny, lecz są niewrażliwe na leczenie egzogenne leptyną. Receptor leptyny, z powodu dużej zmienności w procesie alternatywnego splicingu, występuje w kilku tkankowo specyficznych izoformach. Forma długa OB-Rb, występująca w przysadce, jest receptorem odpowiedzialnym za przekazanie sygnału leptynowego. Jest zbudowana z dużej pozakomórkowej i jednej transmembranowej domeny, a część wewnątrzkomórkowa zawiera strukturę wiążącą kinazę typu Janus (JAK) i część przetwarzającą sygnał i aktywator transkrypcji STAT. Myszy db/db mają mutacje w części komórkowej receptora leptyny, natomiast mutacje typu Zucker i Koletsky u szczurów dotyczą części pozakomórkowej receptora. Mutacje te fenotypowo wiążą się z dyslipidemią, hiperglikemią lub zaburzoną tolerancją glukozy; szczury typu Koletsky dodatkowo mają genetyczne nadciśnienie (19, 20).

Proopiomelanokortyna – gen *POMC*

Gen POMC zlokalizowany jest w odcinku p23 na chromosomie 2. Określenie roli genu proopiomelanokortyny w rozwoju otyłości i poznane mutacje pochodzą w większości z prac Hinney'a i wsp. 1999, który opisał 14-letnią dziewczynkę o BMI 32,2 kg/m², homozygotę pod względem insercji 9 nukleotydowego od-

cinka pomiędzy kodonem 73 a 74 i 16-letnią kobietę heterozygotę z 6. nukleotydową insercją w kodonie 176 i transwersją G>T w nukleotydzie 7316 połączoną z mutacją nonsensowną 7341A>G, o BMI=36 kg/m². Mutacja 7013G>T (substytucja), współwystępująca z delecją 7133C>Δ (w obrębie eksonu 3), prowadzi do wystąpienia otyłości o BMI powyżej 30 już w wieku 2 lat, a substytucja 3804C>A (w eksonie 2) do BMI=50 w wieku 7 lat (19, 20).

Receptor melanokortyny-4 – gen *MCR-4*

Gen dla receptora melanokortyny-4 zlokalizowany jest na chromosomie 18 w odcinku q21.3. Opisano 3 mutacje tego genu, które w istotny sposób przyczyniają się do rozwoju otyłości w wieku młodzieńczym. Czteronukleotydowa delecja w kodonie 211 (ΔCTCT nt 631–634) powoduje otyłość o wskaźniku BMI rzędu 40 kg/m² w wieku 20 lat, natomiast czteronukleotydowa insercja GATT w kodonie 246 (ins 732) powoduje otyłość w wieku dojrzałym o wskaźniku BMI=57. Substytucja 105C>A, będąca przyczyną wystąpienia kodonu stopu (Tyr35X), wywołuje u pacjentów otyłość w wieku dziecięcym (np. u 10-letniego pacjenta BMI=32kg/m²) lub w wieku dojrzałym (u 31-letniej kobiety BMI=48,2 kg/m²) (19, 20).

Konwertaza proprotein subtylizyny/keksyny typ 1 – gen *PCSK1*

Mutacja karboksypeptydazy E (Cpe), enzymu uczestniczącego w procesie sortowania prohormonów – wywołuje otyłość u myszy fa/fa. Wiąże się ona również z bezpłodnością i współwystępującą hiperproinsulinemią. Hiperglikemia występuje u mężczyzn tylko przejściowo. Mutacja 729T>C, wywołująca substytucję w kodonie 202Ser>Pro w białku CPE, powoduje jego enzymatyczną dezaktywację. CPE występuje w wielu tkankach, takich jak mózg, przysadka mózgowa, trzustka i nadnercza i jest związane z procesami posttranslacyjnej obróbki wielu prohormonów i neuropeptydów, takich jak np. proinsulina i POMC. Ponadto CPE może funkcjonować jako transbłonowy receptor konieczny do regulacji uwalniania tych substancji z komórek. Endopeptydaza, konwertaza proproteinowa 1, która przetwarza prekursorzy hormonów poprzez odłączenie pary zasadowych aminokwasów, jest proteazą serynową białek z rodziny subtylizyn. Gen *PCSK1* jest zlokalizowany na chromosomie 5 w regionie q15-q21. Mutacje tego enzymu przyczyniają się do wielu zaburzeń hormonalnych, doprowadzając do otyłości olbrzymiej w dzieciństwie. Mutacja Gly>Arg483 zabezpiecza przed obróbką *PCSK1*, doprowadzając do zatrzymania tego proenzymu w siateczce śródplazmatycznej. Dodatkowo, występująca jednocześnie mutacja

w pobliżu miejsca splicingu w intronie -5 tego genu (+4A>C INT5), powoduje usunięcie miejsca katalitycznego tego enzymu. Pacjenci, obciążeni genetycznie mutacją tego enzymu, charakteryzują się wysokimi wartościami BMI w dzieciństwie. Zaburzony udział w postranslacyjnej obróbce prohormonów i neuropeptydów u tych pacjentów prowadzi do zaburzeń w homeostazie glukozy, hipogonadyzm, niedoczynności kory nadnerczy, podwyższonego poziomu proinsuliny i proopiomelanokortyny (POMC) i obserwowanych bardzo niskich stężeń insuliny (19, 20).

Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksysomów-gamma – gen PPAR- γ

Receptory jądrowe aktywowane przez proliferatory peroksysomów-gamma uczestniczą w różnicowaniu wielu komórek i tkanek. Gen tego czynnika transkrypcyjnego jest zlokalizowany na chromosomie 3 w miejscu p25. Mutacja 115 Pro>Gln (Ser114-miejsce podlegające fosforylacji) w PPAR- γ 2, opisana przez Ristowa, powoduje zaburzenie w regulacji aktywności poprzez fosforylację tego białka. Tym samym zaburza to proces dojrzewania adipocytów. Ten typ mutacji znaleziono u 1% (4/358) pacjentów z typem 2 insulinooporności i otyłości w populacji niemieckiej. Wszyscy czterej pacjenci byli znacznie otyli (BMI w granicach 37–47kg/m²) (19, 20).

Opisano również polimorfizm genu PPAR- γ 2, który wiąże się z powstawaniem otyłości i nadciśnienia tętniczego – patrz w podrozdziale o polimorfizmach genetycznych jako przyczynie powstawania otyłości (19, 20).

Polimorfizm genetyczny jako najczęstsza przyczyna otyłości

Choroby o podłożu złożonym

Cechy ilościowe są dziedziczone w sposób bardziej skomplikowany niż zakładają to prawa Mendla. Wielogenowość jest podstawową koncepcją objaśniającą dziedziczenie takich ilościowych cech fizjologicznych, jak wzrost, ciężar ciała, obwód głowy, inteligencja. Na podstawie tej koncepcji buduje się teorię ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe, cukrzycę i miażdżycę. Otyłość jest typowym przykładem, gdzie poza opisanymi powyżej jednogenowymi przyczynami powstawania tej choroby istnieją również przyczyny wielogenowe, i te, jak wynika z współczesnych opracowań, są najczęstszą przyczyną nadwagi i otyłości.

Czynniki środowiskowe w tego typu genetycznym uwarunkowaniu, w znacznym stopniu wpływają na czas ujawnienia się choroby, jej przebieg, konsekwencje metaboliczne i stopień otyłości.

W wielośrodkowych badaniach prowadzonych nad aspektami genetycznymi otyłości spotyka się zasadniczo dwa modele postępowania. Badania sprzężeń genetycznych polegające na modelowaniu związku cechy (w tym wypadku otyłości) z miejscem genomu za pomocą markerów genetycznych. Używa się do tego celu banków DNA wielopokoleniowych, bardzo licznych rodzin. Zawężanie gęstości markerów genetycznych doprowadza do znalezienia genów, które mają duże prawdopodobieństwo udziału w rozwoju danego fenotypu. Obecnie poznano około 250 loci genowych związanych z genotypem otyłym (20).

Badania asocjacji pomiędzy genotypem a cechą, jaką jest stopień otyłości i jej konsekwencje metaboliczne, jako druga alternatywna droga poznawcza pozwala na uściślenie zależności pomiędzy genotypem i fenotypem. Tu napotyka się na trudności związane z liczebnością grupy badanej, która w znaczący sposób wpływa na statystyczną siłę opracowywanych wyników.

Wielogenowe modele dziedziczenia, które uwzględniają efekt czynników środowiskowych, nazywa się modelami wieloczynnikowymi. Należy tu wziąć pod uwagę nie tylko związek pomiędzy czynnikami genetycznymi i epigenetycznymi, ale również penetrację cechy zależną od wielu czynników. Penetracja cechy jest to odsetek osób chorych, spośród wszystkich osób dziedziczących nieprawidłowy allel. Penetracja nieprawidłowego allelu może zależeć również od innych zmiennych, na przykład wieku i płci probanta (osoby, u której wykonuje się badanie genetyczne w ramach badania rodziny). Stąd przy prowadzeniu bardziej złożonych obliczeń genetycznych, z uwzględnieniem penetracji, tworzone są tak zwane klasy podatności. Klasy podatności definiuje się przez dodatkowe, niedziedziczne kryteria; każdej klasie odpowiada określone prawdopodobieństwo ujawnienia choroby.

Obraz kliniczny choroby u poszczególnych członków tej samej rodziny może być różnie nasilony; nasilenie nieprawidłowego fenotypu nazywamy ekspresją cechy.

W tabeli 3 przedstawiono aktualny, alfabetyczny spis genów i ich mutacji, które w publikacjach różnych autorów mają związek z powstawaniem otyłości. Są to mutacje w różnym stopniu zaburzające funkcję różnych szlaków metabolicznych. Geny te kodują białka należące do rodzin:

- regulujących spożycie energii (np. leptyna, receptor leptyny, neuropeptyd Y, receptor dopaminy, POMC, receptory melanokortyny);
- regulujących podstawowy poziom energetyczny ustroju i termogenezę (receptory adrenergiczne, białka rozsprzęgające łańcuch oddechowy);
- zaangażowanych w proces dojrzewania adipocytów (PPAR- γ , SRBP, CD36);
- enzymów kluczowych dla gospodarki lipidowej i węglowodanowej (receptor insuliny, IRS-1, TNF- α , lipaza lipoproteinowa, apoCIII, apoCII, apoB, apoD, apoE).

		Mutacje jednogennowe						
		LEP	LEP-R	PC1	POMC	PPAR- γ 2	MCR-4	
	ilość przypadków opisanych w literaturze	5	3	1	3	4	19	
	dziedziczenie	autosomalne, recesywne	autosomalne, recesywne	autosomalne, recesywne	autosomalne, recesywne	?	autosomalne, dominujące	
	wiek ujawnienia się otyłości (miesiące)	3-4	4-5	<36	4-5	?	4-6	
	hiperfagia	+	+	?	+	?	+	
	stężenie leptyny	niskie	wysokie	normalne	?	?	normalne	
	stężenie insuliny	wysokie	wysokie	niskie	?	niskie	normalne	
	hipogonadyzm hipogonadotropowy	+	+	+	?	?	-	
	brak ACTH	-	-	+	+	?	-	
	inne objawy kliniczne	wysoki poziom TSH	zaburzenia emocjonalne, opóźnienia wzrostu, hipotyroizm przysadkowy, zaburzenia czynności układu współczulnego	hipoglikemia poposiłkowa, zapalenie tarczycy na tle autoimmunologicznym, wysokie stężenie proinsuliny	czzerwone włosy, obniżony poziom α -MSH	?	-	

Tab. 3. Diagnostyka różnicowa i cechy kliniczne otyłości o podłożu jednogennym

GEN	Nazwa	Lokalizacja	Mutacje/polimorfizmy	OMIM	Autor
ACP1	kwaśna fosfataza-1	2p25	polimorfizm związany z powstawaniem otyłości w dzieciństwie, zaburzenia lipidowe w NIDDM	171500	Lucarini90, Lucarini97, Bailey-Wilson93
ADA	dezaminaza adenozyiny	20q12-q13.11	polimorfizm wpływa na stopień otyłości w NIDDM	102700	Bottini99, Borecki94-3
ADRA2	receptor alfa-2A-adrenergiczny	10q24-q26	polimorfizm wpływa na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej	104210	Oppert95, Ukkola00-2, Malczewska-Malec03
ADR2B	receptor alfa-B-adrenergiczny	2p13-q13	polimorfizm (delecja fr. 3-aminokwasowego) wpływa na podstawową przemianę materii	104260	Heinonen99
ADRB2	receptor beta-2-adrenergiczny	5q31-q32	polimorfizm 27gln>glu i 16arg>gly wpływa na powstawanie zaburzeń gospodarki lipidowej w otyłości	109690	Oppert95
ADRB3	receptor beta-3-adrenergiczny	8p12-p11.2	polimorfizm 64trp>arg wpływa na powstawanie otyłości i rozwój insulinooporności	109691	Nagase97, Clement95, Widen95, Kadowaki95, Urhammer96, Fujisawa96, Oksanen96, Sakane97, Kim-Motoyama97, Higashi97, Yeyisigama97, McFarlane-Anderson98, Mitchell98, Shima98, Hoffstedt99, Festa99, Onghiphadhanakul99, Endo00, Ukkola00-01, Malczewska-Malec03
AGT	angiotensynogen	1q42-q43	polimorfizm 235M>T wpływa na rozwój otyłości i nadciśnienia tętniczego	106150	Hegele95, Rankinen99,
AK1	kinaza adenylova 1	9q34.1	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości i nadciśnienia tętniczego	103000	Wilson91-6
APOA4	apolipoproteina A4	11q23	polimorfizm 347thr>ser, i 360gln>his wpływa na rozwój otyłości i poziom lipemii popokarmowej	107690	Fisher99, Lefevre00
APOB	apolipoproteina B	2p24-p23	polimorfizm EcoR1 genu apoB wpływa na rozwój otyłości	107730	Rajput-Williams88' Saha93, Pouliot94
APOD	apolipoproteina D	3q26.2	polimorfizm wpływa jako marker hiperinsulinemii	107740	Vijayaraghavan94

ciąg dalszy na następnej stronie

ASIP	białko sygnałowe agouti	20q11.2-q12	mutacja jednogenowa odpowiedzialna za rozwój otyłości	600201	
ATP1A2	ATP-aza Na ⁺ /K ⁺ podjednostka alfa 2+	1q21-q23	polimorfizm wpływa na poziom metabolizmu podstawowego	182340	Deria94, Kaczmarzyk99,
ATP1B1	ATP-aza Na ⁺ /K ⁺ podjednostka beta 2+	1q22-q25	polimorfizm wpływa na poziom metabolizmu podstawowego	182330	Deria94
BF	faktor B, propeptydyna, składnik dopełniacza	6p21.3	polimorfizm wpływa na rozwój nadciśnienia	138470	Wilson91-3
CART	peptydowy czynnik transkrypcyjny regulowany przez kokainę i amfetaminę	5q13.1	1475A>G (polimorfizm) wpływa na rozwój otyłości	602606	Chalis00
CBFA2T1	czynnik wiążący rdzeń	8q22	3, UTR (polimorfizm) wpływa na rozwój otyłości	133435	Wolford98
CKKAR	receptor cholecy-stokininy-A	4p15.2-p15.1	-128G>T;-81 A>G (polimorfizm) wpływa na rozwój otyłości	118444	Funakoshi00
CKKBR	receptor cholecy-stokininy-B	11p15.4	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	118445	Clement99
CD36L1	antygen CD36, receptor trombospondyny, receptor HDL	12q24.1-q24.3	polimorfizm w intronie 3 i 5 oraz w eksonie 1 i 8.	601040	Acton99
CPE	karboksypeptydaza E	4q32	cecha jednogenowa	114855	
DRD2	receptor dopaminowy D2	11q23	polimorfizm TaqI fragmentu 3' wpływa na rozwój otyłości	126450	Comings93, Thomas00, Spitz00, Wybrańska02
ESD	esteraza D	13q14.1-q14.2	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	133280	Borecki94
FATP-1 SLC27A1	białko transportujące długocuchowe kwasy tłuszczowe -1	19p13.1	A>G polimorfizm w intronie 8	600691	Meirhaeghe2000
FABP2	białko wiążące wolne kwasy tłuszczowe -2	4q28-q31	polimorfizm 54A>T	134640	Yamada97, Hegele96
FGF13	czynnik wzrostowy fibroblastów -13	Xq26	duża mutacja chromosomowa, cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla. Duplikacja odcinka 200-400 bp.	300079	Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome

ciąg dalszy na następnej stronie

FGFR3	receptor czynnika wzrostu fibroblastów-3		duża mutacja chromosomalowa, cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla.	134934	Achondrioplazja, Hypochondrioplazja, Zespół Cruzon, Zespół Muencke
GCK	glukokinaza	7p15.3-p15.1	MODY-2; mutacja wywołuje niską wagę urodzeniową	138079	Hattersley98
GLO1	glioksalaza 1	6p21.3-p21.1		138750	Wilson91-4
GNAS1	podjednostka s białka G?		Osteodystrofia Albright'a	139320	Aldred00
GNB3	podjednostka ?3 białka G	12p13	polimorfizm 825G>T (otyłość, nadciśnienie)	139130	Siffert99, Hegele99, Gutersohn00, Hocher00
GPC3	glipikan 3 rola w rozwoju embrionalnym	Xq26.1	cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla.	300037	Zespół Simpson-Golabi-Behmel 1
GPC4	glipikan 3 rola w regulacji wzrostu i różnicowania	Xq26.1	cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla	300168	Zespół Simpson-Golabi-Behmel 1
GRL	receptor glukokortykoidowy	5q31-q32	insercja 2,2kb (polimorfizm)	138040	Buemann97, Rosmond00, Clement 96
GYPA	glikoforyna A	4q28.2-q31.1	wpływa na rozwój otyłości	111300	Borecki94
GYS1	syntaza glikogenu-1 (mięśnie)	19q13.3	mutacje związane z cukrzycą typu2, nadciśnieniem i cukrzycą insulinozależną	138570	Orho-Melander99
HSD3B1	hydroksy-delta-5-dehydrogenaza, 3 beta-izomeraza 1	1p13.1	wpływa na rozwój otyłości	109715	Vohl94
HTR2A	receptor 2A 5-hydroksytryptaminy, (serotoniny)	13q14-q21	polimorfizm -1438G>A	182135	Aubert00
HTR2C	receptor 2C 5-hydroksytryptaminy, (serotoniny)	X24	polimorfizm w regionie promotora-995G>A; -759C>T; -697G>C	312861	Yuan00
IGF1	insulinowy czynnik wzrostu-1 (somatomedyna C)	12q22-q23	polimorfizm insercyjny	147440	Sun99,
IGF2	insulinowy czynnik wzrostu-2 (somatomedyna A)	11p15.5	polimorfizm insercyjny	147470	O'Dell97
IGKC	łańcuch kappa immunoglobuliny	2p12		147200	Wilson94
INS	insulina	11p15.5	MODY-1	176730	Dunger98, Weaver92, O'Dell99

Ciąg dalszy na następnej stronie

INSR	receptor insulinowy	19p13.3-13.2	mutacje wywołują: Zespół insulinoooporności, i cukrzycę, Leprechaunizm Zespół Rabson-Mendenhall'a	147670	Zee94
IRS1	substrat receptora insulinowego (IRS-1)	2q36	polimorfizm w kodonie 972 IRS wpływa na rozwój otyłości i wyższe stężenia leptyny	147545	Kempler98, Lei99
ISL1	czynnik transkrypcyjny ISL1 (reguluje ekspresję genu insuliny)	5q22.3	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	600366	Clement99
KEL	antygen grupowy krwi Kell	7q33	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	110900	Borecki94
LDLR	receptor LDL	19p13.3	polimorfizmy RFLP: Taq1-intron4; HincII-exon12; Avall-exon13; MspI i NcoI exon18	143890	Zee92-95, Griffiths95, Rutherford97, Mattewi00
LEP	leptyna	7q31.3	mutacja w kodonie 105arg>trp –jednogenowa przyczyna wystąpienia mutacji; polimorfizm regionu 5', i mikrosatelityzm wpływa na poziom leptyny	164160	Oksanen97, Shintani96 Hager98, Mammes98, Butler98, Li99, Lapsys97
LEPR	receptor leptyny	1p31	tranzycja G->A w 5'-końcowym odcinku intronu 16=mutacja, jednogenowa przyczyna otyłości; polimorfizmy: K109R, Q223R i K656N wpływa na rozwój otyłości	601007	Clement98 Tompson97, Chagnon99, Roth98, Chagnon00, Rosmond00,
LIPE	lipaza hormonozależna (HSL)	19q13.1-13.2	polimorfizm powtórzeń dwunukleotydowych wpływa na rozwój otyłości	151750	Magree98
LMNA	lamina A/C		rodzinna częściowa dystrofia Dunnigan'a; cecha dziedziczona zgodnie z prawami Mendla (mutacja R482Q, 1908T>C;) powoduje zaburzenia w różnicowaniu adipocytów i wpływa na poziom leptyny	150330	Hegele00,
LPL	lipaza lipoproteinowa	8p22	polimorfizm Pvull w intronie6 i HindIII w intronie8 wpływa na rozwój otyłości i hipertriglicydemii	238600	Jemaa95

Ciąg dalszy na następnej stronie

MC3R	receptor melano-kortyny-3	20q13.2-13.3		155540	Lambertas97
MC4R	receptor melano-kortyny-4	18q22	mutacje dziedziczne autosomalnie dominująco	155541	Vaisse98, Vaisse00, Yeo98, Hinney98,
MC5R	receptor melano-kortyny-5	18p11.2		600042	Chanon97
MYO9A	miozyna IXA	15q22-q23	cecha dziedziczna zgodnie z prawami Mendla, autosomalnie recesywnie	604875	Syndrom Badet-Biedl'a (BBS4)
NPY	neuropeptyd Y	7q15.1	7leu>pro (polimorfizm peptydu sygnałowego) – niska masa urodzeniowa i zaburzenia lipidowe w dzieciństwie	162640	Karvonen00
NPY5R	receptor Y5- neuropeptydu Y	4q31-q32	-28C>T, 94T>C; 432G>A w populacji Indian Pima silnie koreluje z otyłością	602001	Jenkinson00
ORM1	orozomukoid	9q31-q32	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	138600	Wilson91
P1	antygen grupowy krwi P1	22q11.2	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	111410	Wilson91
PCSK1	konwertaza pro-proteiny subtylizyna/keksyna typ 1	5q15-q21	mutacja jednogenowa 483gly>arg; INT5 +4A>C.	162150	Jackson97
PGD	dehydrogenaza 6-fosfoglukuronianu	1p36.2-p36.13	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	172200	Wilson91
PMM2	fosfomannomutaza 2	chr.16	mutacja dziedziczna zgodnie z prawami Mendla autosomalnie recesywnie. 415G>A; 425G>A=brak exonu 5	601785	carbohydrate deficient glycoprotein syndrom type 1 (letalny w formie homozygotycznej)
POMC	proopiomelanokortyna	2p23.3	jednogenowa mutacja powoduje kolor mahoniowy włosów, brak ACTH i otyłość	176830	Krude98, Hixon99
PON2	paraoksonaza	7q21.3	niska waga urodzeniowa u homozygot 148 AA	602447	Busch99
PPARG	receptor jądrowy aktywowany przez proliferatory peroksy-somów-gamma	3p25	polimorfizm 12pro>ala; mutacja jednogenowa 115 pro>gln	601487	Meirhaeghe98-00, Deeb98, Ek99, Dembińska-Kieć03, Ristow98, Valve99, Vaccaro00, Cole00,
SLC2A2	glukotransporter 2	chr. 3	mutacja autosomalna recesywna	227810	Zespół Franconi-Bickel'a

ciąg dalszy na następnej stronie

SNRPN	mała jądrowa nukleoproteina	15q12	mutacja (delecja) autosomalna recesywna, zespół Prader-Willego	182279	Zespół Prader-Willego
SUR1	receptor sulfonilomocznika-1	11p15.1	polimorfizm wpływa na rozwój otyłości	600509	Hani97
TBX3	czynnik transkrypcyjny T-boks-3	12q24.1	zespół Schnitzel'a; Zespół Łokciowo-Sutkowy, mutacja dziedziczona zgodnie z prawami Mendla	601612	
THRB	receptor hormonów tarczycy, beta	3p24.3	Zespół oporności na hormony tarczycy, mutacja dziedziczona zgodnie z prawami Mendla	190160	Zespół oporności na hormony tarczycy
TNFA	czynnik nekrozy nowotworów-alfa	6p21.3	polimorfizmy sprzyjające rozwojowi insulinooporności w regionie promotora -857C>T; -308G>A	191160	Fernandez-Real97, Norman95, Herrmann98, Pausova00, Hoffstedt00, Kamizon00, Wybrańska03
TNFRSF1B	białko z rodziny receptorów dla czynnika nekrozy nowotworów-1B	1p36.3-p36.2		191191	Fernandez-Real00
TUB	czynnik transkrypcyjny, białko homologiczne do mysiego białka tubby	11p15.5		601197	
TULP3	białko homologiczne do mysiego białka tubby-3	12p13		604730	
UCP1	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-1	4q28-q31	polimorfizm regionu promotora -3826A>G	113730	Oppert94, Fumeron96, Kogure98, Heilbron00, Kieć-Wilk02
UCP2	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-2	11q13	polimorfizm del w exonie 8	601693	Walder98, Cassell99, Astrup99, Yanovski00, Evans00, Nordfos00
UCP3	białko rozprzegające łańcuch oddechowy-3	11q13	polimorfizmy: +5G>A; -155C>T; -439insA; -55C>T;	602044	Argyropoulos98, Otabe99-00

Tab. 4 Asocjacje pomiędzy BMI, zawartością tkanki tłuszczowej a genotypem otyłym (zmodyfikowane wg The Obesity Gene Map: The 2001 Update (20)).

Kierunki rozwoju badań

„Choroby z przejadania” – rola żywności jako aktywatora czynników transkrypcyjnych i ich polimorfizmu genetycznego

Człowiek, podczas swojego rozwoju w trakcie 2,5-milionowej historii naturalnej, walczył z głodem o przeżycie, dlatego też adipocyty w ciągu ewolucji wykształciły mechanizmy pozwalające na gromadzenie bardzo znacznych ilości kalorii w okresie dostępu do pożywienia. Wykorzystywane one mogły być konsekwentnie w okresie jego braku. Podczas dwudziestu ostatnich wieków nastąpiła bezprecedensowa zmiana w dostępie człowieka do pożywienia. Nawracające okresy niedożywienia zastąpione zostały przez niekończące się przejadanie. Dodatkowo konsekwencje tego stanu zostały wzmocnione poprzez zmniejszony w wyniku zastosowań nowoczesnych technologii wysiłek fizyczny i zmianę trybu życia głównie na siedzący. Mechanizmy kompensacyjne, buforujące konsekwencje metaboliczne przejadania, są zdolne do kompensacji tylko krótkotrwałych zmian w równowadze kalorycznej, ale długotrwałe przejadanie doprowadza do coraz powszechniejszego rozwoju tzw. choroby z przejadania. Pierwszą chorobą, którą tak określono, była choroba wieńcowa serca (CAD) (21). Postęp nauki w ostatnich 30 latach wyjaśnił jej mechanizm i potrafił zredukować konsekwencje zdrowotne poprzez wprowadzenie do społeczeństwa zasad nowoczesnego żywienia i poparcia społecznego dla piramidy zdrowia.

Drugą grupą tego typu chorób jest otyłość i jej szeroko rozumiane konsekwencje, które stały się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych społeczeństw krajów rozwiniętych. Konsekwencje otyłości to zaburzenia gospodarki lipidowej, insulinooporność, cukrzyca typu drugiego, choroby serca, określane wspólnie mianem zespołu metabolicznego. Zaburzenia te powstają jako konsekwencje lipotoksyczności w wyniku istniejącej, rozwijającej się otyłości.

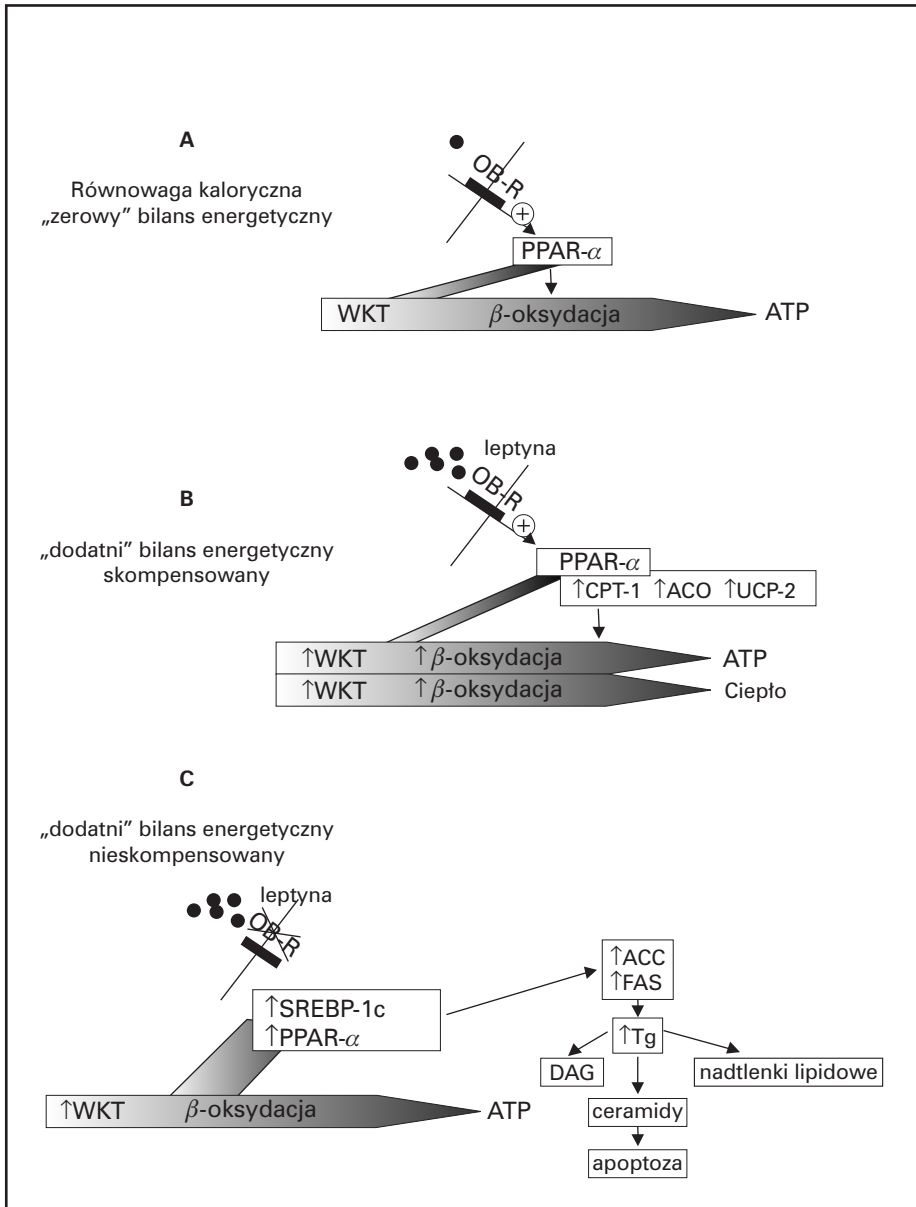
Aby wyjaśnić główne przyczyny lipotoksyczności w wyniku braku mechanizmu kompensacji, należy rozważyć trzy modele przedstawione na rycinie 2:

- a) równowaga kaloryczna,
- b) nadmiar kalorii, których utylizacja jest skompensowana przez dodatkowe mechanizmy,
- c) nadmiar kalorii, które nie mogą być skompensowane przez dodatkowe mechanizmy.

Przedstawiono trzy sytuacje, jakie zachodzą w tkankach, które do swojego metabolizmu zużywają duże ilości wolnych kwasów tłuszczowych, nie mając możliwości ich magazynowania. Modele te nie dotyczą tkanki tłuszczowej.

- a) W stanie równowagi kalorycznej ilość dostarczanych i zużytych przez komórkę kwasów tłuszczowych jest sobie równa.

b) W skompensowanym dodatnim bilansie energetycznym ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Kompensacja nadmiaru WKT polega na dodatkowej aktywacji czynników transkrypcyjnych dla enzymów włączonych



Ryc. 2 Homeostaza wolnych kwasów tłuszczowych (WKT) w tkankach; zaadoptowano wg (18, 22).

w szlaki beta-oksydacji WKT (CPT-1 i ACO) oraz aktywacji UCP-2 (białko rozprzegające łańcuch oddechowy) i uruchomieniu dodatkowego szlaku rozpraszania energii w postaci ciepła. Ten mechanizm kompensacyjny działa tylko w przypadku czynnego przekąźnictwa na drodze leptyna-receptor leptyny.

- c) W nieskompensowanym dodatnim bilansie energetycznym ilość dostarczanych do komórki kwasów tłuszczowych jest większa od zużytych przez komórkę w procesach metabolicznych. Brak kompensacji w wyniku nieczynnego szlaku leptyna-receptor leptyny (w wyniku mutacji lub leptynooporności). Magazynowanie WKT zachodzi w komórkach adipocytów, wywołując otyłość, a w innych komórkach wywołuje lipotoksyczność. Dodatkowo obniżona ekspresja PPAR- α powoduje, że nadwyżka WKT wiąże się z PPAR- γ , powodując na tej drodze nadekspresję enzymów lipogenezy: karboksylazę acetylo-koenzymu A (ACC) i syntazę wolnych kwasów tłuszczowych (FAS). Jest to przyczyną ektopowej akumulacji Tg, wzrostu nieoksydatywnego metabolizmu Tg, wywołującej powstawanie nadtlenu lipidowych i lipoapoptozę.

Dodatni bilans energetyczny i brak mechanizmów kompensacyjnych przez długi okres jest przyczyną wtórnej hiperinsulinemii, która aktywując transkrypcję SREBP-1c (z ang. sterol response element binding protein-1) wpływa na hipertrofię adipocytów, a aktywując IGF-1 wzmacnia ich proliferację, wytwarzając w ten sposób dogodne warunki do magazynowania triglicerydów w tkance tłuszczowej. Obserwuje się równoległy wzrost w krążeniu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, IGF-1 (działających na lipogenezę) oraz leptyny (działającej przeciwnie). Wzrost ekspresji SREBP-1c działa ponadto na gromadzenie się lipidów w innych tkankach, nie tylko w tkance tłuszczowej (18, 22).

Obecnie silnie rozwijającą się dziedziną poszukiwań jest rola czynników regulujących te procesy, a badania skupiają się głównie nad udziałem czynników transkrypcyjnych i ich polimorfizmów. Polimorfizmy czynników transkrypcyjnych działających plejotropowo na regulację metabolizmu mogą przyczynić się do przesunięcia granicy pomiędzy kompensacją a jej brakiem w procesie adaptacji do nadmiernego przyjmowania energii (18).

Udział mutacji w mitochondrialnym DNA w rozwoju otyłości

Druga, nowa linia poszukiwań, dotyczy zmienności zapisanej nie w genomowym DNA, a DNA pochodzącym od organelli komórkowych. Jako że mitochondria biorą aktywny udział w gospodarce energetycznej ustroju, zainteresowano się zmiennością mtDNA (23).

W przypadku mutacji mtDNA obraz kliniczny choroby charakteryzuje duża zmienność. Komórka jajowa jest jedynym źródłem mitochondriów dla zygoty i zawiera ich ponad tysiąc. W przypadku nosicielstwa choroby przez matkę, przy-

padkowa część mitochondriów oocytu ma zmutowane mtDNA, a DNA pozostałych organelli jest prawidłowe; jest to tzw. zjawisko heteroplazji. Rozmieszczenie zmutowanych mitochondriów w komórkach organizmu potomnego jest również dziełem przypadku. Dodatkowa zmienność efektów fenotypowych jest spowodowana manifestacją mutacji jedynie w przypadku jej obecności w komórkach o dużym zapotrzebowaniu energetycznym, takich jak układu nerwowego, mięśni i wątroby.

Częsty polimorfizm mt3243G>C, występujący u 2% rodzin rasy kaukaskiej w Europie, wiąże się z rozwojem insuliooporności i niską masą urodzeniową. Jest również potencjalnym kandydatem do badania wpływu tej mutacji na rozwój otyłości (23).

Sposoby statystycznego opracowania wyników badań polimorfizmu genów

Ryzyko wystąpienia choroby dziedzicznej wieloczynnikowo jest – z braku lepszego sposobu – szacowane na podstawie retrospektywnej analizy rodowodów (ryzyko empiryczne). Jest ono zazwyczaj mniejsze od ryzyka spotykanego w klasycznych modelach dziedziczenia. Ryzyko empiryczne zależy również od stopnia nasilenia choroby oraz od liczby chorych w rodzinie. Dlatego statystyka genetyczna zajmująca się szacowaniem ryzyka cech ilościowych napotyka na duże trudności. Ulepszone wciąż metody statystyczne określenia tego ryzyka wydają się wciąż niedoskonałe. By uzyskać istotność statystyczną, badania, prowadzi się na bardzo dużych grupach. Aby zwiększyć siłę statystyczną, używa się spokrewnionych osobników albo wybranej populacji o zbliżonych cechach fenotypowych.

Poszukuje się wciąż ogniwa łączącego pojedyncze polimorfizmy i ich wzajemne oddziaływanie jak również oddziaływanie gen-środowisko. Do tego celu próbuje się wykorzystywać metodę sieci neuronalnej. Jak dotąd jednak nie opracowano jednolitej, ogólnie przyjętej metody statystycznej do tego typu opracowań.

Piśmiennictwo:

1. G. Bray, C. Bouchard, WPT James., Handbook of obesity. eds Marcel Dekker, New York 1998.
2. Study on „Obesity and functional foods in Europe” eds Andreau Palou, Luisa Bonet and Francisca Sierra, European Commission Cost.
3. The Practical Guide on identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NIH publication no 98-4083, 2000 eds. by National Heart, Lung and Blood Institute of Diabetes and Digestive and Kidney disease.
4. Stunkard AJ., Sorensen TI., Hanis C. et al.: An adoption study of human obesity. (1986) New England Journal of Medicine 314, 193-198.

5. Stunkard AJ.: Genetic contributions to human obesity. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1991;69:205-18.
6. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990 May 24;322(21):1477-82.
7. Sorensen TI., Price RA., Stunkard AJ., Schulsinger F.: Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *British Medical Journal* (1989) 298, 87-90.
8. Mcdermont R.: Ethics, epidemiology and thrifty gene: biological determinism as a health hazard. *Soc. Sci. Med.* vol. 47 no 9 1189-1195.
9. Prader A, Labhart A., Willi H, Ein syndrome von adipositas, klein wuchts, kryptorchismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweitz Med. Wochenschr.* 195686: 1260-1261.
10. Burman P, Ritzen M., Lindgren AC.: Endocrine dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A review with special reference to GH. *Endocrine Reviews* (2001) 22(6): 787-799.
11. Goldstone AP, Brynes AE., Thomas L., Bell JD., Frost G., Holland A.: Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *Am J.Clin Nutr* 2002; 75:468-75.
12. Nicholls RD.: The impact of genomic imprinting for neurobehavioral and developmental disorders. *The J. of Clin. Invest.* 2000, 105;4: 413-418.
13. Iannello S., Bosco P, Cavalieri A., Camuto M., Milazzo P, Belfiore F: A review of literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *The International Association for the Study of Obesity. Obesity reviews* 3, 123-135, 2002.
14. Beales PL, Warner AM., Hitman GA, Thakker R., Flintner FA. Bardet-Biedl syndrome. A molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med. Genet* 1997; 34: 92-98.
15. Young TL, Woods MO., Parfrey PS, Green JS, Hefferton D, Davidson WS. A foundre effect in the Newfoundland population reduces the Bardet-Biedl syndrome 1 interval ti 1cM. *J Hum. Genet.* 1999; 65: 1680-1687.
16. Katsanis N, Lewis RA, Stockton DW., Mai PM., Baird L., Beales PL., Leppert M., Lupski Jr.: Delineation of the critical interval of Bardet-Biedl syndrome 1 to small region of 11q13, through linkage and haplotype analysis of 91 pederees. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;65: 1672-1679.
17. Garg A., Wilson R., Barnes R., Arioglu E., Zadi Z., Gurkan F, Kocak N., O'Rahilly S., Taylor S., Patel SB., Bowcock AM.: A gene for congenital generalized Lipodystrophy Maps to human chromosome 9q34. *The J. of Clin. Endocrinology&Metabolism*, 1999 84;9:3390-3394.
18. Unger R., Orci L.: Disease of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *The FASEB J*, 2001 15; 312-321.
19. Chen D., Garg A.: Monogenic disorders and body fat distribution. *Journal of Lipid Research*, 40;1735-1746, 1999.
20. Rankinen T., PerusseL., Weisnagel J., Snyder E., Chagnon Y., Bouchard C.: The Obesity Gene Map: The 2001 Update *Obesity Research* 10:196-243 (2002).
21. Keys A. Dietary lipids and ischaemic heart disease-progress in 20 years. *Ann. Clin. Res.* 1988, 20:97-101.
22. Dembinska-Kiec A.; Obesity and Diabetes Mellitus. in *Study on Obesity and Functional Foods in Europe.* European Commission COST Action 918. Eds: A.Palou;M.L.Bonet., F.Serra. *EUR* 20479; 2002 213-235.
23. Poulton J., Brown SM., Cooper A., Marchington DR., Philips DIW.: A common mitochondrial DNA variant is associated with insulin resistance in adult life. 1998., *Diabetologia*, 41: 54-58.
24. Wybrańska I., Malczewska-Malec M., Kieć-Wilk B., Jabrocka A., Zdzienicka A., Niedbał S., Gruca A., Dembińska-Kieć A: Research on genetic aspects of obesity in South Poland w *Przegląd Epidemiologiczny wyd.: Państwowy Zakład Higieny*, 2002. 181-192.

Czynniki ryzyka chorób układu krążenia dzieci i młodzieży

Elżbieta Pac-Kożuchowska

Akademia Medyczna w Lublinie

Zakład Propedeutyki Pediatrii

Choroby rozwijające się na podłożu miażdżycy, takie jak choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu, są nadal dużym problemem zdrowotnym w Polsce. Chociaż kliniczne objawy miażdżycy występują zazwyczaj dopiero w wieku późniejszym, to początek zmian naczyniowych może rozpocząć się już we wczesnym dzieciństwie.

Badania anatomopatologiczne dostarczają bardzo interesujących obserwacji dotyczących wczesnego wykrywania choroby wieńcowej serca. Nacieczenia tłuszczowe, tzw. fatty-streak, mogą pojawiać się w błonie wewnętrznej dużych tętnic już u dzieci w pierwszych latach życia i są to zmiany odwracalne. Natomiast blaszki włókniste, powstające w tych pasmach tłuszczu w okresie dojrzewania, tworzą zmiany nieodwracalne. Nie dają one wtedy jeszcze istotnego zmniejszenia światła naczyń i nie zawsze są zauważalne, ale są dowodem na istnienie wczesnej choroby wieńcowej. W pełni wykształcone blaszki miażdżycowe i związane z nimi powikłania dotyczą 3–4. dekady życia. Badania Bogalusa Heart Study ukazują, jak powszechne jest występowanie utajonej miażdżycy w naszej populacji i jak duży wpływ na zmiany struktury ściany naczyniowej w postaci jej zgrubienia i zwężenia światła naczynia mają różne czynniki ryzyka miażdżycy, a szczególnie cały zespół czynników (1). Występowanie kilku różnych czynników ryzyka zwiększa zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia. Zapobieganie miażdżycy wymaga więc wczesnego rozpoznania i zwalczania najważniejszych czynników ryzyka.

Czynniki ryzyka miażdżycy możemy podzielić na zewnętrzne i wewnętrzne. Czynniki zewnętrzne pochodzą ze środowiska zewnętrznego i są to czynniki poddające się modyfikacji. Natomiast czynniki wewnętrzne – to kliniczne zespoły powstające u osób genetycznie predysponowanych i patologicznie reagujących na różne uwarunkowania życia. Podział ten zakłada, że takie czynniki zewnętrzne, jak: nieprawidłowe żywienie, brak aktywności fizycznej, nałóg palenia tytoniu, alkoholizm czy przewlekły stres, prowadzą do powstania wewnętrznych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak: hiperinsulinizm i insulinooporność, dyslipidemia, otyłość, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperurykemia czy zaburzenia krzepnięcia (2). Aktualnie uważa się, że klasyczne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, tylko u połowy pacjentów tłumaczą występowanie jej klinicznych objawów.

W wieku dziecięcym i młodzieńczym istnieje wiele czynników ryzyka miażdżycy, które mogą wyprzedzać ujawnienie się choroby u dorosłych. Niektóre z czynników ryzyka można wykryć już dosyć wcześnie u dzieci, a inne, które stanowią pewne nawyki życiowe, powstają w późniejszych okresach życia. Do najważniejszych czynników ryzyka zaliczamy: dyslipidemię, otyłość, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe żywienie, małą aktywność fizyczną, nałóg palenia tytoniu, stres oraz rodzinne obciążenie przedwczesną chorobą niedokrwinną, które jest uważane także za niezależny czynnik ryzyka. Ostatnie doniesienia sugerują, że duży wpływ na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego w wieku dorosłym ma przebieg życia wewnątrzmacicznego.

Dyslipidemia

W ustroju człowieka mamy do czynienia na ogół ze stałą lipidemią, która z różnych przyczyn może ulegać jakościowym i ilościowym zaburzeniom określanym jako dyslipidemie. Dyslipidemie można podzielić na hiperlipidemie (hiperlipoproteinemie) i na hipolipidemie (hipolipoproteinemie). Dyslipidemie mogą występować jako schorzenia pierwotne (wrodzone), nie związane z żadną chorobą podstawową, a zmiany w składzie lipidów w osoczu są wynikiem zaburzeń kontroli genetycznej. Natomiast dyslipidemie wtórne zwykle towarzyszą innym chorobom i ulegają normalizacji w trakcie leczenia choroby podstawowej. Duże znaczenie z punktu widzenia patofizjologii i kliniki mają hiperlipoproteinemie, ponieważ stanowią jeden z głównych mechanizmów powstawania i nasilania się miażdżycy. Hiperlipoproteinemie są to zaburzenia przemiany lipidowej charakteryzujące się wzrostem stężenia jednej lub kilku frakcji lipoproteinowych w surowicy krwi.

Klasyfikacja hiperlipoproteinemii zaproponowana przez Fredricksona i współpracowników w 1965 roku wyodrębniła 5 fenotypów hiperlipoproteinemii, przy czym w typie II, wyróżniła dwa rodzaje zaburzeń:

- typ I – hiperchylomikronemia
- typ II a – podwyższenie frakcji LDL
- typ II b – podwyższenie frakcji LDL i VLDL
- typ III – obecność nieprawidłowych LDL
- typ IV – podwyższenie frakcji VLDL
- typ V – podwyższenie frakcji VLDL z obecnością chylomikronemii.

Podział ten, z małymi poprawkami, został zatwierdzony przez Komitet Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia. Jednak przyjęta klasyfikacja opisuje tylko fenotyp dyslipidemii, nie informuje o etiologii choroby, nie odróżnia hiperlipoproteinemii pierwotnych od wtórnych, a także nie uwzględnia zmian w zakresie stężeń cholesterolu we frakcji HDL. Pomimo wspomnianych zastrzeżeń, klasyfi-

kacja ta miała duży wpływ na kształtowanie się poglądów na temat zaburzeń lipidowych, ich rozpoznawania i leczenia.

W 1992 roku Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe opublikowało wytyczne prewencji choroby wieńcowej i zaproponowało uproszczony podział hiperlipoproteinemii, który wyróżnia trzy postaci:

- hipertriglicerydemię (podwyższone stężenie triglicerydów),
- hipercholesterolemię (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu we frakcji LDL),
- hiperlipidemię mieszaną (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i triglicerydów).

Każdy z tych fenotypów może mieć charakter pierwotny lub wtórny, to znaczy może towarzyszyć innym chorobom, takim jak cukrzyca, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy lub być wynikiem nadużywania alkoholu czy działania niektórych leków.

Kryteria do klasyfikacji genetycznej hiperlipoproteinemii zaproponował Goldstein i współautorzy w 1973 roku:

1. Dziedziczenie za pomocą pojedynczego, autosomalnego genu:
 - rodzinna hipercholesterolemia
 - rodzinna hipertriglicerydemia
 - rodzinna mieszaną hiperlipidemia.
2. Dziedziczenie wielogenowe:
 - zespół pospolitej hipercholesterolemii.
3. Forma niedziedziczna:
 - sporadyczna (nierodzinna) hipertriglicerydemia.

Genetyczna klasyfikacja hiperlipoproteinemii rozwija się dzięki nowym metodom badań struktury genów, jak np. analiza polimorfizmu odcinków DNA lub apolipoprotein. Wiadomo obecnie, że rzadkie mutacje wywołujące duże zmiany w zakresie stężeń np. cholesterolu, jak hipercholesterolemia rodzinna wynikająca z niedoboru receptora LDL lub rodzinnego defektu apolipoproteiny B, stanowią tylko niewielką część przyczyn miażdżycy. O większości przypadków chorób rozwijających się na podłożu miażdżycy decydują subtelne różnice w funkcji różnych białek, wynikające z polimorfizmu budowy DNA. Jako kryteria odróżniające zmianę poliformiczną od mutacji przyjmuje się częstość występowania. Jeśli w populacji zmiana sekwencji nukleotydów występuje więcej niż u 10% osób, to uważa się ją za zmianę polimorficzną (3).

Hipercholesterolemia rodzinna (Familian hypercholesterolemia – FH) jest najczęściej rozpoznawaną oraz najlepiej poznaną postacią hiperlipoproteinemii u dzieci. Przyczyną hipercholesterolemii rodzinnej są mutacje genu LDL-R. Receptor dla lipoprotein niskiej gęstości (LDL-R) jest zakotwiczoną w błonie komórkowej glikoproteiną wiążącą się z zawierającymi apolipoproteinę B-100 (apoB-100) lipoproteinami o niskiej gęstości, które pośredniczą w ich transporcie do wnętrza

komórki (4). Jest to choroba o autosomalnym dominującym typie dziedziczenia. Częstość występowania w populacji europejskiej określono na 1:500 dla postaci heterozygotycznej oraz 1:1 000 000 dla postaci homozygotycznej.

Rodzina hipercholesterolemia homozygotyczna charakteryzuje się wysokim stężeniem cholesterolu całkowitego w surowicy krwi (5–6-krotnie wyższym niż u osobników zdrowych) już we wczesnym dzieciństwie, pojawieniem się żółtaków skórnych oraz ksantomatozy ścięgien. Choroba wieńcowa oraz zmiany zastawkowe u tych pacjentów rozwijają się bardzo wcześnie, bo już w pierwszej dekadzie życia.

Rodzina hipercholesterolemia heterozygotyczna zwykle rozpoznawana jest w wieku dorosłym, często przy okazji diagnostyki chorób sercowo-naczyniowych. U nosicieli heterozygotycznych stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy krwi jest 2–3-krotnie wyższe niż u osobników zdrowych, podwyższone jest także stężenie cholesterolu we frakcji LDL, na ogół przy prawidłowym stężeniu triglicerydów. Charakterystyczne dla hipercholesterolemii żółtaki skórne, ksantomatoza ścięgien oraz rąbek starczy w rogówce, zależą od stężenia cholesterolu w surowicy krwi i najczęściej pojawiają się w wieku 40–50 lat.

W badaniach klinicznych pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną charakteryzują się zwiększoną częstością powikłań związanych z przedwczesnym rozwojem miażdżycy. Wobec takich konsekwencji klinicznych duże znaczenie dla profilaktyki miażdżycy ma diagnostyka hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci, już nawet w okresie noworodkowym.

Rodziny defekt apolipoproteiny B-100 (Familian defective apolipoprotein B-100 – FDB) jest chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący, a jego obraz kliniczny jest podobny do FH. W ogólnej populacji FDB występuje z częstością od 1:600 do 1:700. Jako przyczynę FDB określono mutacje genu apolipoproteiny B-100, uszkodzające strukturę podjednostki biorącej udział w wiązaniu z receptorem LDL. W wyniku mutacji genu apoB-100 powstaje nieprawidłowa lipoproteina LDL, która w tej postaci nie jest rozpoznawana przez receptor LDL. Defekt ten powoduje wzrost stężenia zmodyfikowanych lipoprotein LDL w surowicy krwi, które nie są usuwane z krążenia drogą receptorową, lecz gromadzone w śródbłonku naczyń, co prowadzi do przedwczesnej miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Nie ma klinicznych kryteriów, które pozwoliłyby odróżnić rodzinny defekt apoB-100 od rodzinnej hipercholesterolemii spowodowanej defektem receptorów. Znajomość rodzaju i częstości mutacji genów LDL-R i apoB-100 w poszczególnych grupach etnicznych jest niezbędnym kryterium do utworzenia optymalnych schematów diagnostycznych FH i FDB (4).

Hipercholesterolemia nagminna lub pospolita uwarunkowana jest genetycznie i środowiskowo. Wpływ środowiska, taki jak styl życia, nieprawidłowe żywienie, otyłość, brak aktywności fizycznej, mają decydujące znaczenie w ujawnianiu się działania podłoża genetycznego. W niektórych społeczeństwach, żyjących

w krajach mniej rozwiniętych, objawy hipercholesterolemii nie zawsze się ujawniają. Natomiast w środowiskach cywilizacji zachodniej, u osobników obciążonych wielogenową predyspozycją, występują objawy biochemiczne i kliniczne hipercholesterolemii. Wielogenowa hipercholesterolemia stanowi 95% wszystkich przypadków dyslipidemii. Stężenie cholesterolu u tych chorych jest z reguły mniejsze niż u osób z hipercholesterolemią rodzinną (jednogenową) i wynosi około 200–350 mg% (5,2–7,8 mmol/l). Charakterystyczną cechą jest, że większość chorych szybko i dobrze reaguje na wprowadzenie odpowiedniej diety, z ograniczeniem tłuszczów. Ta postać dyslipidemii jest szeroko rozpowszechniona. Jest ona ważnym czynnikiem ryzyka miażdżycy oraz uzasadnia potrzebę wprowadzania narodowych programów obniżania cholesterolemii w całych populacjach (2).

Rodzinna hipertriglicerydemia dziedziczy się jako cecha autosomalna, dominująca. Rodzaj uszkodzenia genowego nie został wykryty, ale najprawdopodobniej spowodowana jest wieloma różnymi rodzajami uszkodzeń genów. Charakteryzuje się zwiększeniem stężenia VLDL oraz wysokim poziomem triglicerydów w surowicy krwi. Odpowiada typowi IV lub V wg klasyfikacji Fredricksona.

Rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej występuje wyjątkowo rzadko, spowodowany jest mutacją pojedynczego genu, dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny i odpowiada I typowi hiperlipoproteinemii. Przejawia się on ciężką hipertriglicerydemią, która ujawnia się już w okresie noworodkowym. Do objawów laboratoryjnych należy: mleczny wygląd surowicy, z „kożuszkami” chylomikronów po 12 godzinach odstawienia, a do głównych objawów klinicznych należą: nieciekawe żółtaki, lipemia siatkówki, hepatosplenomegalia oraz nawracające epizody ostrego zapalenia trzustki.

Rodzinna mieszana hiperlipidemia charakteryzuje się jednocześnie podwyższeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi. Zmienność budowy genu apolipoproteiny CIII, która jest inhibitorem lipazy lipoproteinowej, a dokładniej zmienności kompleksu genów apoA I – CIII – A IV, wpływa na poziom triglicerydów osocza w rodzinnej hiperlipidemii mieszanej. Poznano także mutacje lipazy lipoproteinowej, enzymu katalizującego rozpad triglicerydów, które zwiększają jego aktywność, a zatem wpływają na obniżenie triglicerydów oraz mutacje, które zmniejszają rozpad triglicerydów i sprzyjają rozwojowi miażdżycy.

Dyslipidemie rzadko powodują bezpośrednio widoczne objawy. Dlatego w celu ustalenia rozpoznania dyslipidemii konieczne jest wykonanie profilu lipidowego, który poza oznaczeniem cholesterolu całkowitego obejmuje stężenie cholesterolu we frakcjach HDL, LDL i VLDL oraz triglicerydów w surowicy krwi. Wartości stężenia lipidów i lipoprotein w surowicy krwi u noworodków i u małych dzieci wzrastają do drugiego roku życia do wartości zbliżonych do dolnych granic lipidemii u dorosłych. Należy dążyć do stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 150 mg% (3,9 mmol/l), cholesterolu we frakcji LDL poniżej 100 mg% (2,6 mmol/l) i stężenia triglicerydów poniżej 150 mg% (1,69 mmol/l) w surowicy

krwi u dzieci, na czczo. Natomiast w celu dokładnego scharakteryzowania hiperlipoproteinemii należy oznaczyć stężenia apolipoprotein (apoA, apoB) w surowicy krwi (5).

Hiperlipoproteinemia wtórne zwykle towarzyszą innym chorobom, takim jak: cukrzyca, otyłość, żółtaczką mechaniczną, przewlekłe zapalenie wątroby, zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, glikogenozy, stan przewlekłego stresu psychoemocjonalnego, ciąża. Do przyczyn wtórnych hiperlipoproteinemii należy zaliczyć także nadmierne spożywanie alkoholu oraz niepożądane działanie niektórych leków. Hiperlipoproteinemia wtórne stanowią także czynniki ryzyka miażdżycy. Wykrycie choroby będącej przyczyną tych zaburzeń często umożliwia normalizację składu lipidów surowicy za pomocą leczenia choroby podstawowej. Dość często jednak leczenie przyczynowe bywa niemożliwe i wtedy wskazane jest objawowe leczenie dyslipidemii. Leczenie to może polegać na modyfikacji żywienia lub też wymaga podawania leków.

Otyłość

Otyłość i nadwaga są zjawiskiem powszechnie występującym w krajach ekonomicznie rozwiniętych. Zjawisko to można tłumaczyć zmianami w stylu życia, cechującymi się zmniejszeniem aktywności fizycznej ludzi oraz zmniejszeniem wydatkowania energii, spowodowanym rozwojem motoryzacji i mechanizacji pracy, przy zbyt wysokim spożyciu (6).

Występowanie nadwagi i otyłości jest zjawiskiem złożonym, gdyż powstaje w wyniku współdziałania czynników metabolicznych, środowiskowych i podłoża genetycznego. Liczne wpływy środowiskowe oddziałują zarówno w okresie przed- jak i pourodzeniowym. W pierwszym przypadku jest to głównie wpływ żywienia wewnątrzmacicznego, stanu socjoekonomicznego rodziny, jej wielkości, wykształcenia, warunków życia, co wiąże się też z położeniem geograficznym. To wszystko może nakładać się na genetyczny układ ryzyka, a wynikiem jest powstanie i utrzymywanie się otyłości.

W wielu badaniach w ostatnich latach podkreśla się znaczenie czynników genetycznych regulujących masę ciała i odpowiedzialnych za rozwój otyłości. Jednym z tych czynników jest gen *ob*, który został ostatnio sklonowany. Leptyna, będąca jego produktem, jest syntetyzowana głównie przez komórki tkanki tłuszczowej. Hormon ten pełni kluczową rolę w regulacji masy tkanki tłuszczowej za pośrednictwem ośrodków podwzgórzowych wpływających na apetyt, termogenezę i metabolizm węglowodanów. Udowodniono także, że leptyna może wpływać na masę tkanki tłuszczowej bezpośrednio, z pominięciem ośrodków mózgowych. Opublikowane ostatnio badania wskazują, że uczestniczy ona w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów na poziomie tkanek obwodowych, ha-

muje sekrecję insuliny i może zmieniać funkcję receptora insulinowego. Stężenie leptyny w surowicy u większości otyłych ludzi jest znacznie podwyższone, co wyklucza niedobór leptyny jako przyczynę otyłości u ludzi, wskazując raczej na leptynooporność (7).

Otyłość jest poważnym czynnikiem ryzyka wielu schorzeń somatycznych, takich jak: choroby układu krążenia, udary mózgu, cukrzyca i hiperlipidemia. Dzieci z otyłością są grupą szczególnie predysponowaną do wczesnego rozwoju miażdżycy. Odsetek dzieci otyłych w różnych krajach waha się w granicach 3–20%. W Polsce liczbę tę ocenia się na 10–12% populacji dziecięcej. Określając częstość występowania nadwagi i otyłości u dzieci szkolnych ze środowiska miejskiego i wiejskiego, stwierdzono nadwagę u 8,2% chłopców miejskich i 7,6% chłopców wiejskich oraz u 10,5% dziewcząt miejskich i 10,6% dziewcząt wiejskich. Otyłość występowała u 7,3% chłopców miejskich i 6,7% chłopców wiejskich oraz u 10,9% dziewcząt miejskich i 11,2% dziewcząt wiejskich. W obu środowiskach liczba otyłych dziewcząt była istotnie większa niż liczba otyłych chłopców. U dzieci z obu badanych środowisk otyłość występowała najczęściej w wieku wczesnopokwitaniowym (8).

Najczęściej spotykaną otyłością w okresie dziecięcym i młodzieńczym jest otyłość prosta. O otyłości prostej mówimy wtedy, jeśli masa ciała przekracza o 20% masę należną dla wysokości, przy czym nie towarzyszą temu inne objawy chorobowe.

Do oceny stopnia otyłości u dzieci stosuje się metody pośrednie, tj. antropometryczne. Podstawowym i najczęściej stosowanym badaniem jest ocena wysokości i masy ciała w odniesieniu do norm wiekowych zawartych w tabelach, i siatkach centylowych, które pozwalają na ocenę dynamiki przyrostu wysokości, i masy ciała w dłuższych przedziałach czasowych. Duże znaczenie porównawcze ma stosunek masy ciała do masy należnej dla danej wysokości ciała u dziewcząt i chłopców. Według tej metody za otyłość uznaje się wartości znajdujące się powyżej 90 centyla (9).

Natomiast do oceny stopnia nadwagi lub otyłości u dorosłych można posługiwać się wskaźnikiem BMI (Body Mass Index), który wyraża iloraz masy ciała (w kg) i kwadratu wysokości (w m). Wartości wskaźnika od 20 do 25 kg/m² określają prawidłową masę ciała, 25–30 kg/m² – nadwagę, natomiast wartości powyżej 30 kg/m² – otyłość (6). Użycie BMI do monitorowania masy ciała u dziecka wymaga opracowania siatek centylowych w zależności od wieku i płci (10).

Samo stwierdzenie otyłości nie jest już w pełni satysfakcjonujące. Ważnym zagadnieniem staje się określenie typu otyłości na podstawie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Otyłość typu brzuszego (androidalnego), z charakterystycznym odkładaniem się tkanki tłuszczowej w okolicy nadbrzusza, pozostaje w ścisłym związku ze zwiększonym zagrożeniem miażdżycą, podczas gdy otyłości typu pośladkowo-udowego (gynoidalnego) znacznie rzadziej towarzyszą te powi-

kłania. Wynika to z różnic metabolicznych adipocytów zlokalizowanych w okolicy pośladkowo-udowej oraz brzusznej. Adipocyty okolicy pośladkowo-udowej mają mniejszą zdolność mobilizacji triglicerydów aniżeli adipocyty okolicy brzusznej, prawdopodobnie w wyniku wyższej aktywności układu adrenergicznego. Aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL) odpowiedzialnej za akumulację lipidów jest wyższa w okolicy pośladkowo-udowej aniżeli w okolicy brzusznej, i u kobiet wykazuje wyższą aktywność niż u mężczyzn.

Do oceny rozmieszczenia tkanki tłuszczowej i określenia typu otyłości stosuje się wskaźnik WHR, określający stosunek obwodu w talii do obwodu bioder. U mężczyzn w otyłości brzusznej $WHR \geq 1,0$, u kobiet $\geq 0,85$.

W ocenie stanu odżywiania bądź stopnia otyłości stosowane są także pomiary grubości fałdów skórno-tłuszczowych w standardowych miejscach (nad mięśniami trójgłowym, poniżej dolnego kąta łopatki i na brzuchu) (9).

Mierniki antropometryczne odgrywają ważną rolę w klinicznej diagnozie otyłości oraz prognozowaniu rozwoju i jego zaburzeń, jak również są pomocne w ocenie skuteczności stosowanego leczenia.

Liczne badania potwierdzają, że u dzieci z większymi wartościami wskaźnika BMI, grubszą tkanką tłuszczową oraz otyłością typu centralnego, stwierdza się aterogenny profil lipidowy (11, 12).

U dorosłych zwraca uwagę znacznie większa zachorowalność na chorobę niedokrwienną serca lub udar mózgu wśród ludzi cechujących się otyłością brzuszną. Predyspozycje takie znajdują wytłumaczenie w zaburzeniach metabolicznych cechujących ludzi otyłych. Otyłość wisceralna i towarzyszące jej zaburzenia tworzą tzw. zespół metaboliczny. Do najważniejszych nieprawidłowości należy oporność na insulinę z nietypową hiperinsulinemią, upośledzenie tolerancji glukozy, hipertriglicydemia, nasilona lipemia poposiłkowa, niskie stężenie cholesterolu HDL, podwyższone stężenie małych, gęstych cząsteczek LDL, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia krzepnięcia krwi (13).

Zapobieganie otyłości już od najwcześniejszych okresów życia dziecka wydaje się więc być bardzo ważnym problemem w profilaktyce miażdżycy.

Zwiększenie aktywności fizycznej zapobiega otyłości u dzieci, a ponadto wyrabia nawyki aktywnego wypoczynku w późniejszych okresach życia. Interwencja dietetyczna podjęta we wczesnym dzieciństwie może także pozytywnie modyfikować czynniki ryzyka w dorosłości. Badania prowadzone przez różnych autorów potwierdzają, że najważniejszym punktem w leczeniu otyłości u dzieci jest ograniczenie przyjmowania pożywienia, a głównie tłuszczu, ograniczenie oglądania telewizji lub spędzania czasu przy komputerze oraz prowadzenie regularnych ćwiczeń fizycznych (14).

Wczesna identyfikacja zaburzeń lipidowych u dzieci z otyłością daje możliwość prowadzenia profilaktyki i obniżenia ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w późniejszych latach życia.

Cukrzyca

Istnieją przekonujące dane kliniczne, że cukrzyca zwiększa ryzyko przyspieszonego rozwoju miażdżycy i jej powikłań (14). Wielu autorów uważa, że istotną rolę mogą odgrywać te czynniki zagrożenia aterosogenezą, które u chorych na cukrzycę występują znacznie częściej niż u zdrowych osobników danej populacji. Tutaj najczęściej wymienia się zaburzenia lipidowe, otyłość i nadciśnienie. W cukrzycy zarówno typu 1, jak i 2 występuje szereg zaburzeń hormonalnych i metabolicznych, które wpływają na rozwój miażdżycy (2). Zaburzenia gospodarki lipidowej uzależnione są od rodzaju cukrzycy oraz stanu jej wyrównania. Dobrze kontrolowana cukrzyca typu 1 nie ma większego wpływu na powstawanie zaburzeń lipidowych w osoczu. Natomiast w źle kontrolowanej cukrzycy wzrasta stężenie triglicerydów, cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i VLDL oraz obniża się stężenie cholesterolu HDL w surowicy. Częściej powstaje hipertriglicydemia lub hiperlipidemia mieszana, a rzadko dochodzi do samej hipercholesterolemii. Niewyrównanie cukrzycy podwyższa także zawartość lipoproteiny (a), co łączy się ze zwiększoną zapadalnością na miażdżycę tętnic.

Przeprowadzone badania sugerują, że zarówno młodzież jak i dzieci z cukrzycą insulinozależną są osobami o zwiększonym zagrożeniu miażdżycą. Należy więc u nich wcześniej śledzić wszystkie czynniki ryzyka miażdżycy (15).

Obok typowych parametrów monitorowania cukrzycy i wskaźników wczesnego rozpoznawania powikłań należy prowadzić okresowe badania profilu lipidowego. Niektórzy autorzy uważają, że każda postać hiperglikemii jest czynnikiem aterogennym (2). Opublikowane wyniki badań wskazują, że hiperglikemia uszkadza śródbłonek naczyń, a ponadto może odgrywać rolę w hipoksji tkankowej. Wydaje się bardzo prawdopodobne, że sumowanie się działania wymienionych czynników – szczególnie gdy jest ono długotrwałe – może istotnie przyspieszać rozwój miażdżycy.

Jak wykazano w wielu obserwacjach, w cukrzycy typu 1 utrzymywanie stanu prawie normoglikemii za pomocą odpowiedniej insulinoterapii może odgrywać rolę pierwotnego zapobiegania chorobie niedokrwiennej serca. Takie postępowanie może zmniejszyć zapadalność na nefropatię cukrzycową, która należy do głównych mechanizmów przyspieszenia rozwoju miażdżycy w cukrzycy typu 1.

Częstość występowania cukrzycy typu 2 w populacji krajów rozwiniętych jest znaczna i rośnie wraz z wiekiem badanych. Jest ona jednym z najsilniejszych czynników ryzyka miażdżycy i należy do chorób stanowiących narastające zagrożenie dla zdrowia publicznego. Udokumentowanymi czynnikami ryzyka cukrzycy typu 2 jest dyslipidemia, otyłość wisceralna, hiperinsulinemia i nadciśnienie. Dodatkowymi czynnikami ryzyka może być mała aktywność fizyczna oraz wysokie spożycie tłuszczu (14).

Mała urodzeniowa masa ciała może być także czynnikiem ryzyka cukrzycy w wieku późniejszym. Niedożywienie płodu spowodowane złym sposobem odżywiania się matki lub zaburzeniem czynności łożyska może prowadzić do niedorozwoju komórek beta trzustki u płodu (16).

Powyższe wyniki badań uzasadniają konieczność opracowania i wdrożenia wieloletniego, kompleksowego programu społecznego profilaktyki cukrzycy typu 1 i 2.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze, zarówno pierwotne jak i wtórne, stanowi jeden z najpoważniejszych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań, takich jak: niedokrwienna choroba serca, udar mózgu, a także kardiomiopatia nadciśnieniowa i przewlekła niewydolność krążenia. Nasilenie powstawania powikłań zależy od stopnia podwyższenia ciśnienia tętniczego, długości okresu jego trwania, skojarzenia nadciśnienia z innymi czynnikami ryzyka miażdżycy, wieku i płci.

Istnieje rodzinna skłonność do nadciśnienia, jednakże dużą rolę przypisuje się czynnikom środowiskowym (2). Liczne badania sugerują, że nadciśnienie i jego wpływ na szybkość aterosklerozy ma początek już we wczesnym dzieciństwie, stąd bardzo ważne jest wczesne wykrycie, odpowiednia profilaktyka i właściwe leczenie. Coraz częściej zwraca się uwagę na to, że podwyższone wielkości ciśnienia tętniczego krwi we wczesnym okresie życia zwiększają ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego w wieku dojrzałym.

Kryteria rozpoznawania nadciśnienia tętniczego u dzieci nie są stałe, ponieważ uwarunkowane są wiekiem dziecka. Za nadciśnienie tętnicze uważa się stan, gdy wartości ciśnienia skurczowego i/lub rozkurczowego z co najmniej trzech pomiarów dokonywanych w różnych dniach, znajdują się na 95 centylnym dla płci i wieku lub go przekraczają. U dzieci i młodzieży coraz częściej rozpoznawane jest nadciśnienie samoistne, tym niemniej w młodszych grupach wiekowych ma ono z reguły charakter wtórny. Najczęstszą przyczyną odpowiedzialną za 70–80% przypadków nadciśnienia tętniczego są choroby nerek, a wśród nich przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz postępujące postaci kłębuszkowego zapalenia nerek. Pierwotne nadciśnienie tętnicze często nie jest rozpoznawane ze względu na powolny i bezobjawowy przebieg (17). Pomiar ciśnienia tętniczego to jeden ze znaczących elementów badania pediatrycznego. Utrzymujące się podwyższone ciśnienie tętnicze i znaczne jego wahania oraz oddziaływanie innych czynników ryzyka predysponuje do wczesnego rozwoju zmian miażdżycowych.

U chorych z nadciśnieniem tętniczym częstość występowania nieprawidłowego profilu lipidowego jest dwa do trzech razy większa niż u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi.

Istotnym dla profilaktyki miażdżycy jest więc wczesne rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego i odpowiednie jego leczenie oraz zapobieganie jego powstawaniu poprzez utrzymanie prawidłowej masy ciała, stosowanie odpowiedniej diety z ograniczeniem soli, tłuszczów nasyconych i cholesterolu, jak również regularne uprawianie różnych form aktywności fizycznej.

W przypadku rozpoznania nadciśnienia wtórnego konieczne jest leczenie choroby podstawowej, a każdy pacjent ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym wymaga zastosowania właściwego leczenia hipotensyjnego. Odpowiednio wczesna diagnostyka, profilaktyka i leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży zmniejsza zapadalność i śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca w wieku późniejszym.

Nieprawidłowe żywienie

Złe nawyki żywieniowe, polegające na zbyt obfitym żywieniu połączonym z nadmiernym spożyciem tłuszczów i białek zwierzęcych oraz węglowodanów prostych, są jedną z ważniejszych przyczyn występowania chorób spowodowanych miażdżycą tętnic.

Aktualne wyniki badań naukowych wskazują na ścisłą zależność między sposobem żywienia już w najwcześniejszym okresie życia, a występowaniem chorób cywilizacyjnych (18). Interwencja dietetyczna przyjęta we wczesnym dzieciństwie może pozytywnie modyfikować czynniki ryzyka w dorosłości.

Wśród czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca wymienia się parametry bezpośrednio zależne od sposobu żywienia, a szczególnie od spożycia energii i tłuszczu, z uwzględnieniem roli wybranych kwasów tłuszczowych i innych składników związanych z gospodarką lipidową, takich jak cholesterol i antyoksydanty. Do czynników ryzyka zależnych od żywienia zaliczamy: podwyższone stężenie cholesterolu i zaburzenie gospodarki lipidowej, podwyższone ciśnienie krwi, otyłość, cukrzycę, niedostateczną obronę przed nadtlenkami, a nawet niedożywienie matki w czasie ciąży.

Jak sugerują wyniki badań zespołu Barkera, metabolizm organizmu jest „programowany” już w życiu płodowym i zależy od stanu odżywiania matki. Mała masa urodzeniowa donoszonych noworodków jest związana z predyspozycjami do nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, cukrzycy i oporności na insulinę w wieku późniejszym (19).

Ze względu na bardzo zróżnicowany metabolizm, zapotrzebowanie na energię i różne składniki odżywcze na poszczególnych etapach rozwoju dziecka, istnieje potrzeba opracowania specjalnych zaleceń żywieniowych dla poszczególnych grup wiekowych. Szczególnie ważne jest opracowanie zaleceń dotyczących roli tłuszczu w żywieniu niemowląt i małych dzieci, z uwzględnieniem profilak-

tyki chorób cywilizacyjnych (20). Zalecenia żywieniowe dla dzieci należy opracowywać ze szczególną ostrożnością. Należy też pamiętać o tym, że tłuszcze warunkują prawidłowy rozwój młodego organizmu, a zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki.

W żywieniu zdrowych niemowląt najbardziej wskazane jest karmienie piersią. Zawartość tłuszczu w pokarmie kobiecym stanowi około 50% jego wartości energetycznej i jest on podstawowym składnikiem odżywczym dla niemowlęcia. Zalecenia żywieniowe dla niemowląt wzorowane są na pokarmie kobiecym i nakazują stosowanie diety bogatotłuszczowej w pierwszym roku życia i diety bez ograniczeń tłuszczu do trzeciego roku życia.

Mleko początkowe dla niemowląt zdrowych jak i wcześniaków powinno zawierać podobną ilość tłuszczu jak mleko kobiece, aby zapewnić odpowiedni rozwój somatyczny i psychoruchowy w tym wieku. Natomiast w mleku następnym, dla niemowląt powyżej 4. miesiąca życia, tłuszcze powinny stanowić 35–55% energii. W drugim roku życia zmniejsza się zapotrzebowanie energetyczne i tempo wzrostu, obniża się też udział tłuszczu w diecie do 30–32% energii. Dla dzieci starszych zalecane jest stopniowe ograniczanie tłuszczu w pożywieniu do 30% jego wartości energetycznej.

W ustalaniu zaleceń żywieniowych dla dzieci nie tylko ważna jest ilość tłuszczu dostarczanego w pożywieniu, ale także kompozycja podawanych tłuszczów. W ostatnio opracowanych normach żywieniowych zalecana zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych dla niemowląt powinna wynosić 4–6% całkowitej energii, a proporcje pomiędzy kwasami szeregu n-3 i n-6 w granicach 1/5 do 1/15.

Długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią istotny składnik ludzkiego mózgu i biorą udział w wielu różnych jego funkcjach, dlatego odgrywają tak istotną rolę w żywieniu dzieci od urodzenia.

Z wysokim spożyciem nienasyconych kwasów tłuszczowych związana jest także podaż antyoksydantów: witamin (A, E, C, beta-karotenu) i selenu. Ze względu na szczególne zagrożenie wolnymi rodnikami małych niemowląt, mleka modyfikowane wzbogacone w PUFA, a szczególnie w LC-PUFA, powinny być suplementowane odpowiednimi dawkami antyoksydantów. Według najnowszych zaleceń ESPGHAN najbardziej bezpieczna i skuteczna jest suplementacja witaminą E. U starszych niemowląt i dzieci antyoksydanty powinny pochodzić głównie z owoców i warzyw.

Izomery „*trans*” kwasów tłuszczowych uważane są za czynnik aterogeny. Pochodzą one głównie z uwodornionych olejów roślinnych i margaryn, ale występują także w naturalnych produktach, takich jak masło i mleko. Liczne badania kliniczne wykazały, że kwasy tłuszczowe nasycone i izomery „*trans*” podnoszą poziom cholesterolu i cholesterolu LDL, a obniżają poziom cholesterolu HDL w surowicy krwi. Wpływają także na wzrost poziomu aterogennej lipoproteiny

(a). Szkodliwe działanie izomerów „*trans*” u niemowląt wydaje się przejawiać nie tylko wpływem na aterogenezę, ale również hamującym działaniem na tempo wzrostu somatycznego.

Badania doświadczalne wykazują, że izomery „*trans*” kwasów tłuszczowych nienasyconych znajdujących się w pożywieniu przechodzą przez łożysko do płodu i wpływają na niską masę urodzeniową noworodków.

Nienasycone kwasy tłuszczowe „*trans*” w mlekach modyfikowanych dla niemowląt nie powinny przekraczać 4% wszystkich kwasów tłuszczowych.

W żywieniu dzieci powyżej roku zalecany jest już szeroki asortyment produktów, z uwzględnieniem ich wysokiej wartości odżywczej, wysoki udział węglowodanów złożonych i produktów o obniżonej zawartości tłuszczu.

Ze względu na udowodniony, korzystny wpływ kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 na gospodarkę lipidową, uzasadnione wydaje się zalecenie większego spożycia ryb – głównie morskich.

U dzieci w wieku 1–3 lat stwierdza się niedostateczne spożycie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, co jest wynikiem wysokiego spożycia produktów pochodzenia zwierzęcego.

W żywieniu młodzieży również obserwuje się niekorzystną tendencję. Na aterogenny typ diety mają wpływ szczególnie popularne w tym wieku produkty „fast food”, które zawierają dużo tłuszczów i kwasów tłuszczowych „*trans*”, słodcyce, źródło cukrów prostych oraz jogurty, które zwiększają spożycie tłuszczów nasyconych.

Racjonalne żywienie jest podstawą prawidłowego rozwoju organizmu. Jednak jest to możliwe tylko wtedy, gdy rodzice i opiekunowie dziecka są świadomi, na czym polega prawidłowe żywienie i jakie jest zapotrzebowanie na składniki odżywcze w zależności od okresu jego rozwoju.

Dziecko od najwcześniejszych lat powinno zdobywać informacje o roli żywienia w zachowaniu zdrowia i zapobieganiu chorobom. W kształtowaniu nawyków żywieniowych dziecka główną rolę odgrywa środowisko rodzinne i szkolne. Dzieci i młodzież stanowią grupę społeczną szczególnie podatną na skutki niewłaściwego żywienia.

Brak aktywności fizycznej

Aktywność fizyczna wpływa korzystnie na zapobieganie chorobie wieńcowej i innym powikłaniom miażdżycy tętnic. Natomiast brak aktywności fizycznej indukuje wiele zaburzeń, powodujących powstawanie miażdżycy tętnic i jej powikłań. Jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycy.

Do zaburzeń spowodowanych przez niedobór wysiłku fizycznego należą: komórkowa insulinooporność i upośledzenie tolerancji glukozy aż do objawów cu-

krzycy typu 2, zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL w osoczu oraz zwiększenie krzepliwości krwi, co jest wynikiem wzrostu aktywności prozakrzepowej płytek krwi, a także zmniejszenie biosyntezy prostacykliny. Zwiększa się także aktywność inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu i zmniejsza się aktywność fibrynolityczna. Poza tym brak aktywności fizycznej sprzyja depresji i zmniejsza zdolność radzenia sobie ze stresem.

Jak podaje wielu autorów, odpowiedni trening wytrzymałościowy, nawet niezależnie od redukcji masy tkanki tłuszczowej, powoduje korzystne zmiany profilu lipidowego krwi, przejawiające się zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, z jednoczesnym wzrostem stężenia cholesterolu HDL. Wykazano też wzrost stężenia apolipoproteiny A i zmniejszenie stężenia apolipoproteiny B.

Czynnikiem, który chroni osobników aktywnych fizycznie przed przyspieszeniem rozwoju miażdżycy jest większa dbałość o zdrowie, a więc unikanie nałogów i otyłości. Należy położyć duży nacisk na aktywny wypoczynek i uprawianie sportu. Aktywność fizyczna zapobiega powstawaniu wielu wewnętrznych czynników ryzyka miażdżycy zarówno u poszczególnych osób, jak i w populacji. Regularna gimnastyka i zabawy ruchowe w dzieciństwie zapobiegają otyłości, a ponadto ułatwiają zachowanie aktywności fizycznej także w późniejszych okresach życia, wyrabiając nawyki aktywnego wypoczynku.

Palenie tytoniu

Nałóg palenia tytoniu należy do grupy głównych zewnętrznych czynników ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych, mózgowych, a także kończyn dolnych. Według Komisji Ekspertów WHO jest to wręcz najważniejsza usuwalna przyczyna choroby niedokrwiennej i zawału serca (2).

Badania epidemiologiczne wykazują, że ryzyko wystąpienia schorzenia układu sercowo-naczyniowego jest u palaczy dwu-trzykrotnie większe niż u osób niepalących (21).

Mechanizm, przez który palenie tytoniu sprzyja aterosogenezie jest złożony i dotyczy zarówno bezpośredniego wpływu poszczególnych składników dymu na hemodynamikę krążenia, jak i zmian, jakie dokonują się w układzie hemostazy, gospodarki lipidowej oraz w śródbłonku naczyniowym. Spośród wielu związków chemicznych zawartych w dymie papierosowym za najsilniej oddziałujące na układ krążenia uważa się nikotynę, tlenek węgla, policykliczne węglowodory aromatyczne, glikoproteiny oraz wolne rodniki tlenowe. Za ich pośrednictwem dochodzi do aktywacji układu współczulnego i uwalniania amin katecholowych: adrenaliny i noradrenaliny, które przez gwałtowne podwyższenie ci-

śnienia tętniczego, przyspieszenie akcji serca i skurcz naczyń zwiększają pracę mięśnia sercowego oraz zapotrzebowanie na tlen. Poza zmianami w hemodynamice układu krążenia, dym tytoniowy uszkadza śródbłonek naczyń. Osoby palące charakteryzuje zmieniona odpowiedź na acetylocholinę, pod której wpływem dochodzi do paradoksalnego skurczu naczyń. Naczynia krwionośne nałogowych palaczy znajdują się w ciągłej, zwiększonej gotowości skurczowej. Za bezpośrednich sprawców dysfunkcji śródbłonna, poza nikotyną, uważa się wolne rodniki tlenowe, które są obecne w dymie papierosowym oraz dodatkowo są produkowane przez leukocyty osób palących i powodują rozkład tlenu azotu i w konsekwencji wysoką gotowość naczynioskurczową. Nadmiar tych związków prowadzi do zaburzeń w układzie krzepnięcia poprzez zwiększenie produkcji tromboksanu, hamowanie wytwarzania prostacykliny przez ścianę tętnicy i upośledzenie fibrynolizy. Stymuluje także powstawanie zakrzepów przez aktywację płytek krwi i zwiększenie stężenia fibrynogenu oraz czynnika VII w surowicy.

Ważnym mechanizmem, który przyczynia się do aterosclerozy, jest utlenianie lipidów przez wolne rodniki tlenowe. Szczególnie podatna na reakcje oksydacyjne jest frakcja LDL cholesterolu. Dym tytoniowy sprzyja zwiększaniu stężenia cholesterolu, a szczególnie frakcji LDL oraz obniżaniu cholesterolu frakcji HDL.

Istnieje także wiele doniesień na temat niekorzystnego wpływu biernego palenia na organizm dziecięcy. Dzieci i młodzież wychowywana w rodzinach palących są szczególnie narażone na konsekwencje zdrowotne biernego palenia. Im komórki organizmu są młodsze, tym są bardziej aktywne metabolicznie i bardziej podatne na szkodliwe działanie dymu tytoniowego. Wdychanie dymu tytoniowego przez kilka godzin dziennie powoduje już w młodym wieku uszkodzenia naczyń tętniczych. Stopień dysfunkcji śródbłonna naczyniowego jest proporcjonalny do natężenia i czasu trwania ekspozycji. Zwraca się szczególną uwagę na zwiększenie ryzyka miażdżycy w przyszłości wskutek nikotynizacji płodu w łonie palących ciężarnych, oraz noworodków i niemowląt karmionych przez uzależnione od tytoniu matki. Palenie przez kobiety w czasie ciąży jest przyczyną wyraźnego zmniejszenia masy urodzeniowej noworodków i wpływa także na wzrost śmiertelności noworodków. U noworodków, których matki paliły papierosy w czasie ciąży, stwierdza się zmiany degeneracyjne śródbłonna naczyń pępowinowych w obrazie mikroskopu elektronowego.

W ostatnich latach obserwujemy, że coraz młodsze roczniki dzieci i młodzieży w wieku szkolnym zaczynają palić papierosy pod wpływem otoczenia i środowiska rodzinnego, co odpowiednio zwiększa występowanie tego czynnika ryzyka. Jeśli polityka antynikotynowa ma być skuteczna, to odpowiednie działania powinno rozpoznać się tam, gdzie problem się zaczyna, czyli wśród ludzi młodych.

Stres

Stres wywołany jest przez różne czynniki, zwane stresorami. Wszystkie te czynniki powodują tę samą biologiczną reakcję stresową. W wyniku działania stresu aktywowany jest współczulny układ nerwowy oraz wydzielanie amin katecholowych, które są czynnikiem indukującym lipolizę. Adrenalina i noradrenalina stymulują uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów. Nadmiar kwasów tłuszczowych, które nie zostaną zużyte do celów energetycznych, zostaje wychwycony przez wątrobę i po włączeniu do VLDL uwolniony do krwi. Aminy katecholowe zwiększają także syntezę cholesterolu oraz blokują wychwytywanie cholesterolu LDL przez receptory. Badając działanie różnych stresów, takich jak egzaminy, publiczne wystąpienia, zawody sportowe, stwierdzano wzrost stężenia lipidów w surowicy. Podobne skutki mają stresse społeczne i zawodowe. Stres nakładający się na istniejące zaburzenia genetyczne i środowiskowe jest także istotnym czynnikiem ryzyka miażdżycy i choroby wieńcowej.

Rodzinne obciążenie przedwczesną chorobą niedokrwienną serca

Obecność czynników zagrożenia miażdżycą u dzieci koreluje zazwyczaj z ich obecnością u rodziców. Rodzinne obciążenie przedwczesną chorobą niedokrwienną serca jest często uważane za niezależny czynnik ryzyka miażdżycy (22).

Prowadzone badania oceny czynników ryzyka miażdżycy u dzieci z rodzin obciążonych przedwczesną chorobą niedokrwienną serca i mózgu wykazały istnienie wysokiej dodatniej korelacji występowania zaburzeń gospodarki lipidowej, charakterystycznej dla miażdżycy, u rodziców i ich potomstwa. Zauważono także odchylenia w obrębie układu hemostazy u dzieci z rodzinnym obciążeniem chorobą niedokrwienną serca i mózgu.

Wykazano istotny związek między występowaniem nadciśnienia i powikłań, takich jak udar mózgu i zawał serca, u rodziców i ich potomstwa. Natomiast u osób z cukrzycą stwierdzono istnienie dodatniej korelacji między występowaniem nefropatii czy retinopatii u rodziców i ich dzieci.

Jednym z ważnych czynników ryzyka miażdżycy jest otyłość, która częściej występuje u dzieci rodziców z otyłością. Jeżeli oboje rodzice są otyli, to 75% ich dzieci będzie też otyłych. Natomiast jeśli oboje rodzice mają prawidłową masę ciała, to tylko u 9% ich dzieci może występować otyłość.

Badania oceniające rodzinne i środowiskowe czynniki towarzyszące otyłości u dzieci potwierdzają, że konieczna jest wczesna profilaktyka w rodzinach, w których stwierdza się otyłość, nawet u jednego członka rodziny (23).

Osoby z tymi zaburzeniami stanowią więc jedną grupę „rodzin wysokiego ryzyka”. Drugą grupę rodzin wysokiego ryzyka stanowią rodziny podlegające nie-

korzystnym wpływom środowiska, do których należy nabywanie przez potomstwo niekorzystnych cech stylu życia rodziców, takich jak nieracjonalne żywienie, mało aktywny tryb życia, przebywanie w atmosferze dymu tytoniowego, a także nałogi jak: palenie tytoniu, alkohol.

Dodatknie wywiady na temat występowania czynników ryzyka miażdżycy w rodzinie i zmiany w gospodarce lipidowej stanowią praktyczne wskazanie do oznaczania profilu lipidowego u dziecka. Jeśli u rodziców występuje hipercholesterolemia pierwotna, oznaczenie cholesterolu u dziecka należy dokonać już we krwi z żyły pępowinowej, w celu podjęcia wczesnego leczenia.

Wczesne rozpoznanie powyższych czynników ryzyka miażdżycy i wprowadzenie modyfikacji czynników środowiskowych u dzieci z rodzin obciążonych przedwczesną chorobą niedokrwienną serca i mózgu może w przyszłości istotnie zmniejszyć zagrożenie ujawnienia się klinicznej postaci choroby niedokrwiennej serca.

Wpływ okresu płodowego na stan zdrowia w życiu dorosłym

Okres życia wewnątrzmacicznego, jako pierwszy etap w rozwoju osobniczym, jest decydującym dla życia każdego człowieka. Jest to okres, w którym obserwuje się największą dynamikę przemian rozwojowych i szczególnie dużą wrażliwość na działanie czynników negatywnych. Stan zdrowia dziecka po urodzeniu jest wynikiem przebiegu życia wewnątrzmacicznego i decyduje o jego dalszym rozwoju oraz jakości życia w wieku dorosłym.

Jak potwierdzają wyniki prowadzonych badań, metabolizm organizmu jest „programowany” już w życiu płodowym i zależy od materiału genetycznego matki oraz w dużym stopniu od czynników zewnętrznych wpływających na organizm matki, takich jak żywienie, stan zdrowia, przyjmowane leki i używki oraz tryb życia kobiety w czasie ciąży. Na jakość środowiska wewnątrzmacicznego rozwijającego się płodu może mieć wpływ wiek matki i kolejność ciąży, z której urodził się noworodek.

Badania ostatnich lat wskazują na związek między stanem odżywienia w okresie życia wewnątrzmacicznego a zdrowiem człowieka dorosłego. Stwierdzono, że niska masa urodzeniowa i niedożywienie w okresie życia płodowego stanowią ryzyko wystąpienia zaburzeń lipidowych, rozwoju choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, otyłości lub cukrzycy w życiu dorosłym. Dowody na to pochodzą z badań długofalowych prowadzonych wśród dorosłych w średnim wieku, którzy urodzili się z niską masą ciała (19).

Autorzy sugerują też, że najbardziej predysponowane do chorób układu krążenia w wieku dorosłym są te kobiety, które urodziły się z małą długością ciała i ci mężczyźni, którzy mieli niską urodzeniową masę ciała. Predyspozycja do wy-

stąpienia schorzeń układu sercowo-naczyniowego wynika raczej z zaburzonego rozwoju płodowego, niż z długości trwania ciąży.

Biorąc pod uwagę fakt, że mała masa urodzeniowa może stanowić ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, otyłości lub cukrzycy w życiu dorosłym, to istnieje potrzeba objęcia tej grupy dzieci wczesną profilaktyką, aby zmniejszyć rozwój tych chorób w późniejszych latach życia.

Profilaktyka chorób układu krążenia

Przewidywanie wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz innych czynników ryzyka miażdżycy powinno rozpocząć się od oceny okresu płodowego. Identyfikacja dzieci i młodzieży z podwyższonym ryzykiem zachorowania ma bardzo istotne znaczenie w pierwotnej prewencji miażdżycy. Hiperlipoproteinemia uznawane są za najważniejszy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca i mogą być wykryte bardzo wcześnie, bo już we krwi pępowinowej. W celu wczesnego rozpoznania hiperlipoproteinemii konieczne jest oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy, jako badanie przesiewowe. Testy przesiewowe cholesterolu zalecane są u dzieci obciążonych dziedzicznym ryzykiem przedwczesnej choroby niedokrwiennej lub w przypadku rozpoznania kilku czynników ryzyka. W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia cholesterolu, względnie występowania innych czynników ryzyka miażdżycy, należy wykonać badanie profilu lipidowego. W skład profilu lipidowego, poza stężeniem cholesterolu całkowitego wchodzi stężenia cholesterolu we frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów. Oznaczenie stężenia apolipoprotein może być pomocne w dokładniejszym scharakteryzowaniu dyslipidemii oraz może służyć jako lepszy wskaźnik predyspozycji do miażdżycy.

W uzasadnionych przypadkach podejrzenia wczesnego rozwoju miażdżycy wskazane jest oznaczenie stężenia lipoproteiny (a), homocysteiny, fibrynogenu i białka C-reaktywnego jako niezależnych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Najnowsze doniesienia wskazują, że pierwszy etap procesu miażdżycowego ma charakter zapalny i immunologiczny. Uważa się, że dysfunkcja komórek śródbłonna naczyniowego jest jednym z głównych czynników patogenetycznych miażdżycy. Określenie mediatorów zapalenia (cytokiny) oraz wskaźników uszkodzenia śródbłonna naczyniowego (molekuły adhezyjne) jako markerów wczesnych zmian miażdżycowych, może być pomocne w identyfikacji dzieci szczególnie narażonych na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca już w młodym wieku.

Ultrasonograficzna ocena grubości ściany tętnicy szyjnej wspólnej może być użyteczną metodą w śledzeniu rozwoju miażdżycy tętnic. Jest to metoda, która

stwarza możliwości monitorowania prewencji i leczenia miażdżycy. Ponieważ jest metodą nieinwazyjną, to może być bezpiecznie stosowana już u dzieci.

Dzieci, u których występują czynniki ryzyka miażdżycy, a także stwierdzone zaburzenia gospodarki lipidowej oraz wczesne symptomy zmian miażdżycowych w śródbłonku naczyń tętniczych, wymagają długofalowych obserwacji i wczesnie wdrożonej profilaktyki.

Profilaktyka miażdżycy powinna być prowadzona już od momentu urodzenia, poprzez prawidłowe odżywianie, wyrabianie nawyków aktywnego wypoczynku, unikanie nałogu palenia papierosów, okresowe badania lekarskie uwzględniające pomiar masy i wysokości ciała, ciśnienia krwi, glikemii, wykonywanie przesiewowych badań cholesterolu oraz ultrasonograficznej oceny grubości ściany tętnic szyjnych, zwłaszcza w grupach zwiększonego ryzyka.

Piśmiennictwo:

1. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W., Newman W. P III, Tracy R. E., Wattiney W. A.: Association between multiple risk cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N.Eng. J. Med.*, 1998, 338, 23, 1650-1656.
2. Tatoń J.: Miażdżycza, zapobieganie w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996.
3. Wehr H., Bednarska-Makaruk M.: Z genetyki miażdżycy. Czynniki Ryzyka 2000, 1, 16-19.
4. Górski B., Kubalska J., Naruszewicz M., Lubiński J.: Dziedziczne mutacje genów LDL-R i Apo-B-100 w polskich rodzinach z hipercholesterolemią rodzinną. *Czynniki Ryzyka* 1999, 1, 13-16.
5. Michajlik A., Bartnikowska E.: Lipidy i lipoproteiny osocza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
6. Szostak W. B.: Otyłość-problem o rosnącym znaczeniu na przełomie wieków. *Medycyna po Dyplomie* 2000. Wydanie specjalne, marzec-kwiecień, 7-11.
7. Holub M., Zwianer K., Winkler C., Dillinger-Paller B., Schuller E., Schober E., Stockler-Ipsiroglou S., Patsch W., Strobl W.: Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int.J.Obes.* 1999, 1, 60-66.
8. Mazur A., Mafecka -Tendera E., Lewin-Kowalik J.: Nadwaga i otyłość u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego. *Ped.Pol.* 2001, 10, 743-748.
9. Wolański N.: Obecne możliwości i perspektywy kontroli rozwoju dziecka. *Ocena rozwoju dziecka w zdrowiu i chorobie. Ossolineum* 1987.
10. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Medycyna wieku rozwojowego* 2001, supl. 1 do nr 2 kwiecień-czerwiec.
11. Chrzastek-Spruch H., Pac-Kożuchowska E., Kozłowska M.: Lipids and lipoproteins in blood serum of children with simple obesity. *Annales UMCS Sectio D.* 2000, Supl. 5, 61-67.
12. Asayama K., Oguni T., Hayashi K., Dobashi K., Fukunaga Y., Kodera K., Tamai H., Nakazawa S.: Critical value for the index of body fat distribution based on waist and hip circumferences and stature in obese girls. *Int.J.Obes.* 2000, 8, 1026-1031.
13. Szostak W.B.: Zaburzenia metaboliczne w nadwadze i otyłości. *Medycyna po Dyplomie* 2000. Wydanie specjalne, marzec-kwiecień, 12-16.
14. Szostak W.B., Cybulska B.: Profilaktyka pierwotna cukrzycy typu 2. *Medycyna po Dyplomie* 2000. Wydanie specjalne, marzec-kwiecień, 49-51.
15. Jain S.K., McVie R., Meachum Z.D., Smith T.: Effect of LDL + VLDL oxidizability and hyperglycemia on blood cholesterol, phospholipid and triglyceride levels in Type-I diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000, 1, 69-73.
16. Sieradzki J.: Leczenie powikłań metabolicznych otyłości w teorii i praktyce. *Medycyna po Dyplomie. Wydanie specjalne* 2000, marzec-kwiecień, 93-100.
17. Wyszynska T., Wieteska-Klimczak A.: Nadciśnienie tętnicze pochodzenia nerkowego u dzieci i młodzieży. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998, 100, 188-195.
18. Ziemiański S., Socha P.: Normy i zalecenia dotyczące spożycia tłuszczów ze szczególnym uwzględnieniem dzieci oraz kobiet ciężarnych i karmiących. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 1999, 1, 2/3, 139-148.
19. Barker D.J.: In utero programming of cardiovascular disease. *Theriogenology.* 2000, 2, 555-574.
20. Januszewicz P., Stolarczyk A., Socha P., Socha J.: Co należy uwzględnić w Polskim Cosensusie Tłuszczowym w odniesieniu do żywienia niemowląt i dzieci? *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka.* 1999, 1, 2/3, 133-138.
21. Stasiulek D., Kwaśniewska M., Drygas W.: Palenie tytoniu jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. *Czynniki Ryzyka* 2000, 4, 62-68.
22. Naruszewicz M.,

Torbus-Lisiecka B., Wesołowska T.: Czynniki Ryzyka miażdżycy u dzieci badanych w ramach Rodzinnego Programu Prewencji Kardiologicznej Szczecin 2000. Czynniki Ryzyka 1998, supl.5,7-8. 23. Pac-Kożuchowska E., Chrząstek-Spruch H., Kozłowska M.: The risk of atherosclerosis in children with encumbered family history. Annales UMCS Sectio D. 2000.Supl.5,9-13.

Sfera psychiczna człowieka a progresja chorób układu krążenia

Jan Tylka

Instytut Kardiologii, Warszawa

Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej

Do początku XX wieku choroba wieńcowa (ch. w.) serca nie była częstym zjawiskiem, kiedy to zaczęła być spostrzegana jako ostro narastająca w społeczeństwach zachodnich, zwłaszcza zaś w populacji średniego wieku mężczyzn z wyższej klasy społecznej, którzy odżywiali się bogatymi w tłuszcze pokarmami, wykazywali niską aktywność fizyczną, nie kontrolowali swojego ciśnienia (65).

Zaczęła się zarysowywać zależność występowania ch. w. od położenia geograficznego (np. śmiertelność z powodu ch. w. w latach 50. była istotnie wyższa w stanach północno-wschodnich niż innych stanach USA) (23).

Zauważono związki pomiędzy industrializacją i urbanizacją a częstością występowania ch. w. (35, 42, 41), ale jednocześnie wykazano, że proces industrializacji nie musi powodować negatywnych zdrowotnie skutków, jeżeli niektóre elementy tego procesu zostaną wyeliminowane, np. rywalizacja indywidualna. Okazało się np. (13, 42), że intensywnym procesom industrializacji w Japonii nie towarzyszyła progresja zachorowań na chorobę wieńcową. Bowiem społeczeństwo japońskie różni się od zachodnich tym, że zastępuje indywidualną rywalizację współpracą grupową i siecią wsparć.

Czynniki psychospołeczne okazały się ważnym elementem kształtującym określony styl życia, który ma istotny wpływ na rozwój ch. w. serca (22, 29). Potwierdzeniem były wyniki badań prowadzonych we Framingham, Paryżu, a także w Puerto Rico i Jugosławii.

Przypadki występowania ch. w. wśród mężczyzn Framingham były trzy razy wyższe niż wśród paryżan, mimo że wcześniej dysponowali oni wystarczającą wiedzą na temat czynników ryzyka, wyższą niż paryżanie. Paryżanie prawdopodobnie o wiele więcej czasu poświęcają na rozrywki, bardziej cenią sobie doznania estetyczne niż zindustrializowani mieszkańcy Ameryki.

Badania prowadzone w latach siedemdziesiątych pokazują, że rozwój ch. w. niekoniecznie jest zależny od występowania klasycznych czynników ryzyka (9, 33). Zaobserwowano m.in., że:

1. Zachorowalność na ch. w. znacząco wzrasta w ostatnim pięćdziesięcioleciu wśród amerykańskich mężczyzn w wieku średnim, podczas gdy ich dieta, charakteryzująca się nadmiarem kalorii, tłuszczów zwierzęcych i białka nie szła równoległe wraz z zachorowalnością;

2. Poziom lipidów u osób z ch. w. był niewiele wyższy niż w grupie osób zdrowych;
3. Trudno było przypuszczać, aby w XX w. nastąpiły takie zmiany w organizmach ludzi, że stały się powodem progresji zachorowań na ch. w.;
4. Wiele grup spożywających pożywienie bogate w tłuszcz zwierzęcy wykazuje ciągle niższy odsetek ch. w. niż inne grupy, o podobnej diecie (26, 52).

Znacznie wcześniej, bo w XIX w., pojawiły się sugestie o związku między zachowaniem a zachorowalnością na ch. w. i zawał serca. Lekarze praktycy, klinicyści intuicyjnie dostrzegali znaczenie niektórych przejawów ludzkich zachowań dla występowania choroby wieńcowej serca. I tak, niemiecki lekarz Von Dusch (połowa XIX w.) głosił, że osoby o głośnym sposobie mówienia i intensywnie zaangażowane w pracę były bardziej niż inni predysponowane do choroby wieńcowej. Na początku XX w. William Osler (47) wyraził swoje przekonanie iż „...wysoka presja w jakiej człowiek żyje i przyzwyczajenie do pracy jak maszyna są bardziej odpowiedzialne za zmiany w naczyniach wieńcowych niż okresowe folgowanie sobie w jedzeniu i piciu”. W końcu lat 50. XX w. dwaj kalifornijscy kardiolodzy, Meyer Friedman i Ray Rosenman, po raz pierwszy wysunęli koncepcję tzw. wieńcowego wzoru zachowania (coronary prone behavior pattern), który został nazwany Typem A zachowania (25, 26, 27, 52). Typ A zachowania pojawił się jako wynik obserwacji zachowania zmieniającego się w wyniku stresu socjoekonomicznego u ludzi, zwłaszcza w średnim wieku, którzy w konsekwencji zapadali na chorobę wieńcową.

W formułowaniu definicji Typu A dla obojga płci uwzględniono następującą charakterystykę:

1. Intensywność trwałego dążenia do osiągnięcia wybranych przez siebie celów;
2. Głęboką skłonność i pragnienie rywalizacji;
3. Uporczywe pragnienie uznania, awansu;
4. Stałe uwikłanie w liczne, odmienne funkcje, które powodują restrykcje czasowe;
5. Nałogową skłonność do przyspieszania tempa wykonywanych czynności fizycznych czy umysłowych;
6. Nadzwyczajne psychiczne i fizyczne pogotowie;
7. Agresywne i wrogie uczucia.

Interesujące badania były wykonane przez Brozek i wsp. (8). Badał on przy użyciu testów psychologicznych biznesmenów z Minnesota. W porównaniu grupy mężczyzn, którzy przez 14 lat byli zdrowi, z tymi, którzy cierpią na chorobę wieńcową, okazało się, że ci ostatni statystycznie istotnie intensywniej pracowali, ujawniali wyższy poziom dążeń, szybciej jedli, chodzili, jeździli, pracowali nawet wtedy, kiedy nie było po temu powodów, co jak widać jest wysoce skorelowane z opisem zachowania Typu A, a zostało uzyskane w oparciu o wyniki Kwestionariusza Thurstone'a (11).

Holenderski uczyony J. J. Groen uznaje, iż zawał serca jest skutkiem konstelacji trzech czynników (30):

1. Pewnym rodzajem osobowości zdeterminowanej przez dziedziczenie, dojrzewanie, wczesne doświadczenia, które stwarzają większe predyspozycje indywidualne;
2. Pewnym typem konfliktowych sytuacji międzyludzkich, które tkwią jako bardziej przyspieszający „stresor”, oraz
3. Pewnym typem zachowania, poprzez który jednostka o takiej osobowości odpowiada na konflikt.

Groen sporo uwagi poświęca tzw. wzorom zachowania. Główna cecha zachowania związanego z chorobą wieńcową może być opisana jako wyolbrzymianie (przesada) powszechnie uznawanego jako normalne zachowanie wzoru kultury zachodniej. Jest to różnica ilościowa (quantitative difference) pomiędzy pacjentem, jego zachowaniem a innymi ludźmi. Osoba z chorobą wieńcową jest osobą bardziej aktywną, a jej agresja znajduje ujście w aktywności przez pracę. Osoby o Typie A mają tendencję pracować ciężiej przez dłuższe godziny niż inni. U tych osób większe są dysproporcje pomiędzy czasem poświęcanym na pracę a wypoczynek, relaks, hobby, niż u innych.

Praca jest bardzo głęboko zakorzenionym poczuciem sensu i wartości.

Zdumiewającą jest u tych osób tendencja do podejmowania współzawodnictwa, akceptacji wyzwania jakie stwarza otoczenie, przyjmowanie więcej zadań ponad te, które łatwo mogą być wykonane i chęć odczuwania odpowiedzialności za ich wykonanie w tym samym czasie.

W pracy demonstrują charakterystyczne zachowanie, z dominacją nad innymi. Zmagają się lub walczą dla uzyskania przewagi lub przewodnictwa. Kanalizują swoją agresję w ciężkiej pracy bardziej niż inni, zwłaszcza osoby w średnim wieku.

W życiu rodzinnym wykazują tendencję do dominowania nad współmałżonkiem i dziećmi. Poprzez ciężką pracę osoby takie spodziewają się wzmocnić swoją finansową i społeczną pozycję, która by pozwalała lepiej zaopatrzyć ich rodzinę. Oczekują podporządkowania współmałżonka i dzieci, oczekują miłości z ich strony, co poczytują sobie za kompensację swojej ciężkiej pracy i opieki (troski o innych). Prowadzą aktywne życie społeczne, więcej niż inni palą, jeżdżą drogiymi samochodami i są bardziej socjalnie „uwikłani”. W socjalnej aktywności mają (bardziej niż inni) tendencję do przesady.

W ich hobby, które rzadko są relaksującymi, znaleźć można te same tendencje do przesady, jakie ujawniają w pracy. Czasami uczestniczą intensywnie w sportach, aby pokazać, że oni nadal mogą rywalizować z młodymi ludźmi. Na ogół borykają się z „męskimi” osiągnięciami; ich ideał to być mocnym, podziwianym, niezwykłym. Ich największą obawą jest okazanie słabości, starości, zaletności lub strachu. Istotą ich konfliktów jest frustracja związana ze wzrostem

pragnienia dominowania w pracy, w rodzinie lub czasami w ogólnych sytuacjach połączonych z pragnieniem podziwu i społecznego uznania. Generalnie mają tendencję do zatrzymania (nie uwalniania) swoich emocji bardziej niż inni. Jest to kontrast w stosunku do tego, co mówią o swojej młodości jako pełnej temperamentu, z wybuchami gniewu, walki. Jest to znaczący brak swobodnego ujawniania lęku, strachu lub depresji w ich zachowaniu, poza sytuacjami, w których te reakcje mogłyby być nazwane „naturalnymi”.

Groen podkreśla, że te same prawdy odnoszą się do nadciśnienia, cukrzycy i otyłości, gdzie każdy z tych patologicznych warunków silnie koreluje z osobowością i wpływem uwarunkowań psychologicznych.

Według Rosenmana i Chesney (11) znaczący wzrost zachorowań na chorobę wieńcową w społeczeństwach rozwijających się wypływa po części z tego, że społeczeństwa te wychowują osoby o takim typie zachowania, oferując nagrodę za wykonywanie szybkie, agresywne działań i podejmowanie rywalizacji (współzawodnictwa). Nowoczesne otoczenie niesie współzawodnictwo oraz wrogość-gniew w wymiarze, który był niespotykany w poprzednich pokoleniach lub słabo zindustrializowanych społeczeństwach. Należy przeto wziąć pod uwagę, że Typ A zachowania może nie mieć swego trzonu we właściwościach osobowości wyłącznie, lecz raczej, że ta wiązka specyficznego zachowania i stylu życia wyłania się z relacji pewnych osobowości z otoczeniem. Wzmocniona skłonność do współzawodnictwa osób o Typie A prowadzi do nastawienia agresywnego i żądzy osiągnięć, wzrostu psychicznego i fizycznego pogotowia, napięcia mięśniowego, wybuchowego i gwałtownego sposobu mówienia. Chronicznemu poczuciu braku czasu towarzyszy brak wypoczynku, niecierpliwość oraz nałogowe przyspieszanie większości czynności. To w konsekwencji może wpływać na drażliwość i wzmacniać potencjalną wrogość i gniew, która jest ukryta u wielu osób o Typie A.

Typ A definiowany jest jako zespół działanie-emocja zawierający:

1. Skłonność do zachowania się (np. wysokie aspiracje, agresywność, współzawodnictwo i niecierpliwość);
2. Charakterystyczne formy zachowań (np. napięcie mięśni, pogotowie, gwałtowna, dobitna mowa (styl mowy), pośpieszny chód i większość czynności);
3. Odpowiedź emocjonalna (np. irytacja, wrogość i gniew).

Typ A zachowania nie jest wywoływany poprzez sytuacje stresowe i nie jest synonimem stresu. Opiera się na podłożu zespołu wartości, myślenia i podejścia do stosunków międzyludzkich, co wyraża się poprzez charakterystyczne gesty, ekspresję twarzy, sposób oddychania, czynności motoryczne i chód, styl mówienia. Trzeba podkreślić, że Typ A wyrasta z interakcji indywidualnych predyspozycji osobowościowych, specyfiki środowiska-otoczenia i percepcji stresów jako wyzwania.

W wyniku tego procesu wzajemnego oddziaływania różnych czynników, agresywność, wrogość i pełen pośpiechu styl życia ukazują się być często współwystępujące ze wzrostem psychofizycznego pobudzenia. Po części Typ A może

być rozważany jako odpowiedź związana z utrzymaniem kontroli nad zdarzeniami, gdyż zagrażają one indywidualnemu poczuciu kontroli nad otoczeniem (28).

W formowaniu koncepcji Typu A brano pod uwagę, że jest to specyficzny kompleks zachowań, które nie są i nie były zrównane z lękiem, zatroskaniem, strachem, depresją lub neurotycznością. Odwrotnie, Typ B był pojmowany jako relatywny brak objawów Typu A.

Osoby o Typie B były uważane za bardziej zrelaksowane, niefrasobliwe, rzeczywiście usatysfakcjonowane i mniej skoncentrowane na osiągnięciu i zaspokojeniu własnych potrzeb. Z czasem okazało się, że Typ B to nie tylko brak zachowań Typu A, a raczej Typ B ujawnia inny styl radzenia sobie, charakteryzujący się brakiem pośpiechu, niecierpliwości i wrogich reakcji.

Pierwsze wyniki badań wskazujące na wyższą fizjologiczną reaktywność osób o Typie A (wyższą niż Typ B) otrzymano w WCGS (Western Collaborative Group Study). Były to wyniki stymulujące do dalszych badań, które wykazały, że mężczyźni o Typie A wykazywali wyższe wartości noradrenaliny we krwi oraz wyższy poziom noradrenaliny w moczu w odpowiedzi na wyzwanie, rywalizację zawartą w zadaniach, w ich dziennym zaangażowaniu w pracę – niż odpowiednicy o Typie B.

Zdecydowanie większa ilość badań dostarczyła argumentów dla skonstruowania Typu A poprzez fakt, że w normalnych warunkach osoby o Typie A bardziej niż osoby o Typie B ujawniają skłonności do rywalizacji, niecierpliwość, agresję, rozdrażnienie, wrogość, wyższą zdolność radzenia sobie, oraz zaprzeczenie zmęczeniu. Są jednak badania, które nie znalazły różnic w poziomie tych właściwości pomiędzy A i B, ale są też badania wykazujące, że Typ A odpowiada na różne bodźce, a zwłaszcza wyzwanie (w badaniach laboratoryjnych), wyższym poziomem katecholamin i współtowarzyszącym wzrostem ciśnienia oraz tętna. Poza tym ten specyficzny styl zachowania i jego komponenty (np. rywalizacja, wrogość, pośpiech) pozostają w bardzo silnym związku z występowaniem choroby wieńcowej i wzmacniają psychofizjologiczną odpowiedź zachowania Typu A.

Ogólnie rzecz można, że największe różnice pomiędzy Typem A i B w zakresie fizjologicznej reaktywności obserwowano w czasie zadań, w których trudność związana była z limitem czasowym i/lub wyzwalała rywalizację. Różnice te występują zwłaszcza tam, gdzie działają bardziej stresory psychiczne niż fizyczne (17, 32, 64). Kiedy zadania wymagały rywalizacji u osób o Typie A, stwierdzono zmiany elektrokardiograficzne prawdopodobnie spowodowane reakcją adrenergiczną.

Mechanizm rozwoju choroby wieńcowej u osób o Typie A zachowania

W czasie trwania programu Western Collaborative Group Study (WCGS) Friedman i Rosenman próbowali opisać mechanizm, w wyniku którego można by wytłumaczyć, jak u osób o Typie A dochodzi do rozwoju choroby wieńcowej.

Już w 1963 roku Friedman i Rosenman pisali o podwyższonym cholesterolu u tych osób, w WCGS stwierdzono, że Typ A działa jako niezależny czynnik ryzyka choroby wieńcowej.

Podstawową rolę grają – jako mediatory pomiędzy zachowaniem a rozwojem choroby – biologicznie niezwykle aktywne substancje, jakimi są katecholaminy. W procesie narastania incydentów choroby wieńcowej, na przestrzeni lat naszego stulecia, ogromną rolę odgrywają wzrastające tempo i presja uprzemysławiających się społeczeństw.

Levi i Anderson (39) podkreślają dramatyczne zmiany w naszym otoczeniu, którym przecież nie towarzyszą właściwe zmiany w genetycznym wyposażeniu, lecz nadal funkcjonuje przestarzały program psychobiologiczny, co sprawia, że reakcja na stres, pozwalająca przeżyć człowiekowi epoki kamiennej, kiedy ten spotykał sforę wilków, jest niewłaściwa dla współczesnego człowieka, kiedy ten np. zablokowany jest w ruchu ulicznym lub poddany innym formom stresu.

Nixon (45) podkreśla skłonność Typu A, w szczególności, do ukazywania nadmiernego reagowania i występowania zakłóceń w jego mechanizmach homeostatycznych.

Stwierdzono, że osoby po zawale serca (z chorobą wieńcową) ujawniają podwyższony poziom katecholamin w odpowiedzi na stres emocjonalny i podczas wysiłku fizycznego. To wzmożone uwalnianie katecholamin towarzyszy także agresywności, tendencji do współzawodnictwa, gniewowi i naciskom pośpiechu, które są właściwe dla Typu A. Nie zdziwi więc fakt, że wzmożone wydzielanie noradrenaliny stwierdził Friedman i wsp. u osób pracujących o Typie A i w sytuacjach rywalizacji. Towarzyszące rywalizacji wzbudzenie odpowiedzi ze strony układu krążenia u Typu A stwierdzili m.in. Dembroski i wsp. (17), Simpson i wsp. (61). W badaniach prospektywnych businessmanów z Minnesota podkreślono znaczenie katecholamin dla rozwoju choroby wieńcowej.

Wrogości przypisuje się rolę głównego mediatora w rozwoju choroby wieńcowej i nagłego zgonu.

Pierwsze dane o znaczeniu wrogości uzyskano w badaniach WCGS, kiedy to porównano 62 osoby z chorobą wieńcową ze 124 zdrowymi z grupy kontrolnej.

W porównaniu uwzględniono skłonność do wrogości, gniew skierowany na zewnątrz, skłonność do rywalizacji, doświadczanie gniewu częściej niż raz w tygodniu, energiczne odpowiedzi, irytację w czasie oczekiwania w kolejce, wybuchowy sposób mówienia – które to wskaźniki okazały się wyższe u chorych niż w grupie kontrolnej.

Dembroski definiuje wrogość jako relatywnie stałą skłonność do reagowania końcową frustracją wywołaną różnymi, zdarzeniami z manifestacją gniewu, irytacji, odrazy, obrazy itp. (18).

Kiedy w Duke University przebadano, używając wywiadu, 131 chorych, którzy przeszli badanie angiograficzne, w kierunku skłonności do wrogości i gniewu

(bez ekspresji gniewu), obydwie skłonności znacząco współwystępowały z ostrością i wzrostem choroby wieńcowej. Zależności takiej nie było, kiedy brano pod uwagę globalny wzór A zachowania.

Podobne wyniki uzyskano w badaniach w Massachusetts General Hospital w Bostonie.

Shekelle i wsp. (59) stwierdzili, że osoby z podwyższonymi wynikami w skali wrogości (chodzi o skalę Cook i Medley opracowaną w oparciu o MMPI) mieli wyższą skłonność do choroby wieńcowej niż osoby o niskich wynikach, co stwierdzono w 10-letnim programie badawczym Western Electric Study.

Prześledzono również związek pomiędzy wynikami MMPI (skala wrogości) a zapadalnością na chorobę wieńcową i śmiertelność u 225 lekarzy, którzy przed 25 laty jako studenci medycyny, byli tą skalą badani.

Okazało się, że ci, którzy mieli wyniki wrogości wyżej niż średnie, 4–5 razy częściej doświadczali (w czasie 25 lat) dolegliwości wieńcowych i 6–7 razy częściej umierali z tego powodu niż osoby o wynikach poniżej średniej.

Co do biologicznej odpowiedzi na wrogość Dembroski (17) mówi, że osoby o wysokiej skłonności do wrogich zachowań ujawniają wyższe tętno i ciśnienie na bodźce zarówno behawioralne, jak i fizyczne. W ostatnich latach stwierdzono różnice pomiędzy osobami o Typie A i B w zakresie odpowiedzi neurohormonalnej i motorycznej (mięśnie szkieletowe) na różne typy prowokacji (wyzwania). Młodzi ludzie o Typie A ujawniają wyższą ruchliwość naczyń krwionośnych (rozszerzanie-kurczenie się) i wyższy poziom noradrenaliny, adrenaliny i kortyzolu w czasie wykonywania zadań arytmetycznych niż osoby o typie B.

Natomiast w czasie wykonywania zadań wymagających czujności, nie stwierdzono różnic pomiędzy A i B w zakresie uwalnianych katecholamin, ale raczej podwyższony poziom testosteronu u Typu A.

Przegląd danych z badań sugeruje, że cynizm, gniew, agresja ma wpływ na przewidywanie śmiertelności osób o podwyższonej wrogości. Osoba cyniczna bowiem – mówi Williams – która nie ma zaufania do innych ludzi, pozostaje w stanie czujności (pogotowia) bardziej niż osoba mająca zaufanie do innych.

Stres a choroba wieńcowa serca

Wszystkie zwierzęta, a przede wszystkim człowiek, doświadczają stresu w codziennym życiu. Tym, co powoduje powstanie reakcji stresowej jest stresor, bodziec, który w wyniku naszej oceny poznawczej został spostrzeżony jako zjawisko zagrażające nam, naszemu dobrostanowi lub uznawanym przez nas wartościom.

Termin „stres” został zaczerpnięty z fizyki, gdzie używany był dla określenia różnego typu napięcia, nacisku sił działających na jakiś system. W 1926 r. H. Selye użył tego terminu na określenie niespecyficznego odczynu ustroju na uszko-

dzenie. Sam autor mówi, że „stres określa sumę wszystkich nieswoistych skutków działania różnych czynników (prawidłowych, chorobotwórczych, leków itp.), które mogą oddziaływać na ustrój”.

W ujęciu psychosomatycznym stres oznacza reakcję psychofizjologiczną na pewien bodziec – stresor.

Wg Kennetha Pelletiera 90% wszystkich chorób może mieć związek ze stresem.

Mechanizm rozwoju reakcji stresowej przebiega zarówno poprzez autonomiczny układ nerwowy (głównie gałąź współczulną), jak i układ hormonalny, szczególnie oś przysadka – nadnercza.

Rosenfeld podaje, że skutkiem pobudzenia rdzenia nadnerczy są m.in.:

- wzrost ciśnienia tętniczego,
- wzrost pojemności minutowej serca,
- spadek przepływu krwi przez nerki,
- zmniejszenie światła tętnic na poziomie łożysk naczyniowych w skórze (zwięźnienie naczyń),
- wzrost napięcia mięśniowego (skurcz włókien mięśniowych),
- wzrost poziomu trójglicerydów w osoczu krwi,
- wzrost poziomu cholesterolu.

Wskaźnikiem obiektywnym nasilenia stresu jest poziom katecholamin.

Według Everly'ego i Rosenfelda wskazówki dotyczące pomiaru katecholamin w moczu u dorosłych przedstawiają się następująco:

	adrenalina	noradrenalina
– poziom podstawowy	4–5 mg/dzień	28–30 mg/dzień
– w stresie	10–15 mg/dzień	50–70 mg/dzień
– w skrajnym stresie	>15 mg/dzień	>70 mg/dzień

Przedstawiony powyżej biochemiczny i fizjologiczny obraz zmian zachodzących w organizmie pod wpływem stresu pozwala na pełne zrozumienie mechanizmu rozwoju w stresie zaburzeń w układzie krążenia.

Jednym z pierwszych autorów zajmujących się relacjami stres – zawał serca był Russek (55, 56). Podkreśla on rolę stresu, którym określa emocjonalne napięcie towarzyszące odpowiedzialności w pracy, jako czynnika psychicznego poprzedzającego atak choroby wieńcowej u 91 na 100 badanych młodych mężczyzn.

Badania prowadzone przez Parkesa i wsp. (48) zdają się potwierdzać sugestie o szkodliwym działaniu stresu emocjonalnego na układ krążenia i umiarnalność. Przebadali oni 4486 wdowców (w wieku 55 lat i starszych), których obserwowali przez 9 lat po śmierci ich żon. 5% z nich zmarło w ciągu pierwszych 6 miesięcy od straty współmałżonka, dalsze 40% w terminie szybszym niż można to było przewidywać w oparciu o oceny ich stanu zdrowia. Połowa tych przypadków śmierci była spowodowana atakiem serca.

Autorzy wysuwają przypuszczenie, że stres związany z bolesną stratą bliskiej osoby jest czynnikiem prowokującym chorobę serca.

W badaniach eksperymentalnych prowadzonych przez m.in. Baireya, Rozanckiego, Goldberga, wykazano, że ostry stres psychiczny wywoływał większy wzrost ciśnienia skurczowego niż ćwiczenia fizyczne, a także powodował znaczący wzrost ciśnienia rozkurczowego (3, 53). Goldberg porównując hemodynamiczną i hormonalną odpowiedź organizmu na różnego rodzaju bodźce stwierdził, że stres wywołany koniecznością występowania przed publicznością (lub test Stroopa) powodował wyraźniejszy i silniejszy efekt niż ćwiczenia fizyczne (trening na ergometrze). W tym przypadku niedokrwienie wywołane przez stres wiązało się ze znacząco wyższym wzrostem oporu obwodowego naczyń krwionośnych oraz mniej istotnym wzrostem tętna i ciśnienia krwi niż w przypadku obciążenia fizycznego.

Jedne z nowszych badań przeprowadzonych przez grupę naukowców z Duke University, polegające na 48-godzinnej obserwacji 132 pacjentów z chorobą wieńcową wykazały, że codzienne drobne incydenty wywołujące reakcję stresową dwukrotnie zwiększały ryzyko wystąpienia niedokrwienia w ciągu następnej godziny (16).

W badaniach dotyczących wpływu stresu na układ krążenia zajmowano się nie tylko bezpośrednią odpowiedzią hemodynamiczną organizmu, ale brano pod uwagę inne mechanizmy pośredniczące, jak np. reakcję hormonalną organizmu. Opisano również różnice w zakresie sekrecji katecholamin i reakcji ciśnienia krwi wynikające z rodzaju stosowanego bodźca (19, 20, 46).

Dimsdale i Herd opisują około 60 różnych programów badawczych dotyczących wpływu doświadczeń stresowych na ten czynnik ryzyka chorób serca (20, 32).

W podsumowaniu pojawia się stwierdzenie, że istnieje związek między stresem psychicznym a odpowiedzią organizmu w postaci podwyższenia poziomu cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych (19, 20, 32, 49). Najnowszy przegląd badań z tego zakresu wskazuje, że wzrost poziomu lipidów i lipoprotein wyzwalany jest jedynie przez znaczące wydarzenia stresowe, które jednak mogą powodować istotne zmiany w aktualnym stanie, a także – być może – oddziaływać długofalowo.

Depresja a choroba niedokrwienna serca

Badania epidemiologiczne podają, że na zaburzenia afektywne (przede wszystkim na depresje) choruje w USA 1–3 % populacji. Wśród pacjentów podstawowej opieki medycznej odsetek ten wynosi 6–17 %, a wśród hospitalizowanych aż 22–33%.

Najczęściej depresja pozostaje w związku z takimi zjawiskami, jak samotność, brak wsparcia ze strony otoczenia, stres (zwłaszcza o charakterze straty, np. śmierć bliskiej osoby). W zasadzie każdej chorobie towarzyszy stres, zaś konieczność hospitalizacji to zjawisko, które może być odczuwane jako forma izolacji i brak wsparcia. Stąd depresyjny nastrój może – i często towarzyszy – chorobie somatycznej. Współwystępowanie depresji z chorobami somatycznymi przedstawiane jest następująco:

- z chorobą Alzheimera w 20–30%,
- z chorobą Parkinsona w 4–90%,
- z udarem mózgu w 8–44%,
- z chorobą nowotworową w 1–40%.

W przypadku choroby wieńcowej serca depresja traktowana jest ze szczególną uwagą, gdyż jej znaczenie odnotowane jest zarówno w etiologii choroby, jak również w przebiegu terapii i rehabilitacji, zwłaszcza zaś powikłań, łącznie z nawrotami choroby i śmiertelnością.

Jedno z pierwszych badań dotyczących związku depresji z chorobami układu krążenia opublikowano w końcu lat 70. w Danii. Okazało się, że śmiertelność z przyczyn kardiologicznych była o 50% większa u osób z depresją niż w populacji ogólnej. U pacjentów depresyjnych stwierdzono ogólnie większą liczbę chorób serca. W trwających 27 lat badaniach retrospektywnych prowadzonych przez Barefoota objawy depresyjne w znamienny sposób korelowały z wystąpieniem zawału serca. Depresyjne poczucie braku nadziei u wielu osób poprzedza wystąpienie choroby niedokrwiennej serca (jej ostrych objawów wymagających interwencji lekarskiej), a spośród chorych z zawałem serca 38–48% w okresie poprzedzającym hospitalizację manifestuje wyraźne symptomy depresji.

Interesujące badania były prowadzone w końcu lat 90. w Budapeszcie, gdzie grupa lekarzy i psychologów objęła nimi 12 640 osób powyżej 16 r.ż., w tym 6 890 kobiet i 5 706 mężczyzn, celem oceny związków między depresją i wyczerpaniem życiowym a ryzykiem choroby wieńcowej serca (37). Do oceny zjawisk psychicznych, sytuacji socjalnej i życiowej badanych baterii użyto kwestionariuszy, m.in. Kwestionariusza Becka, Skali Maastricht do badania wyczerpania życiowego, Skali Oceny Wrogości (wrogości cynicznej), Skali PLT Crumbaugh'a do oceny sensu życia. Korelacja między depresją a wyczerpaniem życiowym okazała się bardzo wysoka ($r=0,6198$). Okazało się przy tym, że wyższy był odsetek badanych (18,1%), którzy czuli się życiowo wyczerpani ale nie depresyjni, niż tych, którzy byli depresyjni (8,6%) ale nie wyczerpani.

Kiedy w analizie uwzględniono przejawy stylu życia mające związek z zachowaniem na chorobę wieńcową, a mianowicie: palenie tytoniu, używki (kawa), stwierdzono, że są one 3–7 razy wyższe u osób z symptomami neurotycznymi, które odczuwają ubytki energii i wyczerpanie życiowe, niż u depresyjnych. Bóle w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu pozostały również w ścisłej zależności

z objawami wyczerpania życiowego, bardziej niż z poziomem depresji. Natomiast niskie poczucie sensu życia, zanik celów życiowych, 25-krotnie silniej korelowały z depresją niż z wyczerpaniem życiowym. Dolegliwości somatyczne i przejawy zachowań szkodzących zdrowiu, takie jak nadmierne używanie leków, upijanie się, zaburzenia gastryczne, dolegliwości ze strony układu krążenia, dermatologiczne, zdecydowanie silniej korelowały z depresją niż uczuciem wyczerpania życiowego.

Autorzy podkreślają, że depresyjność pozostaje w silnej relacji z takimi przejawami stylu życia, które stanowią znaczne ryzyko choroby wieńcowej serca.

W szeregu publikacji naukowych autorzy w sposób dość jednoznaczny wskazują na związki depresji z ryzykiem wystąpienia zawału serca, a także komplikacjami w jego przebiegu oraz rokowaniem co do przeżycia.

Anda i wsp. podają, że chorzy na depresję wykazują 1,5 razy wyższe ryzyko wystąpienia zawału serca zakończonemu zgonem niż ci, którzy nigdy nie doświadczyli depresji (1).

Pratt i wsp. opierając się na badaniach 1551 osób wykazali, że przebycie w ciągu dotychczasowego życia choćby jednego epizodu depresji znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia zawału serca (50).

Opisane przez Forda i wsp. obserwacje grupy mężczyzn (lekarzy) pokazują, że objawy choroby niedokrwiennej serca ujawniają się 2,2-krotnie częściej u tych, którzy przeżyli epizod depresji (24).

Analiza zawartych w piśmiennictwie wzajemnych zależności pomiędzy występowaniem depresji a chorobą niedokrwinną serca uprawnia do uznania depresji jako niezależnego czynnika ryzyka tej choroby.

Wsparcie społeczne w relacji do zdrowia i choroby niedokrwiennej serca

Wsparcie to pojęcie, w którym zgodnie z tradycyjnym spojrzeniem socjalne i psychologiczne czynniki odgrywają istotną rolę w psychofizjologii i medycynie psychosomatycznej oraz badaniach nad stresem i sposobami radzenia sobie z nim.

Sieć społecznych relacji może podnosić indywidualne poczucie własnej wartości, poczucie przynależności i poczucie kontroli nad otoczeniem. Ale społeczne więzi mogą także być źródłem konfliktu, frustracji, osłabienia poczucia wartości i prowadzić do zachowań szkodzących zdrowiu (4, 5, 10). Negatywne, niewspierające interakcje społeczne są opisywane jako główne źródło codziennego stresu. Tak więc reakcje społeczne wspierające i niewspierające należy traktować jako niezależne dziedziny społecznych doświadczeń mających wpływ na stan zdrowia jednostki.

W latach 80. podjęto wiele badań dotyczących związków między jakością i długością życia a relacjami społecznymi osób. Wyniki wskazują na ewidentną zależność wzrostu ryzyka zachorowalności i śmiertelności od izolacji społecznej i braku społecznego wsparcia badanych osób. Nadal jednak pozostaje kwestia mechanizmu, poprzez który socjalne warunki mogą wpływać na stan zdrowia.

Podstawową przesłanką dla prowadzonych badań jest to, że fizjologiczna homeostaza u człowieka i stan zdrowia zależą nie tylko od uwarunkowań biologicznych, ale także od socjalnego otoczenia jednostki ludzkiej.

Z perspektywy socjopsychologicznej relacje społeczne, wsparcie, są spostrzegane jako czynniki użyteczne w promocji zdrowia, wydłużanie życia, jako sposób na redukcję stresu w trudnych sytuacjach (15, 38). Dane z badań eksperymentalnych wśród ludzi pokazują, że społeczne kontakty mogą służyć do zmniejszenia fizjologicznej odpowiedzi na stres. Są też dane pokazujące negatywne związki pomiędzy poziomem wsparcia, a takimi parametrami jak cholesterol, kwas moczowy, uwalnianie noradrenaliny (12, 63).

W programie MacArthur Community Study of Aging (58), w oparciu o badanie licznej grupy 1313 zdrowych osób, sprawdzono możliwość istnienia powiązań pomiędzy reakcjami społecznymi osoby a parametrami neurohormonalnymi. Sformułowano hipotezę, że pozytywna sieć społecznych powiązań i wsparcia o charakterze instrumentalnym i emocjonalnym pozostaje w relacji z niskim poziomem sekrecji noradrenaliny, adrenaliny, kortyzolu, podczas gdy negatywna sieć społeczna (wymagania, krytycyzm) powstaje w zależności z wysokim poziomem uwalnianych katecholamin i kortyzolu.

Posługując się zespołem metod (m.in. Listą Przymiotników Hopkinsa), badano zarówno poziom sprawności fizycznych jak i poznawczych, stan zdrowia, charakterystyczne elementy stylu życia. Każdy z badanych dokonywał 12-godzinnej nocnej zbiórki moczu. Dane o sieci wsparcia społecznego otrzymywano z wywiadu. Emocjonalne i instrumentalne wsparcie oceniono, pytając o częstotliwość odczuć związanych z otrzymywaniem wsparcia od współmałżonka, dzieci, przyjaciół oraz rodziny. Wyróżniono trzy grupy wyników dotyczących wsparcia: średni poziom (średnie wyniki w rodzajach wsparcia), wysoki poziom (najwyższa częstotliwość odbieranego wsparcia), niski poziom (rzadko uzyskiwane formy wsparcia).

Emocjonalne wsparcie oceniono w oparciu o takie m.in. wskaźniki jak: „czucie się kochanym”, bycie wysłuchanym kiedy ma się problem. Wsparcie instrumentalne określono w oparciu o uzyskiwaną „pomoc w zadaniach codziennego życia” oraz otrzymywaną informację. Wyniki badań pokazały, że sieć powiązań społecznych i wsparcie prezentują się odmiennie w grupach kobiet i mężczyzn. Kobiety zgłaszają więcej przejawów emocjonalnego wsparcia i mają wyższy średni poziom noradrenaliny, adrenaliny i kortyzolu. Mężczyźni mają więcej społecznych więzi i wyższy średni poziom kierowanych do nich żądań, krytycyzmu.

Mężczyźni, którzy zgłaszali wyższą (średnią) częstość wsparcia emocjonalnego, mieli znacząco niższą odczynowość wyrażoną w parametrach noradrenaliny, adrenaliny, kortyzolu. Najwyższa częstość emocjonalnego wsparcia pozostawała w istotnej relacji z niskim poziomem adrenaliny i kortyzolu, ale nie z noradrenaliną. W grupie kobiet nie stwierdzono istotnych związków w tym zakresie.

Wyniki badań wskazują zatem na istotny związek między siecią społeczną więzi a poziomem katecholamin i kortyzolu, oraz że związek ten jest silniejszy i bardziej trwały u mężczyzn. Najsilniejsze powiązania występują z kategorią wsparcia emocjonalnego.

Występowanie zależności między negatywnymi powiązaniem społecznymi a ogólnymi wskaźnikami samopoczucia (stanem zdrowia) jest mocno udokumentowane. Negatywne relacje mają silniejszy wpływ na stan zdrowia niż relacje pozytywne, na co wskazują prace Antonucciego (2), Schustera i wsp. (57).

Brak satysfakcji w małżeństwie, nawet przy występowaniu zaufania do współmałżonka, silnie koreluje z depresją (15), zaś spadek dobrego samopoczucia jest następstwem takich społecznych relacji, które można scharakteryzować jako niepożądane, pełne wymagań, konfliktowe (1, 51).

Badania wykazały, że kobiety bardziej przeżywają negatywne zjawiska i częściej niż mężczyźni doświadczają stresu w rodzinie (34).

Niektóre z badań pokazują związek złej jakości życia małżeńskiego z chorobą somatyczną, podczas gdy inne badania (longitudinalne) wskazują, że spadkowi satysfakcji w małżeństwie towarzyszy osłabienie stanu zdrowia (35). Złej jakości wzajemnym relacjom towarzyszy wzrost poczucia alienacji i ochłodzenie stosunków z bliskimi, co występuje na przykład u chorych dializowanych, a także nasila bóle wieńcowe u pacjentów kardiologicznych.

W podsumowaniu rozważań dotyczących relacji: stan psychiczny osoby a progresja chorób układu krążenia, należy podkreślić, że zagadnienie to zyskuje słusze zainteresowanie epidemiologów, a także klinicystów kardiologów w naszym kraju. Dobrze byłoby, gdyby w ślad za tym zainteresowaniem szły konkretne badania multidyscyplinarne, których wyniki mogłyby posłużyć do budowania wartościowych i skutecznych form walki z chorobami układu krążenia.

Piśmiennictwo:

1. Anda R., Williamson D., Jones D. i wsp.: Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology*, 1993,4, 284-294.
2. Antonucci T. C.: Social support: Theoretical advances., recent findings and pressing issues. W: Sarason I. G. Sarason B. R. (red.), *Social Support: Theory, Research and Applications*. Martinus Nijhoff Publ., 1985; 21-37.
3. Bairey C.N. Yang L.D. Berman D.S. i inni: Comparison of physiologic ejection responses to differing stimuli: Implication for clinical testing. *J. Am. CollCardiol.*, 1990,16,847-854.
4. Berkman L. F., Leo-Summers L., Horwitz R. J.: Emotional Support and Survival after Myocardial Infarction: A prospective population-based study of the Elderly. *Ann. of Internal Med.*, 1992; 117(12): 1003-9.

5. Blumenthal J. A., Burg M. M., Barefoot J. i wsp.: Social support, Type A behavior, and coronary artery disease. *Psychosom. Med.*, 1987; 49: 331-40. 6. Bolger N., DeLongis A., Kessler R. C., Schilling E. A.: effects of daily stress on negative mood. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1989; 57: 808-18. 7. Boward E. W.: Brain mechanism in effects of social support on viability. W: Williams Jr. R. B. (Wyd.), *Perspectives on Behavioral Med.*, Vol. 2: Neuroendocrine Control and Behavior. Orlando, Academic Press Inc., 1985; 103-24. 8. Brozek J., Keys A., Blackburn H.: Personality differences between potential coronary and non-coronary subjects. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1966, 134, 1057-1064. 9. Bruhn J. G., Wolf S.: Studies reporting „low rates“ of ischemic heart disease: a critical review. *Am. J. Public Health*. 1970, 60, 1477-1495.
10. Brummett B. H., Babyak M. A., Barefoot J. C., i wsp.: Social Support and Hostility as Predictors of Depressive Symptoms in Cardiac Patients one month after hospitalization: A prospective study. *Psychosom. Med.*, 1998; 60: 707-13. 11. Chesney M., Black G., Chadwick J., Rosenman R.: Psychological correlates of the coronary-prone behavior pattern. *J. Behav. Med.* 1981, 4, 217-220. 12. Cobb S.: Physiologic changes in men whose jobs were abolished. *Journal of Psychosomatic Research*, 1974; 18: 245-58. 13. Cohen J.: The influence of culture on coronary prone behavior. W: Dembroski T. Weiss S., Shield J., Heynes S., Feinleib M. (wyd) *Coronary prone behavior*. Springer Berlin Heidelberg New York 1978. 14. Cohen S., Syme S. L.: *Social Support and Health*. Orlando, Academic Press, 1984.
15. Coyne J. C., De Longis A.: Going beyond social support: The role of social relationships in adaptation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1986; 54: 454-60. 16. Deanfield J. E., Kensett M., Wilson R.A., i in: Silent myocardial ischemia due to mental stress. *Lancet*, 1984, 2, 1001-1004. 17. Dembroski T. M., MacDougall J. Shields J., Pettito J., Lushene R.: Components of the Type A coronary prone behavior pattern and cardiovascular responses to psychomotor performance challenge. *J. Behavior. Med.* 1978, 1, 159-176. 18. Dembroski T. M., MacDougall J. M., Williams R. B., Haney T. L., Blumenthal J. A.: Components of Type A, hostility and anger-in: relationship to angiographic findings. *Psychosom. Med.* 1985, 42, 28-39. 19. Dimasdale J.E., Moss J.: Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA*, 1980, 243, 340-342.
20. Dimsdale J. E., Moss J.: Short-term catecholamine response to psychological stress. *Psychosom. Med.* 1980, 42(5): 493-497. 21. Dimsdale J. E.: *New Dimensions Studying Sympatic Nervous System Responses to stress*. W: Schmidt T.H. *Factors in Cardiovascular Disease*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1986, s. 341-354. 22. Ducimetiere P., Cambien F., Richard J., Rakotovo R., Claude J.: Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen, *Lancet*, 1980, 1, 1346-1349. 23. Epstein F. The epidemiology of coronary heart disease: a review *J. chronic Dis.*, 1965, 18, 735-774. 24. Ford D. E., Mead L. A., Chang P. P. i wsp.: Depression predicts cardiovascular disease in men: the Precursors study (abstract), *Circulation* 1994, 90 (suppl), 611-620.
25. Friedman M., Rosenman R.: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings, *J. Am. Med. Assoc.* 1959, 169, 1286-1296. 26. Friedman M., Rosenman R., Straus R., Wurm M., Kositchek R.: The relationship of behavior pattern A to the state of coronary vasculature. *Am. J. M.*, 1968, 44, 525-537. 27. Friedman M., Byers S., Diamant J., Rosenman R.: Plasma catecholamine response of coronary-prone subjects (Type A) to a specific challenge. *Metabolism*, 1975, 4, 205-210. 28. Glass D.: Behavior patterns stress and coronary disease, Elbaum, Hillsdale, 1977. 29. Gordon T., Garcia-Palmieri M., Kagan A., Kannel W., Schiffman J.: Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J. Chronic Dis*, 1974, 27, 329-337.
30. Groen J. J.: From Clinical Experience to Tested Hypothesis: The Role of Psychological Factors in Coronary Heart Disease. W: Schmidt T. H., Dembroski T. M., Blumchen G.: *Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, 1986. 31. Haynes S. Feinleib M: type A behavior and incidence of coronary heart disease in the Framingham heart study. In: Denolin H. (wyd.) *Psychological problems before and after myocardial infarction*. Karger, Basel, 1982. 32. Herd J. A.: Behavioral Influences on Neuroendocrines and Insulin Sensitivity as Pearsons of Coronary Heart Disease. w: Schmidt T. H., Dembroski T. M., Blümchen G. (wyd.). *Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease*. Springer-Verlag Berlin, Heiderberg 1986, s. 389-405. 33. Kannel W., Gordon T. (wyd.): *The Framingham study*. DHEW publication (NIH) 74-599. US Government Printing Office, Washington DC 1973. 34. Kessler R. C., McLeod J. D.: Sex differences in vulnerability to undesirable life events. *American Sociological Review*. 1984; 49: 620-31.
35. Keys A: Atherosclerosis: a problem in new public health. *J. Mt. Sinai Hospital*, 1953, 20, 118-125. 36. Kiecolt-Glaser J. K., Fisher L. D., Ogrocki P. i wsp.: Marital quality, marital disruption, and immune function. *Psychosom. Med.*, 1987; 49: 13-34. 37. Koop M. S., Flager P. R., Appels A., Szedmak S.: Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosom. Med.*, 1998, 60, 752-758. 38. Levenson R. W., Gottman J. M.: Physiological and effective predictors of change in relationship satisfaction. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1985; 49: 85-94. 39. Levi L., Anderson L.: *Psychological stress: population, environment, and quality of life*. Spectrum, New York 1975.

40. Lipowski Z.: Sensory and information inputs overload: behavioral effects. *Compr. Psychiatry*, 1975, 16, 199-221. 41. Marmot M.: Socio-economic and cultural factors in ischemic heart disease. In: Denolin H. (wyd). *Psychological problems before and after myocardial infarction*. Karger, Basel, 1982. 42. Matsumoto Y.: Social stress and coronary heart disease in Japan. *Ahypothesis, Milbank Men, Fund, Q.* 1970, 48, 9-36. 43. Medalie J. H., Goldbourt U.: Angina pectoris among 10. 000 men. II Psychosocial and other risk factors as evidenced by a multivariate analysis of a five year incidence study. *American Journal of Med.*, 1976; 60: 910-21. 44. Morris J., Heady J., Raffle P. Roberts V., Parks J.: Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet*, 1953, 2, 1053-1057, 1111-1120.
45. Nixon P.: The human function curve. *Practitioner*, 1976, 217, 765-769, 935-944. 46. Obrist P. A., Gaebelc C. J., Teller E. S., i inni: The relationship among heart rate, caroid dP/dt, and blood pressure in humans as a function of the type of stress. *Psychophysiology*, 1978,15,102-115. 47. Osler W.: Lumleian Lectures on angina pectoris. *Lancet*, 1910, 1, 839-844. 48. Parkes C. M., Benjamin B., Fitzgerald R.: Broken heart: Statistical study of increased mortality among widowers. *Br. Med. J.*, 1969, 1, 740. 49. Pearson H. E. S., Joseph J.: Stress and occlusive coronary artery disease. *Lancet*, 1963, 1,415-418.
50. Pratt L. A., Ford D. E., Crumm R. M. i wsp.: Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996, 94, 3123-9. 51. Rook K. S., Pietromonaco P.: Close relationships: Ties that heal or ties that bind? *Advances in Personal Relationships.*, 1987; 1: 1-35. 52. Rosenman R., Friedman M.: The possible relationship of the emotions to clinical heart disease. In: Pincus G. (wyd) *Hormones and atherosclerosis*, Academic New York 1959. 53. Rozanski A., Bairey C.N., Kranz D. S., i inni: Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 1988, 318, 1005-1012. 54. Russek H. J., Zohman B. L.: Reactive significance of heredity, diet and occupational stress i coronary heart disease of young adults. *Am. J. Chin Sci* 1958, 235,, 266-277.
55. Russek H. J.: Role of emotional stress in the etiology of clinical coronary heart disease. *Dis. Chest.* 1967, 52, 1-7. 56. Russek H. J.: Emotional stress as a cause of coronary heart disease. *J. Am. Coll Health assoc.* 1973, 22, 120-123. 57. Schuster T. L., Kessler R. C., Aseltine Jr. R. H.: Supportive interactions, negative interactions and depressed mod. *American Journal of Community Psychology*, 1990; 18: 423-38. 58. Seeman T. E., Berkman L. F., Blazer D., Rowe J. W.: Social ties and support and neuroendocrine function: The Mac Arthur studies of successful aging. *Ann. of Behavior. Med.*, 1994; 16 (2): 95-106. 59. Shekelle R. B., Gale M., Ostfeld A. M., Paul.: Hostility, risk of CHD, and mortality. *Psychosom. Med.* 1983, 45, 109-114.
60. Shepherd J. T., Dembroski T.M., Brody M. J., Dimsdale J. E., Eliot R. S. i inni: Task Force 3: Biobehavioral mechanisms in coronary artery disease; Acute stress. *Circulation*, 1987,76 (Suppl I): 150-157. 61. Simpson M., Olewine D., Jenkins C., Ramsey F: Zyzansky S., Thomas G., James C.: Exercise-included catecholamines and platelet aggregation in the coronary-prone behavior pattern. *Psychosom. Med.* 1974, 36, 476-487. 62. Specchia G, De Servis, Falcone C. i inni: Mental arithmetic stress testing in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 1984, 108, 56-63. 63. Thomas P. D., Goodwin J. S.: Effects of social support on stress-related changes in cholesterol level, uric acid level, and immune function in an elderly sample. *Am. J. of Psychiatry*, 1985; 142 735-7. 64. Ward M., Chesney M., Swan G., Black G., Parker S., Rosenman R.: Cardiovascular responses in Type A and Type B men to a series of stressors. *J. Behav. Med.*, 1985, 3, 113-116.
65. White P.: The historical background of angina pectoris. *Mod. Concept Cardiovasc Dis.* 1974, 43, 109-112.

Zalecenia dotyczące aktywności ruchowej w profilaktyce chorób układu krążenia

Wojciech Drygas¹, Anna Jegier²

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej

¹Zakład Medycyny Zapobiegawczej

²Samodzielna Pracownia Medycyny Sportowej

Przekonanie o korzystnym wpływie aktywności ruchowej, a zwłaszcza systematycznych ćwiczeń fizycznych na zdrowie nie jest koncepcją nową ani oryginalną. W istocie już 2500 lat przed naszą erą w starożytnych Chinach pojawiły się pierwsze informacje o stosowaniu zorganizowanych ćwiczeń fizycznych w celu wzmocnienia zdrowia. Do zwolenników aktywnego trybu życia i stosowania wysiłku w leczeniu chorób należeli m.in. najwybitniejsi lekarze ery starożytnej Hipokrates i Galen. Na przełomie XIX i XX stulecia pojawiły się pierwsze publikacje naukowe analizujące zależność między wyczynowym uprawianiem sportu a długością życia ludzkiego lecz dopiero druga połowa minionego stulecia przyniosła prawdziwy przełom w tej dziedzinie.

Korzystne efekty zdrowotne systematycznej aktywności ruchowej

Prowadzone w wielu krajach badania dostarczały coraz to nowych i bardziej przekonujących dowodów świadczących o znaczeniu systematycznej aktywności w zapobieganiu chorobom układu krążenia, redukcji umieralności przedwczesnej oraz ograniczeniu umieralności ogólnej. Badania epidemiologiczne dotyczyły różnych populacji, obejmowały bardzo długi okres obserwacji, dotyczyły zarówno zawodowej, jak i pozazawodowej aktywności fizycznej, wysiłku o rozmaitej intensywności, czasie trwania itp. Ograniczone ramy niniejszego opracowania nie pozwalają na dokładne przedstawienie metod Drygasi wyników choćby najważniejszych prac w tej dziedzinie. Warto wszakże podkreślić, że wyniki najbardziej znanych i najczęściej cytowanych w piśmiennictwie medycznym długofalowych badań epidemiologicznych prowadzonych we Framingham, badań MRFIT, Harvard Alumni Study czy Nurses Health Study wskazują na korzystne efekty systematycznego wysiłku fizycznego w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca (CHNS), umieralności z powodu chorób układu krążenia i umieralności ogólnej. Okres obserwacji w wielu z tych badań sięgał kilkunastu, a nawet kilkudziesięciu lat (Framingham), zaś liczba osób objętych obserwacją od kilku tysięcy do ponad 78 000 (Nurses Health Study). Z metaanaliz dostępnych badań wynika, że aktywność fizyczna związana z wydatkiem energetycznym powyżej 4200

kJ/tydz. (tj. >1000 kcal /tydz.) wiąże się z ok. 30% redukcją umieralności ogólnej, zaś ryzyko CHNS zmniejsza się w granicach 30–50%. Mniejsze ryzyko wystąpienia CHNS wraz ze wzrostem aktywności fizycznej wykazano nie tylko u mężczyzn, ale także w grupie kobiet oraz osób w podeszłym wieku. Czytelników zainteresowanych szerzej tą problematyką odsyłamy do klasycznych prac Morrisa i wsp., Paffenbargera i wsp., Kannela i wsp., Blaira i wsp., Leona i wsp. oraz do najnowszych publikacji przeglądowych Lee i wsp. (2001), Blaira i wsp. (2001). W piśmiennictwie polskim epidemiologiczne podstawy stosowania aktywności ruchowej w prewencji choroby niedokrwiennej serca przedstawia opublikowana niedawno praca Jegier i Stasiołek (Med. Sportiva 2001).

Oczywiście dane pochodzące z badań epidemiologicznych stanowią tylko jedno choć niewątpliwie bardzo istotne źródło informacji o korzystnych efektach systematycznego wysiłku fizycznego. Badania eksperymentalne i kliniczne pozwoliły na poznanie wielu mechanizmów korzystnego oddziaływania ćwiczeń fizycznych. Wiadomo że regularny wysiłek fizyczny o odpowiednim czasie trwania i intensywności wpływa pozytywnie na metabolizm lipidów i węglowodanów, czynność śródbłonna naczyniowego, może modyfikować korzystnie stan równowagi czynnościowej między układem krzepnięcia i fibrynolizy.

Niezależnie od korzystnego wpływu aktywności fizycznej w profilaktyce kardiologicznej systematyczny wysiłek jest czynnikiem istotnym w profilaktyce niektórych chorób nowotworowych (m.in. nowotworów jelita grubego, sutka i prawdopodobnie gruczołu krokowego), osteoporozy, nadwagi i otyłości, cukrzycy typu II, hiperlipidemii oraz depresji.

Regularny, odpowiednio dobrany wysiłek fizyczny jest bardzo istotny u pacjentów w wieku podeszłym, bowiem wpływa korzystnie na wydolność i sprawność fizyczną oraz umysłową, pozwala na lepszą samokontrolę i niezależność, poprawia także samopoczucie i jakość życia. W wielu badaniach eksperymentalnych treningowi fizycznemu poddawano osoby w wieku osiemdziesięciu kilku, a nawet dziewięćdziesięciu lat. Także u najstarszych podopiecznych odpowiednio dozowane ćwiczenia przynosiły korzystne skutki zdrowotne.

Dobłą ilustracją korzystnych efektów systematycznej aktywności fizycznej w codziennej praktyce lekarskiej mogą być wyniki badań własnych prowadzonych w okresie ponad 20 lat w Pracowni Medycyny Sportowej Akademii Medycznej w Łodzi oraz Poradni Zdrowego Człowieka. Z badań tych wynika, że osoby systematycznie wykonujące trening fizyczny charakteryzują się znacznie wyższą wydolnością fizyczną, bardziej ekonomiczną czynnością układu krążenia oraz mniejszą częstością czynników ryzyka wieńcowego. U ponad 66% systematycznie trenujących mężczyzn w wieku od 30 do 50 lat nie stwierdzono ani jednego z pięciu najważniejszych czynników ryzyka (palenie, nadciśnienie, otyłość, hipercholesterolemia, cukrzyca), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie u 29%. Skojarzenie dwu lub więcej czynników występowało tylko u 5,2% trenujących, zaś

u mężczyzn o siedzącym trybie życia prawie siedmiokrotnie częściej – 35,5%. W badaniach własnych wykazaliśmy zależność między dawką wykonywanego wysiłku a poziomem i częstością czynników ryzyka wieńcowego, m.in. wskaźnikiem smukłości ciała, procentową zawartością tkanki tłuszczowej, stężeniem cholesterolu HDL, paleniem tytoniu i tzw. wskaźnikiem globalnym ryzyka wieńcowego (Drygas i wsp. 1988). U osób systematycznie trenujących, które wykonują ćwiczenia o wydatku energetycznym przekraczającym 1000 kcal tygodniowo, tj. około 2–3 godzin ćwiczeń, w czasie wieloletniej obserwacji stwierdza się korzystną stabilizację większości czynników ryzyka, a nawet dalsze korzystne zmiany, np. wskaźników wydolności fizycznej czy procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (Kuński i wsp. 1994, Drygas i wsp. 2000). Badane przez nas grupy trenujących mężczyzn w wieku średnim charakteryzują się strukturą czynników ryzyka wieńcowego bliską idealnej, zalecanej w prewencji choroby niedokrwiennej serca przez międzynarodowy komitet ekspertów. Średnie stężenie cholesterolu u tych osób nie przekracza 5,2 mmol/l, glukozy 4,6 mmol/l, wskaźnik wzrostowo-wagowy BMI poniżej 25,0, ciśnienie tętnicze krwi poniżej 130/85, procent osób palących nie przekracza 20% (wśród uczestników biegów maratońskich pali jedynie ok. 6%). Wskaźniki wydolności fizycznej są u 40–50-letnich, systematycznie trenujących mężczyzn o ok. 50% wyższe niż u nietrenujących rówieśników oraz, co ciekawe, przewyższają wartości stwierdzone przez nas u studentów V roku Akademii Medycznej (Drygas i wsp. 1985, Kostka i wsp. 1989). Korzystne efekty systematycznego treningu fizycznego stwierdziliśmy także u pacjentów po przebytym zawale serca (Jegier i wsp. 1994).

W opublikowanym w połowie lat 90. w wydawnictwie WHO stanowisku, trzy opiniotwórcze towarzystwa naukowe: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society i European Society of Hypertension, omawiając korzystne efekty systematycznego treningu podkreślają, że w strategii zdrowia publicznego zwiększenia aktywności ruchowej społeczeństwa jest równie istotne jak leczenie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń przemiany lipidowej czy walka z nałogiem palenia tytoniu. Nic dziwnego, że doskonały znawca przedmiotu, autor klasycznych badań dotyczących uwarunkowań choroby niedokrwiennej serca prof. J.N. Morris jedną z najnowszych prac zatytułował: „Exercise: today's best buy in public health”, zaś wybitny fizjolog, P.O. Astrand często podkreśla, że systematyczny trening nie tylko może przedłużyć długość życia, lecz także „dodaje życia do lat”. Szwedzki uczonej jest znakomitym przykładem, w jaki sposób dzięki bardzo aktywnemu trybowi życia w wieku prawie 90 lat można zachować doskonałą sprawność fizyczną i umysłową – jego niedawne wykłady w Krakowie i Zakopanem w czasie międzynarodowych sympozjów naukowych *Medicina Sportiva* były prawdziwym wydarzeniem nie tylko dla polskich uczestników.

Czy zgromadzone w bogatym piśmiennictwie naukowym dowody wskazujące na korzystne oddziaływanie systematycznej aktywności ruchowej w profilak-

tyce i leczeniu wielu chorób przewlekłych z CHNS na czele zdołały przekonać środowisko lekarskie i opinię publiczną? Czy rekomendacje komitetów ekspertów dotyczące skutecznej dawki wysiłku fizycznego są znane i powszechnie stosowane? Czy polscy lekarze i ich podopieczni przywiązują właściwe znaczenie do stosowania wysiłku fizycznego w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia?

Z przykrością należy stwierdzić, że większość lekarzy nie przywiązuje właściwej wagi do wykorzystania ukierunkowanych ćwiczeń fizycznych w profilaktyce i leczeniu chorób przewlekłych, zbyt rzadko nakłania swoich podopiecznych do zwiększenia codziennej aktywności ruchowej, co więcej, wielu z nas w nawale licznych zajęć i obowiązków, zaniedbuje własne zdrowie i sprawność fizyczną, prowadząc mało aktywny, typowo „siedzący” tryb życia. Być może obojętny, a niekiedy wręcz niechętny stosunek części lekarzy do aktywności ruchowej przyczynia się do tego, że społeczeństwo polskie należy do najmniej aktywnych fizycznie w Europie. Opublikowane niedawno przez nasz zespół wyniki międzynarodowych badań wykonanych w ramach Programu CINDI WHO wskazują, że ponad 70% mieszkańców dużych miast w Polsce prowadzi siedzący tryb życia, zaś odsetek osób o dużej aktywności fizycznej nie przekracza 10% (Drygas i wsp. 2001). Pod tym względem ustępujemy nie tylko mieszkańcom krajów skandynawskich czy Niemcom, ale także Rosjanom i Węgom. Jesteśmy głęboko przekonani o tym, że znakomity oręż jakim jest nowoczesna wiedza o stosowaniu wysiłku fizycznego w profilaktyce, leczeniu i rehabilitacji, powinien być znacznie częściej niż dotąd stosowany przez lekarzy.

Kwalifikacja lekarska do ćwiczeń, przeciwwskazania zdrowotne, najczęstsze powikłania

Co zatem powinien wiedzieć każdy lekarz o stosowaniu wysiłku fizycznego w zapobieganiu chorobom przewlekłym i promocji zdrowia? Oprócz niezbędnej wiedzy dotyczącej profilaktycznych efektów systematycznej aktywności fizycznej powinien umieć przedstawić pacjentom i zdrowym podopiecznym proste wskazówki dotyczące minimalnej skutecznej dawki wysiłku i sposobu ćwiczeń. Konieczna jest ocena zdolności do ćwiczeń sportowych, znajomość przeciwwskazań zdrowotnych, a także potencjalnych zagrożeń, jakie niesie niewłaściwy, nadmierny w stosunku do wieku i stanu zdrowia wysiłek fizyczny.

Osoba dorosła przed podjęciem systematycznych ćwiczeń fizycznych powinna być poddana lekarskim badaniom kwalifikacyjnym, a następnie badaniom kontrolnym. Większość autorów zaleca przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego z pomiarem ciśnienia krwi oraz wykonanie podstawowych badań diagnostycznych. W wywiadach należy zwrócić szczególną uwagę na pytania dotyczące odczuwania dyskomfortu lub bólu w klatce piersiowej, wywiad

dotyczący występowania utraty przytomności w czasie lub po wysiłku czy innych objawów złej tolerancji wysiłku (nietypowe, nadmierne zmęczenie, nudności, wymioty, nadmierne i długotrwałe bóle mięśniowe) oraz obciążający wywiad rodzinny. Badania analityczne powinny umożliwić ocenę stanu zdrowia (morfologia krwi, OB, badanie moczu) oraz ocenę zagrożenia chorobą niedokrwinną serca (profil lipidowy, stężenie glukozy). Uzupełnieniem tych badań powinien być zapis elektrokardiogramu w spoczynku i wykonanie testu wysiłkowego z oceną wydolności fizycznej osoby badanej.

Oczywiście zasadne jest w tym momencie pytanie czy każdy z naszych podopiecznych, który zamierza codziennie spacerować przez 20–30 minut lub wybrać się raz w tygodniu na pływalnię, powinien mieć wykonany test wysiłkowy oraz komplet badań analitycznych. Trudno o jednoznaczną odpowiedź na to pytanie, zapewne w większości przypadków doświadczony lekarz ograniczy się (ze względów praktycznych i ekonomicznych) do ukierunkowanego wywiadu i badania przedmiotowego. U osób zamierzających podjąć intensywny, wyczerpujący trening, u osób starszych obciążonych chorobami przewlekłymi lub czynnikami ryzyka CHNS wskazana jest z pewnością większa ostrożność. Większa ostrożność w naszym rozumieniu to wykonanie pełnego standardu badań (włącznie z testem wysiłkowym) oraz unikanie wysiłków o zbyt dużej intensywności i/lub nadmiernie długotrwałych. W uzasadnionych przypadkach warto skorzystać z konsultacji specjalisty lub skierować naszych podopiecznych na ćwiczenia prowadzone i nadzorowane przez odpowiednio przeszkolony personel trenerski i medyczny.

Najważniejsze, najczęściej spotykane bezwzględne przeciwwskazania do systematycznej aktywności ruchowej przedstawiono w tabeli 1.

Do najczęściej spotykanych przeciwwskazań względnych do systematycznej aktywności ruchowej należą m.in. niewydolność krążenia wyrównana farmakologicznie, migotanie przedsionków, wszczepiony rozrusznik serca, przewlekłe choroby układu oddechowego, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, kamica nerkowa, wyrównana metabolicznie cukrzyca, choroby zapalne o charakterze przewlekłym. Decyzja o kwalifikacji do ewentualnych ćwiczeń u tych osób może być bardzo trudna i wymagać konsultacji lekarza specjalisty.

Chcemy wyraźnie podkreślić, że choć systematyczna aktywność ruchowa jest w większości przypadków wskazana i korzystna, to nie możemy zapominać, że wysiłek szczególnie intensywny może być także przyczyną pewnych powikłań zdrowotnych.

Lista powikłań jest wprawdzie znacznie krótsza niż potencjalnych korzyści, ale nie można ich absolutnie lekceważyć (tab. 2).

Tę „czarną listę” wypada zacząć od wydarzeń najbardziej dramatycznych – nagłego zgonu w czasie bądź bezpośrednio po wysiłku fizycznym. Nagła śmierć związana ze sportem jest wprawdzie zjawiskiem bardzo rzadkim, zdarza się bo-

wiem średnio u 2 osób spośród 100 tys. uprawiających sport. W krajach wielkości Polski notuje się rocznie od kilkunastu do kilkudziesięciu zgonów związanych z wysiłkiem fizycznym. Część z nich ma tło urazowe i jest wynikiem trudnych do przewidzenia i uniknięcia nieszczęśliwych wypadków, np. w sportach samochodowych czy motocyklowych, jeździectwie, narciarstwie zjazdowym, w sportach walki, spadochroniarstwie itp. Spośród nieurazowych przyczyn zgonów dominują zdecydowanie przyczyny kardiologiczne. Większość przypadków nagłych zgonów, szczególnie u osób po 40 roku życia powoduje choroba niedokrwienna serca. Wśród młodych sportowców nagła śmierć zdarza się rzadziej i wywołana jest najczęściej kardiomiopatią przerostową, dysplazją prawej komory serca, wadą zastawkową serca (np. zwężenie lewego ujścia tętniczego) lub anomaliami układu krążenia w zespole Marfana. W ogromnej większości przypadków nagłe zgony a także zatrzymanie czynności układu krążenia czy zawał serca w czasie wysiłku fizycznego dotyczą osób, u których występowały wcześniej zmiany patologiczne usposabiające do wystąpienia poważnych powikłań kardiologicznych. Często osoby te wykonywały intensywny, a nawet ekstremalny wysiłek fizyczny wbrew wyraźnym zaleceniom lekarskim. Warto wszakże przypomnieć, że powikłania kardiologiczne mogą zdarzyć się także w czasie wysiłków o niewielkiej intensywności. Z prac autorów japońskich wynika, że wiele nagłych powikłań kardiologicznych zdarzyło się w czasie... gry w golfa.

- znacznego stopnia uszkodzenie serca, m.in. zmiany pozapalne mięśnia sercowego, wady serca, choroba niedokrwienna serca, które doprowadziły do niewydolności krążenia i/lub niewydolności wieńcowej spoczynkowej
- zwężenie ujścia aortalnego,
- kardiomiopatia,
- znacznego stopnia przerost mięśnia sercowego,
- tętniak serca,
- niestabilna dusznica bolesna,
- zaburzenia przewodnictwa i/lub zaburzeń rytmu serca pojawiające się lub nasilające przy niewielkim obciążeniu wysiłkowym,
- przedwczesne pobudzenia komorowe wielogniskowe i R/T,
- spoczynkowa tachykardia
- napadowe migotanie przedsionków,
- nadciśnienie tętnicze nieuregulowane farmakologicznie,
- niewydolność układu oddechowego,
- istotne ograniczenia rezerw wentylacyjnych płuc,
- niewyrównana cukrzyca,
- nadwaga powyżej 60% należnej masy ciała,
- stan zapalny w organizmie,
- incydenty zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie.

Tab. 1 Przeciwwskazania bezwzględne do systematycznej aktywności ruchowej.

W 33 przypadkach, w których wykonano badanie autopsyjne, aż w 55% przyczyną był zawał serca, zaś w 36% udar mózgu (Yoshihara i wsp. 1991). Oceniając te informacje nie możemy zapominać, że każdego dnia w Polsce w wypadkach komunikacyjnych ginie więcej osób niż w wyniku urazów i nieszczęśliwych zdarzeń w sporcie w ciągu całego roku. Uważamy, podobnie jak większość ekspertów, że korzyści kardiologiczne wynikające z regularnej aktywności ruchowej

Niekorzystne efekty wysiłku fizycznego	Korzystne efekty wysiłku fizycznego
<p>Zmiany czynnościowe: wzrost produkcji wolnych rodników* aktywacja płytek krwi* wzrost krzepliwości krwi* hipertermia* hipotermia*</p> <p>Urazy sportowe*</p> <p>Wypadki**</p> <p>Nagłe powikłania kardiologiczne*</p> <p>Nagła śmierć**</p>	<p>Profilaktyka i/lub leczenie: choroby niedokrwiennej serca nadciśnienia tętniczego udar mózgu zaburzeń lipidowych cukrzycy (NIDDM) zespołu metabolicznego osteoporozy otyłości i nadwagi</p> <p>Korzystne zmiany czynnościowe ze strony: mięśni, stawów, serca, naczyn krwionośnych, układu hemostazy</p> <p>Korzyści psychologiczne: „feel good factor” „the fun factor”</p> <p>Lepsza jakość życia</p> <p>Korzystny wpływ na rozwój fizyczny dzieci i młodzieży</p> <p>Korzystny wpływ na proces starzenia: kształtowanie pozytywnego obrazu osób starszych niezależność osób starszych</p> <p>Korzyści społeczne: m.in. mniejsze wydatki na ochronę zdrowia i pomoc społeczną</p>

Tab. 2 Porównanie korzystnych i niekorzystnych efektów wysiłku fizycznego.

* często związane z niewłaściwym (nadmiernym) wysiłkiem fizycznym

** w wielu przypadkach związane ze stosowaniem dopingiu

są zdecydowanie większe niż potencjalne zagrożenia. Dla uniknięcia tych zagrożeń, podkreślamy to powtórnie, konieczne są odpowiednie badania kwalifikacyjne – szczególnie mężczyzn w wieku średnim i podeszłym, właściwe dozowanie wysiłku oraz... zdrowy rozsądek, którego nic nie zastąpi! Szersze rozważania na temat nagłych powikłań kardiologicznych w czasie wysiłku wykraczają poza ramy niniejszego opracowania. Zainteresowanych czytelników odsyłamy do pracy Hillsa i wsp. w wydaniu polskim *British Medical Journal* (1995) oraz klasycznych prac Vuorio, Marona, Noakesa, Thompsona czy nieodżałowanej pamięci prof. Jerzego Pawła Dubiela.

Wśród innych dość często obserwowanych niekorzystnych efektów aktywności fizycznej wymieniłem należy urazy i przeciążenia układu ruchu. O ile w zajęciach rekreacyjno-sportowych czy w treningu zdrowotnym są to zjawiska względnie rzadkie, dotyczą najczęściej kilku-kilkunastu procent ćwiczących, mają charakter niegroźny i przejściowy, o tyle w sporcie wyczynowym, o czym powszechnie wiadomo, stanowią poważny problem. Obszerne informacje na ten temat można znaleźć w licznych publikacjach i podręcznikach traumatologii sportowej.

Podstawowe zasady dawkowania ćwiczeń fizycznych

Spróbujmy zatem odpowiedzieć na kolejne bardzo ważne pytanie. Jaką dawkę wysiłku fizycznego należy zalecać naszym podopiecznym, tj. osobom u których nie stwierdza się istotnych przeciwwskazań zdrowotnych do systematycznych ćwiczeń?

Wiadomo, że efekty zdrowotne ćwiczeń fizycznych zależą od ich rodzaju, czasu trwania, intensywności, a także częstości ich wykonywania. Każdy z tych czynników wymaga krótkiego komentarza. Od przynajmniej czterdziestu lat za najbardziej wskazany w treningu zdrowotnym rodzaj ćwiczeń uważane są ćwiczenia dynamiczne, wytrzymałościowe, angażujące duże grupy mięśni (przynajmniej mięśnie kończyn dolnych), o charakterze ciągłym tzn. trwające nieprzerwanie przez przynajmniej kilka czy kilkanaście minut. Wielu autorów dodaje jeszcze określenie aerobowe (tlenowe), tj. wykonywane przy przeważającym udziale procesów metabolicznych tlenowych. Do najbardziej popularnych należą marsz (spacery), marszobieg, bieg, jazda rowerem, pływanie, narciarstwo biegowe, kajakerstwo, wioślarstwo. Wysiłek wytrzymałościowy stanowi istotny element wielu gier sportowych (tenis, badminton, koszykówka, piłka nożna itp.), zajęć rekreacyjnych (taniec) czy prac domowych (ręczne mycie samochodu, „tradycyjne” sprzątanie mieszkania, prace w ogrodzie itp.).

We wszystkich zaleceniach międzynarodowych komitetów ekspertów dotyczących aktywności ruchowej w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia wysiłek wytrzymałościowy jest najbardziej zalecanym rodzajem treningu. Coraz

więcej ekspertów podkreśla stanowczo, że ćwiczenia wytrzymałościowe powinny wprawdzie stanowić najważniejszą i przeważającą część systematycznego treningu, ale powinny być uzupełnione przez ćwiczenia oporowe, kształtujące siłę mięśni i wpływające korzystnie na tkankę kostną (m.in. profilaktyka osteoporozy) oraz przez ćwiczenia kształtujące gibkość.

Wszystkie zalecenia eksponują w szczególności sposób i częstotliwość ćwiczeń. Systematyczna aktywność ruchowa kojarzona jest najczęściej z wykonywaniem ćwiczeń przez większość dni tygodnia (4–6 razy/tyg., a nawet codziennie), choć autorzy niektórych rekomendacji są skłonni akceptować także ćwiczenia wykonywane trzy razy w tygodniu. Kolejnym ważnym elementem zaleceń treningowych jest czas trwania jednostki ćwiczeń.

W zaleceniach opublikowanych w okresie ostatniego dziesięciolecia przeważa pogląd, że pojedyncza dawka wysiłku powinna trwać w granicach 20–60 minut. Często propagowaną w rozmaitych opracowaniach dawką jednostki ćwiczeń jest 30 minut. Coraz częściej w najnowszym piśmiennictwie można także spotkać pogląd, że dla osób które z różnych względów nie są w stanie wykonywać ćwiczeń w sposób ciągły przez 30 czy więcej minut, rozsądną alternatywą jest kilkakrotne w ciągu dnia wykonywanie krótszych wysiłków trwających 8–10 minut o podobnej intensywności (m.in. Haskell 2001).

Całkowita dawka wysiłku fizycznego wynikająca z wielkości wydatku energetycznego w czasie ćwiczeń w ciągu tygodnia wydaje się bardziej istotna ze względów profilaktyczno-zdrowotnych niż rodzaj treningu, czas trwania lub częstość pojedynczych dawek ćwiczeń.

A zatem zgodnie z tym poglądem należy „wydatkować” w czasie ćwiczeń nie mniej niż 1000 kcal tygodniowo, a jeszcze lepiej powyżej 2000 kcal/tydz. (Drygas i wsp. 2000, Haskell 2001). Wartości średnie wydatku energetycznego w czasie rozmaitych ćwiczeń przedstawiono w tabeli 3.

Łatwo obliczyć, że maszerując w dość wolnym tempie, tj. 5 km/godz., aby zgromadzić minimalną zalecaną tygodniową dawkę ćwiczeń, należy przeznaczyć na marsze łącznie ponad 3 godziny, zaś jeżdżąc na rowerze z dość dużą (dla osób uprawiających trening zdrowotny) prędkością 20 km/godz. lub biegając w tempie 10 km/godz. wystarczy nieco ponad 1,5 godziny tygodniowo. Wydaje się, że taka dawka wysiłku (tj. ok. 1000 kcal/tydz.) jest wystarczająca dla większości zdrowych osób dorosłych i przynosi oczekiwane efekty zdrowotne. Oczywiście osoby zdrowe, dobrze wytrenowane, sprawne fizycznie mogą wykonywać znacznie większe pod względem czasu trwania programy ćwiczeń. Wielu podopiecznych Poradni Zdrowego Człowieka w Łodzi przeznaczają na ćwiczenia sportowe 6–12 godzin tygodniowo, umiejętnie łącząc rozmaite formy treningu, dostosowane do wieku, pory roku i upodobań.

Bardzo ważnym czynnikiem, który ma decydujący wpływ zarówno na efekty fizjologiczne, jak i na bezpieczeństwo ćwiczeń jest intensywność wysiłku.

W większości zaleceń propaguje się „umiarkowaną” intensywność wysiłku przestrzegając jednocześnie przed zbyt intensywnym, wyczerpującym wysiłkiem. Jak zdefiniować w zaleceniach treningowych umiarkowany wysiłek fizyczny? Odpowiedź, że jest to wysiłek w czasie którego maksymalne pochłanianie tlenu nie przekracza 1,5 l/min, zaś temperatura wewnętrzna ciała 37,5–38,0, nie ma większych walorów praktycznych. Jest to wysiłek, który powoduje nieznaczne przyspieszenie częstości oddechów, tak że wykonując wysiłek możemy ze sobą swobodnie rozmawiać. Skóra może być pokryta niewielką ilością potu. Większość z nas ocenia tego typu wysiłek jako subiektywnie przyjemny i niezbyt uciążliwy. Osoby dobrze wytrenowane mogą wykonywać tego typu wysiłek przez bardzo długi okres (wielu godzin). Najlepszą w praktyce miarą intensywności wysiłku fizycznego jest pomiar częstości akcji serca w czasie lub tuż po zakończeniu wysiłku. Stąd w prawie wszystkich wytycznych spotkać można zalecane wartości częstości akcji serca w czasie rozmaitych ćwiczeń. Na podstawie wieloletnich doświadczeń naszego ośrodka jesteśmy zwolennikami treningu zdrowotnego o niezbyt wysokiej intensywności – do 60–75% maksymalnej akcji serca. Podzielamy w tej mierze pogląd ekspertów europejskich towarzystw naukowych (EAS, ESC, ESH) oraz International Atherosclerosis Society (IAS). W tabeli 4 przedstawiono zalecane wartości tętna wysiłkowego dla osób bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Z tabeli wynika, że zdrowy mężczyzna w wieku 45 lat może wykonywać bez większego ryzyka ćwiczenia fizyczne, które spowodują przyspieszenie częstości

marsz 5 km/h tenis stołowy piłka siatkowa gimnastyka	5 kcal/min	300 kcal/h
tenis ziemny badminton taniec	7 kcal/min	420 kcal/h
piłka koszykowa	9 kcal/min	540 kcal/h
piłka nożna pływanie 40 m/min narcciarstwo biegowe jazda na rowerze 20 km/h	10 kcal/min	600 kcal/h
bieg 10 km/h	> 11 kcal/min	> 660 kcal/h

Tab. 3 Średni wydatek energetyczny w wybranych dyscyplinach sportowych.

serca do 105–130 sk./min, zaś mężczyzna 65-letni nie powinien przekraczać wartości tętna 115 sk./min. Przypominamy, że orientacyjną wartość maksymalnej częstości akcji serca w czasie wysiłku u osób zdrowych obliczamy wg reguły $HR_{max}=220 - \text{wiek}$ (w latach). W przypadku osoby 30-letniej wartość ta wynosi 190 sk./min, zaś osoby 60-letniej ok. 160 sk./min.

Oczywiście te zalecenia dotyczące intensywności wysiłku nie powinny być traktowane nadmiernie arbitralnie, jako że osoby zdrowe i wytrenowane mogą dobrze tolerować wysiłki o większej intensywności.

Zalecenia aktywności ruchowej w pierwotnej profilaktyce chorób układu krążenia

Korzystne kardioprotekcyjne oddziaływanie zdrowotne wysiłku fizycznego zależy od rodzaju treningu, całkowitej dawki ćwiczeń (określanej najczęściej jako wielkość wydatku energetycznego w okresie tygodnia), częstości i intensywności wykonywanych wysiłków. Zbyt mała dawka ćwiczeń nie przyniesie istotnych efektów fizjologicznych, nadmierny, niedostosowany do wieku, stanu zdrowia i możliwości może być potencjalnie szkodliwy. Wielu autorów podkreśla, że w strategii zdrowia publicznego największe korzyści zdrowotne przynosi nakłonienie osób prowadzących dotąd „siedzący” tryb życia do większej codziennej aktywności fizycznej (spacery, chodzenie po schodach itp.) oraz do wykonywania regularnych ćwiczeń, szczególnie tych prostych i najbardziej dostępnych. Bardzo dobrą opinią cieszy się zwłaszcza marsz w szybkim tempie, w wielu krajach popularną i lubianą formą wysiłku jest jazda na rowerze.

W tabeli 5 zestawiono najbardziej znane i akceptowane w wielu krajach zalecenia aktywności ruchowej w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia i promocji zdrowia opublikowane i spopularyzowane przez rozmaite międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe w okresie ostatnich 10 lat.

Obszerne omówienie tych zaleceń amerykańskich i europejskich ekspertów przedstawiono w niedawno opublikowanej pracy naszego zespołu (Jegier i Stasiołek, 2001). Nie są to oczywiście jedyne rekomendacje grup ekspertów dostęp-

Przedział wieku (lata)	Częstość skurczów serca (HR)	
	60% HR (sk./min)	75% HR (sk./min)
21–30	115	145
31–40	110	140
41–50	105	130
51–60	100	125
61–70	95	115

Tab. 4 Tętno docelowe dla osób bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Aktywność WHO ruchowa 1993	Centers for Disease Control	American Heart Association and Prevention (CDCP) 1995	American College of (AHA) 1996	Europejskie Towarzystwo Sports Medicine (ACSM) 1998	Int. Task Force for Prevention Naukowe EAS, ESC, ESH 1998	of Coronary Heart Disease IAS 1998
Częstotliwość treningu/tydzień	3–5 razy	codziennie	3–6 razy	3–5 razy	4–5 razy	4–5 razy
Intensywność ćwiczeń	60–85% max tętna lub 50–75% VO ₂ max	umiarkowana	40–60% max tętna*	60–90% max tętna lub 50–85% VO ₂ max	60–75% max tętna	60–75% max tętna
Czas trwania jednostki treningowej	20–60 minut	min. 30 minut	30–60 minut	20–60 minut	30–40 minut	20–30 minut
Rodzaj zalecanego treningu	wysiłki wytrzymałościowe	wysiłki wytrzymałościowe	wysiłki wytrzymałościowe	wysiłki wytrzymałościowe	wysiłki wytrzymałościowe	
Ćwiczenia oporowe	uzupełnienie	uzupełnienie	uzupełnienie min. 2 x w tygodniu 8–10 zestawów ćwiczeń 10–15 powtórzeń	uzupełnienie min. 2 x w tygodniu 8–10 zestawów ćwiczeń 10–12 powtórzeń		
Wydatek energetyczny w czasie ćwiczeń		200 kcal/dz. 1400 kcal/tydz.		minimum 300 kcal/trening		

Tab. 5 Zalecenia aktywności ruchowej w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia i promocji zdrowia.
* przy krótkim czasie trwania ćwiczeń (5–10 minut) 60–75% maksymalnego tętna.

ne w międzynarodowym piśmiennictwie. W wielu krajach „rywalizują” ze sobą zalecenia formułowane przez środowiska kardiologów, lekarzy sportowych, specjalistów w dziedzinie medycyny zapobiegawczej czy lekarzy rodzinnych. Ta wielość rozmaitych rekomendacji i nie zawsze zgodne stanowiska, zwłaszcza jeśli chodzi o intensywność i czas trwania ćwiczeń, mogą niewątpliwie zdezorientować nie tylko opinię publiczną ale także lekarzy.

Które z tych zaleceń są najbardziej właściwe i godne polecenia ze względu na korzystne efekty zdrowotne i bezpieczeństwo ćwiczących? Które uwzględniają w największym stopniu osiągnięcia najnowszej wiedzy w dziedzinie fizjologii wysiłku i medycyny zapobiegawczej? Które wreszcie są najbardziej zrozumiałe i oczywiste dla lekarzy i ich podopiecznych?

Odpowiedź na te pytania jest bardzo trudna i nie chcielibyśmy występować w niezbyt zręcznej roli arbitrow. Zamiast tego wolimy przytoczyć na zakończenie zalecenia praktyczne dotyczące dawki aktywności ruchowej w pierwotnej profilaktyce chorób układu krążenia które przekazujemy naszym podopiecznym w Poradni Zdrowego Człowieka, Pracowni Medycyny Sportowej i Zakładzie Medycyny Zapobiegawczej Akademii Medycznej w Łodzi. Jak wspomniano wcześniej, od ponad 25 lat prowadzimy w naszych placówkach poradnictwo dla osób dorosłych uprawiających sport dla zdrowia, przyjemności i rekreacji, od ponad 15 lat ambulatoryjną rehabilitację ruchową dla pacjentów z chorobami układu krążenia, współpracujemy z wieloma instytucjami i ośrodkami zagranicznymi zainteresowanymi zastosowaniem wysiłku fizycznego w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych m.in. w ramach Programu CINDI WHO. Nasze doświadczenia i wyniki wieloletnich badań prospektywnych osób ćwiczących można znaleźć w publikacjach i monografiach Kuńskiego, Jegier i wsp., Kostki i wsp. oraz Drygasa i wsp.

Nasze zalecenia są następujące:

Podstawą treningu powinny być wysiłki wytrzymałościowe o umiarkowanej intensywności (do 60–75% maksymalnej częstości akcji serca) wykonywane co najmniej 3 razy w tygodniu po 20 do 60 minut. Wydatek energetyczny w czasie ćwiczeń powinien przekraczać 1000 kcal/tydz., a optymalnie być większy od

Częstotliwość treningu	Minimum 3 razy w tygodniu
Intensywność ćwiczeń	Umiarkowana (60-75% maks. tętna)
Czas jednostki treningowej	20-60 min
Rodzaj zalecanego treningu	Wysiłki wytrzymałościowe
Ćwiczenia oporowe	Jako uzupełnienie 10-15% objętości ćwiczeń
Wydatek energetyczny w czasie ćwiczeń	Minimum 200-300 kcal/trening
	Powyżej 1000 kcal/tydzień
	Optymalnie powyżej 2000 kcal/tydzień

Tab. 6 Zalecenia aktywności ruchowej w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia i promocji zdrowia.

2000 kcal/tydz. Zalecamy rozmaite formy ćwiczeń (m.in. marsze, marszobiegi, jazdę rowerem, pływanie, gry sportowe) oraz jako uzupełnienie podstawowego treningu ćwiczenia oporowe (siłowe), które powinny stanowić ok. 10–15% objętości treningu. Główna część treningu powinna być poprzedzona 5–10-minutową rozgrzewką, a zakończona trwającymi 10–15 minut ćwiczeniami wyciszającymi o niewielkiej intensywności. Uważamy, że wraz ze wzrostem stanu wytrenowania, przy dobrej tolerancji wysiłku, czas trwania ćwiczeń i intensywność wysiłku mogą być w rozsądny sposób zwiększane. Podstawowe zalecenia naszego ośrodka dotyczące aktywności ruchowej w pierwotnej prewencji chorób układu krążenia i promocji zdrowia zestawiono w tabeli 6.

Z wielu najnowszych publikacji wynika, że siedzący tryb życia stanowi jeden z najważniejszych problemów zdrowia publicznego w krajach uprzemysłowionych. Odsetek osób o zbyt małej aktywności fizycznej sięga w wielu krajach 60–70% populacji osób dorosłych i przynajmniej 30–50% dzieci i młodzieży. Skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne tej masowej hipokinezy są wręcz dramatyczne. Oszacowano, że tylko w USA mała aktywność fizyczna przyczynia się do 200 000 zgonów rocznie. Pocieszającym zjawiskiem jest wszakże fakt, że coraz więcej środowisk medycznych zwraca uwagę na możliwość i konieczność wykorzystania systematycznego wysiłku fizycznego w profilaktyce i leczeniu wielu chorób, szczególnie chorób układu krążenia. Fachowej informacji i zachęty do ćwiczeń oczekują także nasi pacjenci którzy chcieliby usłyszeć od swoich lekarzy nieco więcej niż oklepaną formułę: „Proszę więcej się ruszać”. Znacznie bardziej zachęcająco brzmią najnowsze zalecenia specjalistów australijskich:

- Traktuj wysiłek fizyczny jako przyjemność nie zaś uciążliwość.
- Bądź aktywny codziennie, w różny sposób, tak jak to tylko potrafisz.
- Staraj się wykonywać łącznie 30 minut ćwiczeń o umiarkowanej intensywności przez większość dni tygodnia, a najlepiej codziennie.
- Jeżeli możesz, czerp także przyjemność z systematycznego wykonywania bardziej intensywnych ćwiczeń, które przyniosą ci dodatkowe korzyści zdrowotne.

Być może warto, żeby te proste i sympatyczne wskazówki znalazły się w widocznym miejscu w każdym gabinecie lekarskim. Dla przypomnienia... Nie tylko naszym pacjentom.

Piśmiennictwo:

1. Bijnen F., Caspersen C., Feskens E. i wsp.: Aktywność fizyczna i umieralność w okresie 20 lat z powodu chorób sercowo-naczyniowych i wszystkich przyczyn. JAMA PL, 1999, 1, 251.
2. Blair S., Cheng Y., Holder J.: Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? Med. Sci Sports Exerc 2001, 33, supl, S 379.
3. Drygas W.: Wysiłek fizyczny – panaceum, mit czy katastrofa? Med. Sportiva 1997, 1, 37.
4. Drygas W., Jegier A., Kostka T., Kuński H.: Long term effects of different physical activity levels on coronary risk factors in middle-aged men. Int J Sports Med. 2000, 21, 235

5. Jegier A.: Podstawy poradnictwa rekreacyjno-zdrowotnego w aspekcie choroby niedokrwiennej serca. W: Kuński H, Jegier A: Ruch doskonali i uzdrawia serce. Kompendium prewencji pierwotnej. TKKF, Warszawa, 1999. 6. Jegier A., Stasiołek D.: Skuteczna dawka aktywności fizycznej w prewencji pierwotnej chorób układu krążenia i promocji zdrowia. *Med. Sportiva* 2001, 5 supl 2, 109. 7. Jegier A, Stasiołek D: Epidemiologiczne podstawy stosowania aktywności ruchowej w prewencji choroby niedokrwiennej serca. *Med. Sportiva* 2001, 5, supl 2, 97. 8. Kuński H., Jegier A.: Ruch doskonali i uzdrawia serce. Kompendium prewencji pierwotnej. TKKF, Warszawa, 1999. 9. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Profilaktyka Choroby Niedokrwiennej Serca. *Kardiol. Pol.* 2000, 53, supl 1
10. Lee I.M., Skerret P.J.: Physical activity and all-cause mortality; what is the dose-response relation? *Med. Sci Sports Exerc* 2001, 33,supl, S 459. 11. Oja P.: Dose response between total volume of physical activity and health and fitness. *Med. Sci Sports Exerc* 2001, 33, supl, S428

Niewydolność serca – wyzwanie współczesnej kardiologii

Piotr Ponikowski, Waldemar Banasiak

4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

Klinika Kardiologiczna

„Epidemia niewydolności serca” – to określenie po raz pierwszy użyte w połowie lat 90. przez Massie i Shah (1) okazało się niezwykle trafnie prognozować skalę problemu, jakim obecnie stała się niewydolność serca (NS). Ocenia się, że liczba chorych na NS w Europie Zachodniej przekroczyła 10 milionów, a rocznie przybywa co najmniej kilkaset tysięcy nowych przypadków. Niestety, nie dysponujemy odpowiednio reprezentatywnym badaniem oceniającym epidemiologię NS w Polsce. Biorąc jednak pod uwagę alarmująco wysoką zapadalność na chorobę niedokrwienną serca w naszym kraju, jak również dużą częstość występowania nadciśnienia tętniczego, które w większości nie jest prawidłowo leczone, z dużym prawdopodobieństwem należy spodziewać się, że w Polsce mamy pół miliona chorych na NS i rocznie zwiększa się ta liczba o kilkadziesiąt tysięcy nowych przypadków.

Na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat jesteśmy świadkami radykalnej zmiany spojrzenia na NS. Lepiej rozumiemy złożoną patogenezę NS i mechanizmy odpowiedzialne za progresję choroby, a dzięki wielośrodkowym badaniom klinicznym możemy rekomendować leki, które przedłużają życie chorym z NS, a jednocześnie unikać tych, które pogarszają rokowanie. Równocześnie pamiętać jednak należy, iż jakość życia chorych z NS oraz ich rokowanie pozostają wciąż bardzo złe. Pomimo optymalnej, jakby się mogło wydawać, farmakoterapii, wielu chorych odczuwa znacznie nasilone objawy nietolerancji wysiłku, co uniemożliwia wykonywanie zwykłych czynności życiowych. Poważną niedogodność stanowią częste hospitalizacje, z reguły z powodu trudnej do przewidzenia dekomensacji NS. Śmiertelność w NS pozostaje nadal bardzo wysoka i jest zbliżona do obserwowanej w zaawansowanych chorobach nowotworowych (2). NS jest więc obecnie wyzwaniem nie tylko dla współczesnej kardiologii, ale przede wszystkim trudnym problemem klinicznym, przed którym staje lekarz w swojej codziennej praktyce.

Jeszcze niedawno, bo w połowie lat 80., obowiązywało powszechne przekonanie, iż za objawy NS odpowiadają dwie składowe: upośledzone parametry hemodynamiczne oraz wazokonstrykcja naczyń obwodowych (3, 4). Niepowodzenia związane z zastosowaniem leków inotropowo-dodatnich w NS, które choć poprawiały tolerancję wysiłku i jakość życia to jednak w znaczący sposób pogarszały rokowanie, nakazały weryfikację założeń tego tzw. hemodynamicznego

modelu NS (3, 4). Okazało się, że NS jest chorobą, która może postępować, pomimo przejściowej poprawy parametrów hemodynamicznych, zmniejszenia nasilenia objawów subiektywnych i obiektywnych. Ten zwrot w rozumieniu istoty NS zaowocował sformułowaniem tzw. neurohormonalnego modelu NS (4). Po raz pierwszy zwrócono uwagę, iż uszkodzenie mięśnia sercowego i upośledzenie jego funkcji uruchamia mechanizmy kompensacyjne, które przeciwdziałają spadkowi rzutu serca i utrzymują ciśnienie tętnicze na poziomie zabezpieczającym perfuzję obwodową. Pobudzenie neurohormonalne oraz aktywacja układu cytokin są najważniejszymi mechanizmami kompensacyjnymi uruchamianymi we wczesnej fazie NS. Zabezpiecza to funkcję układu sercowo-naczyniowego, wydolność wysiłkowa jest zachowana, a chory przez długi okres pozostaje bezobjawowy (3). Niestety, nadmiernie pobudzony układ neurohormonalny oraz uwolnione prozapalne cytokiny równolegle niekorzystnie oddziałują na układ krążenia, w tym m.in. nasilają skurcz naczyń obwodowych, retencję sodu i wody oraz wywierają bezpośredni toksyczny wpływ na serce i naczynia (3, 4). Prowadzi to do postępującego uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego, wystąpienia objawów NS i dalszej progresji choroby. Wyniki badania ostatnich lat wskazały, że efekty biologiczne neurohormonów i cytokin obecnych w nadmiarze w NS, obserwuje się przede wszystkim na poziomie tkankowym, co wskazuje na ich auto- i parakrynne działanie (3).

Model neurohormonalny stanowił przełom w rozumieniu istoty NS. Z punktu widzenia lekarza praktyka najważniejszym dowodem potwierdzającym jego słuszność były wyniki dużych badań klinicznych, w których farmakoterapię NS uzupełniono o leki blokujące nadmiernie pobudzone składowe neurohormonalne: układ renina-angiotensyna (inhibitory enzymu konwertującego [ACE-I]) oraz układ współczulny (beta-blokery). ACE-I oraz beta-blokery poprawiły stan kliniczny pacjentów, zmniejszyły częstość hospitalizacji oraz znacząco zredukowały śmiertelność w NS (5, 6). I choć trudno negować rolę jaką ACE-I i beta-blokery odgrywają w leczeniu NS, należy zwrócić na uwagę na kilka faktów dowodzących, jak złożona jest natura NS.

Obie grupy leków jedynie w niewielki sposób zmniejszyły nietolerancję wysiłku i poprawiały jakość życia chorych z NS. Istota głównych objawów NS – duszności i zmęczenia – nie do końca dawała się bowiem wytłumaczyć w oparciu o model neurohormonalny, i dlatego większą uwagę zaczęto zwracać na mechanizmy obwodowe, a wśród nich na mięśnie szkieletowe. Nieprawidłowości histologiczne, histochemiczne, metaboliczne i czynnościowe w obrębie mięśni szkieletowych u chorych z NS zostały dobrze poznane. Są one jednym z najważniejszych czynników warunkujących stopień nietolerancji wysiłku oraz nasilenie objawów NS (7), a utrata masy mięśniowej jest niezależnym czynnikiem złego rokowania (8). W ostatnich latach wykazano, że zmiany w mięśniach szkieletowych mogą odpowiadać nie tylko za zmęczenie, ale także za zaburzoną w NS wenty-

lację, pod postacią zmienionego toru oddechowego oraz nieprawidłowej odpowiedzi oddechowej na wysiłek fizyczny, z czym wiąże się uczucie duszności (9, 10). Co więcej, są one jedną z przyczyn odruchowego pobudzenia układu współczulnego i mogą nasilać progresję choroby (10, 11). Nic więc dziwnego, że mięśnie szkieletowe mogą stać się wkrótce interesującym celem terapeutycznym w NS. Niestety, oprócz rehabilitacji ruchowej, nasze możliwości wciąż są bardzo ograniczone. Leczenie anaboliczne pod postacią hormonu wzrostu lub sterydów anabolicznych może okazać się przydatne u wyselekcjonowanych chorych, zwłaszcza gdy współistnieją objawy wyniszczenia sercowego. Cytoprotekcja, w znaczeniu usprawnienia przemian energetycznych nie tylko w myokardium ale również w mięśniach szkieletowych, może stanowić cenne uzupełnienie leczenia NS. Innym, w naszym przekonaniu, interesującym kierunkiem terapii, która po części może być określona jako anaboliczna, jest zastosowanie erytropoetyny u chorych z NS i współistniejącą anemią (12). Pamiętać należy, iż zwłaszcza w zaawansowanej fazie choroby niedokrwistość należy do typowego obrazu klinicznego NS. Występuje u 15-20% chorych, wiąże się z bardzo znacznym nasileniem objawów, jest niezależnym parametrem określającym stopień nietolerancji wysiłku i prawdopodobnie także czynnikiem złego rokowania (13, 14).

Sukces związany z wprowadzeniem do farmakoterapii NS ACE-I i beta-blokerów pozwalał przypuszczać, że właściwym kierunkiem leczenia NS powinno być antagonizowanie kolejnych składowych układu neurohormonalnego i układu cytokin. Choć rola niektórych mediatorów pozostawała niedostatecznie poznana (m.in. wazopresyny, endoteliny, prozapalnych cytokin), oczekiwano, że skuteczność terapii będzie tym większa, im bardziej kompleksowo uda się oddziaływać na oba te układy.

W NS aktywność układu renina-angiotenzyna i poziom angiotenzyny II pozostają wysokie pomimo stosowania ACE-I (15). Ponieważ większość niekorzystnych działań w obrębie układu krążenia angiotenzyna II wywiera poprzez działanie na receptor AT1, naturalnym krokiem w leczeniu NS była próba farmakologicznego zablokowania interakcji pomiędzy angiotenzyną II i AT1. Dlatego z antagonistami receptora angiotenzyny II (ARB) wiązano duże nadzieje w leczeniu chorych z NS. Niestety, wyniki dwóch dużych badań klinicznych, ELITE-II (16) i Val-HeFT (17), przyniosły rozczarowanie. Okazało się bowiem, iż ARB nie mogą stanowić alternatywy dla ACE I, zaś łączenie ACE-I i ARB nie może być rekomendowane jako standard w terapii NS. W badaniu Val-HeFT, w grupie chorych jednocześnie leczonych ACE-I, beta-blokerem i walsartanem wzrosło, i to o ponad 40%, ryzyko zgonu, co w oczywisty sposób tłumaczy wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa takiego skojarzenia (17). W ubiegłym roku ukazały się wyniki wielośrodkowego badania OPTIMAAL (18). I znów, jakby na przekór nadziejom i akronimowi – zastosowanie losartanu, leku z grupy ARB, nie okazało się być optymalnym rozwiązaniem u chorych z pozawałową dysfunkcją lewej komory

lub z objawami NS. Porównanie losartan vs kaptopril zakończyło się wskazaniem na stary, dobrze znany (i chyba obecnie niedoceniany) ACE-I. To wszystko nie oznacza, iż ARB nie mają swojego miejsca w farmakoterapii NS. Nadal standardem postępowania pozostaje zalecenie, że po ARB sięgamy wówczas, gdy pacjent nie toleruje ACE-I. W praktyce nie zdarza się to wcale rzadko – zwykle w ok. 10–20% przypadków (oczywiście zależnie od leczonej populacji). Maggioni i wsp. (19) opublikowali niedawno ciekawą analizę wspomnianego już badania Val-HeFT, która obejmowała 366 chorych nie leczonych ACE-I. W tej grupie, zastosowanie ARB – walsartanu w porównaniu z placebo – istotnie poprawiło stan kliniczny, jakość życia, funkcję lewej komory, a przede wszystkim rokowanie (19).

Ostrzeżenia w stosunku do niekontrolowanej ingerencji w układ neurohormonalny i układ cytokin w NS wynikają także z zakończonych przedwcześnie badań MOXCON (z moksonidyną) i RECOVER (z przeciwciałem przeciwko receptorom dla czynnika martwicy guza – TNF-alfa) (20). MOXCON przerwano w związku z możliwością zwiększenia liczby zgonów w grupie leczonej dużą dawką moksonidyny, zaś RECOVER ze względu na małe prawdopodobieństwo znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia punktów końcowych (m.in. śmiertelności) w efekcie działania badanego leku. Trudno także nie wspomnieć o badaniu OVERTURE, w którym omapatrilat (inhibitor wazopeptydazy, który jednocześnie hamuje układ enzymu konwertującego i blokuje endopeptydazy, przez co m.in. zwiększa stężenie peptydów natriuretycznych), porównywalnie do enalaprilu zmniejszał ryzyko zgonu i hospitalizacji w grupie prawie 6000 chorych z NS (21). W oparciu o dostępne obecnie dane nie wydaje się, aby leki blokujące receptory endoteliny, oprócz korzyści hemodynamicznych w zdekompensowanej fazie NS, mogły przynieść dodatkowe korzyści (22).

Rozwiązaniem (trochę nieoczekiwanym i prawdopodobnie także częściowym) problemu przyszłości farmakoterapii NS mogą okazać się statyny. Retrospektywne analizy wieloośrodkowych badań klinicznych wydają się wskazywać, że szczególnie duże korzyści z leczenia statynami mogą odnieść pacjenci ze współistniejącą NS (23,24). Mechanizmy pozostają nieznanne, ale bez wątpienia nie chodzi tutaj głównie o hipolipemizujące działanie tej grupy leków. Należy pamiętać, że w NS zbyt niski poziom cholesterolu frakcji LDL stanowić może niekorzystny czynnik prognostyczny, a lipoproteiny mogą wywierać działanie ochronne, m.in. poprzez inaktywację endotoksyn krążących w osoczu chorych z NS (25). Endotoksyny są obecnie uznawane za jeden z ważniejszych czynników patogenetycznych indukujących przestrojenie immunologiczne u chorych z NS (25). Kluczowe znaczenie należy prawdopodobnie odnieść do tzw. pozalipidowych działań statyn, obejmujących m.in. właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne, poprawę funkcji śródbłonna, hamowanie proliferacji komórek immunokompetentnych. Na ostateczne potwierdzenie potencjalnych korzyści z zastoso-

wania statyn w leczeniu chorych z NS musimy jednak poczekać do momentu zakończenia badań prospektywnych.

Wyniki prac eksperymentalnych, klinicznych oraz badań lekowych jednoznacznie dowodzą postępu, jaki dokonuje się w leczeniu NS. Trudno jednak oprzeć się wrażeniu, że w niewielkim jedynie stopniu przekłada się on na konkretne efekty kliniczne w codziennej praktyce. I tak np. okazuje się, iż na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat śmiertelność w NS pozostaje praktycznie na nieznacznym poziomie (26). Pod koniec lat 90. roczna śmiertelność w typowej populacji chorych z NS wynosiła ok. 10–40%, w zależności od zaawansowania choroby (26). Autorzy kolejnej analizy populacji w badaniu Framingham wskazywali na niewielką poprawę rokowania chorych z NS na przestrzeni ostatniego półwiecza (27). Dokładna lektura pracy pokazuje jednak, że 5-letnia śmiertelność w NS pod koniec 20. wieku wynosi 45% u kobiet i 59% u mężczyzn (27). Te dane muszą brzmieć alarmująco, gdyż można je porównać jedynie z przeżyciem w zaawansowanych chorobach nowotworowych (2). Prosta odpowiedź na pytanie, co jest tego przyczyną, jest oczywiście niemożliwa. Chcielibyśmy jednak zwrócić uwagę, iż jednym z najważniejszych zadań, które stoi przed Towarzystwami Kardiologicznymi we wszystkich krajach Europy, jest konieczność implementacji wytycznych odnośnie postępowania z chorymi z NS do praktyki klinicznej. Innymi słowy chorzy z NS, z którym spotykamy się na co dzień, powinni być leczeni i kontrolowani w sposób maksymalnie zbliżony do stosowanego w dużych badaniach lekowych. Jak poważne jest to wyzwanie pokazują wyniki programu IMPROVEMENT-HF, w którym wzięło udział prawie 1400 lekarzy rodzinnych z 14 krajów europejskich. Okazało się, że pod koniec lat 90. w leczeniu NS stosowali oni: ACE-I u 40–70% chorych (z czego ok. 1/3 pacjentów otrzymywało zbyt małą dawkę leku), beta-blokery u 20–50% chorych, zaś łącznie obie te grupy leków jedynie w 10–20% przypadków (28). Tylko globalna zmiana tej sytuacji poprzez powszechne wprowadzenie rekomendacji do praktyki przyczynić się może do poprawy wyników leczenia NS, które jak widzimy wciąż są dalekie od zadowalających.

Prawidłowe rozpoznanie NS, w perspektywie szybkiego wdrożenia leczenia przedłużającego życie chorym, ma decydujące znaczenie. W praktyce jednak okazuje się, iż wśród chorych leczonych przez lekarzy pierwszego kontaktu z podejrzeniem NS istotna patologia układu sercowo-naczyniowego występuje w ok. połowie przypadków, zaś NS potwierdzana jest ostatecznie jedynie u ok. 40% mężczyzn i 20% kobiet (29). Dzieje się tak dlatego, iż brakuje definicji NS, która miałaby praktyczne zastosowanie, a ostatnie zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie są tutaj wcale pomocne (29). Podają one dwa określenia NS. Pierwsze, we właściwy sposób określa istotę NS, ale jest zupełnie nieprzydatne praktycznie: „NS jest stanem patofizjologicznym, w którym upośledzona funkcja serca jest odpowiedzialna za niedostateczny przepływ krwi na ob-

wód w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek” (29). Drugie natomiast nie tyle formułuje definicję zespołu klinicznego, jakim jest NS, ale raczej podaje kryteria, które powinny być spełnione dla jego rozpoznania: „NS rozpoznaje się, gdy występują objawy NS (w spoczynku lub podczas wysiłku) i gdy istnieją obiektywne dowody na dysfunkcję serca (w spoczynku). W wątpliwych przypadkach należy wziąć pod uwagę poprawę w odpowiedzi na typowe leczenie” (29). Takie podejście wydaje się zbyt ogólne, aby znaleźć praktyczne zastosowanie.

Problem właściwego rozpoznawania NS wymaga, jak sądzimy, krótkiego praktycznego komentarza. Otóż zawsze należy docenić znaczenie wnikliwego badania lekarskiego, obejmującego dokładnie zebrany wywiad oraz badanie fizykalne dla ustalenia wstępnego rozpoznania NS i ukierunkowania dalszej diagnostyki. Informacje, które można w ten sposób uzyskać, mają często olbrzymią przydatność praktyczną i są niezastąpione, nawet w dobie powszechnej dostępności wyszukanych metod diagnostycznych. Potwierdzenie rozpoznania NS nie powinno kończyć procesu diagnostycznego. W każdym przypadku należy dążyć do ustalenia etiologii NS oraz obecności czynników lub chorób współistniejących. Za optymalne należy uznać tzw. kompleksowe podejście do rozpoznania NS, które oznacza, iż postępowanie diagnostyczne często powinno wykraczać poza obszar układu krążenia. Jest to ważne zwłaszcza u osób w wieku podeszłym, kiedy współistniejące choroby płuc, nerek, naczyń mózgowych czy układu ruchu mogą mieć istotny wpływ na rozpoznanie i leczenie NS. Zakres badań diagnostycznych, niezbędnych dla rozpoznania NS, stanowi często przedmiot dyskusji. Truizmem byłoby przypominanie o konieczności wykonania EKG, zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej oraz przydatności coraz bardziej dostępnej echokardiografii. Wśród tzw. podstawowych badań laboratoryjnych, zalecanych u chorych z NS, chcielibyśmy zwrócić uwagę na ocenę morfologii krwi. Jak już wspomniano, niedokrwistość nieodłącznie towarzyszy NS, występując u ok. 10–20% chorych w zależności od zaawansowania choroby (12–14). Niedokrwistość nasila objawy NS i jest prawdopodobnie niezależnym czynnikiem złego rokowania (12–14). Duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem do rutynowej praktyki oznaczeń stężenia peptydów natriuretycznych we krwi, zwłaszcza tzw. peptydu natriuretycznego B (BNP; ang. B-type natriuretic peptide). W niedalekiej przyszłości będzie to prawdopodobnie istotny krok naprzód w zoptymalizowaniu procesu rozpoznawania NS. Oznaczanie poziomu BNP znajdzie zastosowanie zwłaszcza w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej – prawidłowe wartości praktycznie pozwolą wykluczyć NS jako przyczynę podawanych przez chorego objawów, zdecydowanie podwyższone będą z dużym prawdopodobieństwem uwiarygodniać rozpoznanie NS, a chorzy z wartościami pośrednimi kierowani będą na dalsze badania diagnostyczne. W okresie ostatnich miesięcy ukazały się dalsze prace potwierdzające przydat-

ność BNP, m.in. w różnicowaniu przyczyn duszności u chorych skierowanych w trybie ostrodyżurowym (badanie BNP – Breathing Not Properly) (30) oraz w przewidywaniu ryzyka nagłego zgonu w NS (31). Konieczność wykonywania badań inwazyjnych (w szczególności koronarografii) u chorych z NS jest przedmiotem dyskusji. W naszym ośrodku jesteśmy zwolennikami diagnostyki inwazyjnej u każdego nowo przyjętego pacjenta z NS. Wielokrotnie zdarzało się nam bowiem widzieć chorych, u których rozpoznanie NS (zwłaszcza ciężkiej) stanowiło swoiste przeciwwskazanie do koronarografii. Znaczną część takich pacjentów zakwalifikowaliśmy do zabiegu rewaskularyzacji (oczywiście po ocenie żywotności miokardium i stwierdzeniu odpowiednich warunków anatomicznych), z którego w naszej ocenie chorzy ci odlegle skorzystali. Rzadziej spotykamy chorych przez długi czas leczonych z rozpoznaniem pozawałowej NS, którzy okazują się mieć prawidłowe naczynia wieńcowe. Wynik koronarografii pozwala wówczas zweryfikować rozpoznanie etiologii NS.

W powyższym rozdziale pominiętych zostało wiele istotnych zagadnień związanych z NS. Chcieliśmy jednak przede wszystkim przedstawić najważniejsze, w naszej ocenie, praktyczne aspekty dotyczące rozpoznawania i leczenia NS. Chcieliśmy także, zwracając uwagę na wiele istniejących kontrowersji, pokazać, jak złożona i wciąż niedostatecznie poznana jest natura NS.

Piśmiennictwo:

1. Massie B.M., Shah N.B. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:221-226.
2. Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. i wsp. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
3. Mann D.L. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.
4. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-254
5. Flather M.D., Yusuf S., Kober L. i wsp. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.
6. Ponikowski P., Korewicki J., Banasiak W. i wsp. Miejsce blokerów receptorów beta adrenergicznych w leczeniu niewydolności serca. Stanowisko Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol* 2001;54:313-319.
7. Clark A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A.J.S. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-1102.
8. Anker S.D., Ponikowski P., Varnay S. i wsp.: Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349:1050-53.
9. Ponikowski P., Chua T.P., Francis D.F. i wsp. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:2324-30.
10. Piepoli M., Ponikowski P., Clark A.L. i wsp. A neural link to explain the „muscle hypothesis“ of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;137:1050-6.
11. Coats A.J.S., Clark A.L., Piepoli M. i wsp. Symptoms and quality of life in heart failure. *Br Heart J* 1994;72 (suppl):S36-39.
12. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. i wsp. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-1744.
13. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
14. Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J. i wsp. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003 (w druku)

15. Brunner-La Rocca H.P., Vaddadi G., Esler M.D. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1163-1173. 16. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. i wsp. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-87. 17. Cohn J.N., Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75. 18. Dickstein K., Kjekshus J. and the OPTIMAAL Steering Committee. Effects of losartan on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002;360:752-60. 19. Maggioni A.P., Anand I, Gottlieb S.O. i wsp. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414-21.
20. Massie B.M. Neurohormonal blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:79-82. 21. Packer M., Califf M.R., Konstam M.A. i wsp. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:920-6. 22. Coletta A., Thackray S., Nikitin N. i wsp. Clinical trials update: highlights of the specific sessions of the American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1&2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARDBALL. *Eur J Heart Fail* 2002;4:381-8. 23. Krum H., McMurray J.J. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1567-73.
24. Kjekshus J. Debate: statins should be used in patients with heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:268-70. 25. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3. 26. Khand A., Gemmel I., Clark A.L. i wsp. Is the prognosis in heart failure improving?. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2284-6. 27. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G. i wsp. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402. 28. Cleland J.G.F, Cohen-Solal A., Cosin Aguilar J. i wsp. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-9. 29. Remme W.J., Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
30. Maisel A.S., Krishnaswamy P, Nowak R.M. i wsp. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7. 31. Berger R., Huelsman M., Strecker K. i wsp. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.

Leczenie zaburzeń rytmu serca – co lekarz rodzinny wiedzieć powinien

Katarzyna Sadkowska, Jarosław Król, Mirosław Dłużniewski

II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

Katedra i Klinika Kardiologii

Zaburzenia rytmu serca występują w przebiegu różnych chorób układu sercowo-naczyniowego, a mogą towarzyszyć także chorobom w obrębie innych narządów i układów. Dlatego chory z zaburzeniami rytmu trafia do lekarzy różnych specjalności. Postęp w diagnostyce kardiologicznej i wiedza zebrana w toku badań klinicznych oraz coraz większa dostępność nowych, nefarmakologicznych metod leczenia zaburzeń rytmu, spowodowały zmianę wskazań do stosowania leków antyarytmicznych. Różnorodność zaburzeń rytmu serca wyklucza możliwość ich omówienia na łamach tego artykułu, stąd skupimy się na komorowych zaburzeniach rytmu oraz najczęściej stwierdzanej arytmii nadkomorowej – migotaniu przedsionków.

Komorowe zaburzenia rytmu serca

Komorowe zaburzenia rytmu serca (KZR) stanowią częsty problem w codziennej praktyce. Dzięki powszechnemu stosowaniu ambulatoryjnego monitorowania EKG metodą Holtera poznano dobrze ich istotę, a także ustalono, jakie zaburzenia rytmu wiążą się z rzeczywistym zagrożeniem życia pacjenta. Wnioski z obserwacji klinicznych ujęte przez Biggera w podziale KZR na 3 grupy wciąż stanowią najlepszą wskazówkę do leczenia. Podział ten obejmuje:

1. Łagodne KZR – występują u chorych bez organicznej choroby serca, nie obserwuje się form złożonych;
2. Potencjalnie złośliwe KZR – liczne pobudzenia dodatkowe komorowe, pary, salwy i epizody nieutralonego częstoskurczu komorowego, występujące u osób z różnego stopnia uszkodzeniem mięśnia sercowego;
3. Złośliwe KZR – utrwalony częstoskurcz komorowy czy migotanie komór u osób z poważnym uszkodzeniem serca, zwykle z wyraźnie obniżoną frakcją wyrzutową.

Łagodna arytmia komorowa

O łagodnej arytmii komorowej mówimy w przypadku prostych, pojedynczych pobudzeń komorowych u osób bez organicznej choroby serca. Aby zakwalifikować pacjenta do grupy z łagodną arytmia, należy przeprowadzić:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- EKG spoczynkowe,
- badanie echokardiograficzne,
- test wysiłkowy,
- EKG metodą Holtera.

Nie wolno pominąć innej, niż sercowo-naczyniowa, przyczyny zaburzeń rytmu. Najczęściej towarzyszą one chorobom tarczycy, niedokrwistości, zaburzeniom jonowym, chorobom zapalnym w obrębie jamy brzusznej. Gdy nie stwierdza się uszkodzenia mięśnia sercowego, leczenie ma na celu poprawę komfortu życia pacjenta. Pomimo dokuczliwości objawów nie istnieje zagrożenie życia i dlatego nie stosuje się leków o potencjalnym działaniu proarytmicznym. Leczenie farmakologiczne polega na uzupełnianiu jonów potasu i magnezu, podawaniu ziołowych preparatów uspokajających oraz, gdy wymaga tego stan pacjenta, leków beta-adrenolitycznych. Niezwykle istotne jest uświadomienie choremu niewinnego charakteru arytmii. Gdy tylko jest to możliwe, należy usunąć pozasercową przyczynę arytmii.

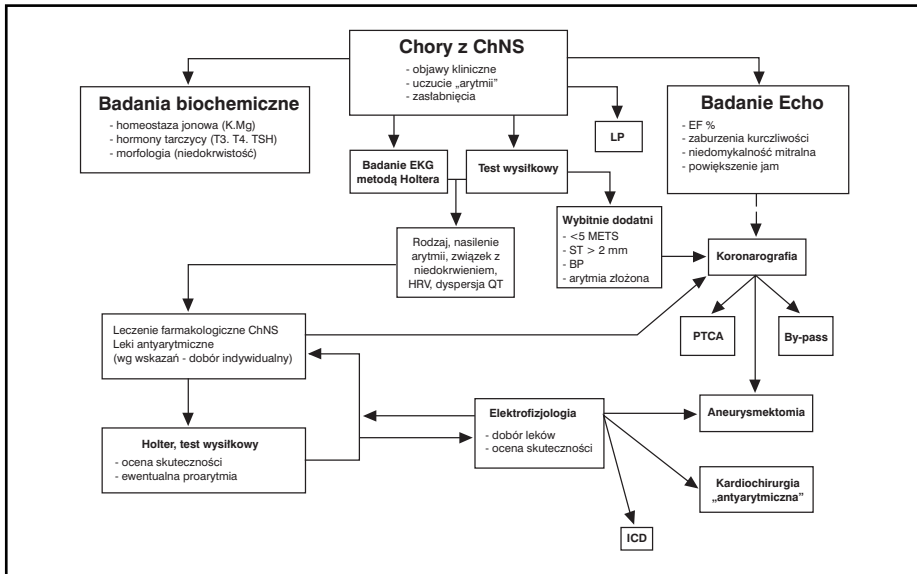
Arytmia komorowa potencjalnie złośliwa

O arytmii potencjalnie złośliwej mówimy w przypadku występowania częstych komorowych zaburzeń rytmu, zarówno pojedynczych jak i złożonych, do nieutralowanego częstoskurczu włącznie, u chorych z organiczną chorobą serca. Najczęściej mamy do czynienia z zaburzeniami rytmu serca na tle choroby niedokrwiennej serca ze względu na jej rozpowszechnienie w populacji.

Początkowe postępowanie obejmuje, tak jak w przypadku arytmii łagodnej, diagnostykę nieinwazyjną, która ma na celu ocenę stopnia uszkodzenia mięśnia sercowego, zagrożenia niedokrwieniem, nasilenia zaburzeń rytmu w całodobowym EKG metodą Holtera.

Grupa z arytmia potencjalnie złośliwą jest niejednorodna i obejmuje zarówno osoby ze stabilną chorobą wieńcową, jak i osoby po zawale serca, a także pacjentów z wadami zastawkowymi czy przerostem lewej komory w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Do tej grupy zalicza się osoby z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, zwykle z frakcją wyrzutową powyżej 35%. Nie ma dowodów na to, że leczenie zaburzeń rytmu w tej grupie chorych ratuje życie. W okresach zaostrzeń choroby podstawowej, której towarzyszą KZR, pojawia się ryzyko nagłego zgonu.

Ponieważ arytmia potencjalnie złośliwa najczęściej występuje w przebiegu choroby niedokrwiennej serca, wykonuje się badania oceniające związek zaburzeń rytmu z wysiłkiem i objawami niedokrwienia w EKG. Informacji tych dostarcza wynik testu wysiłkowego, a także zapis dobowy EKG. Stopień zaawansowania zmian



Ryc. 1 Algorytm postępowania u pacjenta z chorobą niedokrwinną serca (ChNS) i zaburzeniami rytmu.

w krążeniu wieńcowym ocenia koronarografia. Na podstawie koronarografii chorzy kwalifikowani są do zabiegów przywracających prawidłowe krążenie w tętnicach wieńcowych. Jest to przyczynowe leczenie zaburzeń rytmu. Innym rodzajem leczenia przyczynowego jest kardiochirurgiczne leczenie wad serca, a także ablacja ośrodków ektopowych odpowiedzialnych za powstawanie pobudzeń dodatkowych. Postępowanie farmakologiczne w przypadku choroby niedokrwiennej serca, w szczególności u osób po zawale, obejmuje podawanie leków beta-adrenolitycznych, które jak wiadomo skutecznie wpływają na rokowanie w tej grupie chorych. Gdy zaburzenia rytmu utrzymują się, można zastosować leki z klasy III, takie jak sotalol czy amiodaron. Przed leczeniem amiodaronem bardzo istotne jest skontrolowanie tarczycy, bo ten zawierający jod lek często zaburza jej czynność.

Złośliwe zaburzenia rytmu serca

Pacjenci ze złożonymi arytmiami komorowymi: nieutrwalonym i utrwalonym częstoskurczem komorowym, wielokształtnym częstoskurczem komorowym typu *torsade de pointes* – będącym często efektem proarytmicznego działania leków antyarytmicznych – czy w końcu pacjenci, którzy przeżyli epizod migotania komór, zaliczani są do grupy najwyższego ryzyka ze złośliwymi zaburzeniami rytmu. Zaburzenia rytmu towarzyszące chorobom układu sercowo-naczyniowego, w tym najcięższym kardiomiopatiom, uszkodzeniom po przebytych zawale serca

z niską frakcją wyrzutową i objawami niewydolności krążenia, stanowią zagrożenie życia. Coraz skuteczniejsze leczenie choroby niedokrwiennej serca i przewlekłych chorób prowadzących do uszkodzenia serca, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, spowodowało wzrost liczby chorych z objawami klinicznymi niewydolności serca, która w połączeniu z zaburzeniami rytmu poważnie obciąża rokowanie. Postępowanie w przypadku KZR u osób z niewydolnością serca stanowi jedno z największych wyzwań terapeutycznych. Większość leków antyarytmicznych ma działanie inotropowe ujemne, nasilające niewydolność serca. W leczeniu złośliwych zaburzeń rytmu, także tych połączonych z niewydolnością serca, zastosowanie znajdują leki klasy II i III wg Vaughan Williamsa.

Postępowanie przeciwarrytmiczne obejmuje:

1. Postępowanie „pozaarytmiczne”, polegające na optymalnym leczeniu przyczyn prowadzących do uszkodzenia serca i maksymalizacji leczenia niewydolności serca (leczenie farmakologiczne i chirurgiczne);
2. Stosowanie klasycznych leków przeciwarrytmicznych:
 - a) beta-blokerów, które pomimo dotychczasowych przeciwwskazań do stosowania w niewydolności serca są lekami o zasadniczym znaczeniu;
 - b) po całościowej ocenie klinicznej stosowanie leków z grupy III;
3. Działania inwazyjne – wszczepienie kardiowertera – defibrylatora (ICD) lub usunięcie ogniska arytmogennego.

W przypadku stwierdzenia obecności komorowych zaburzeń rytmu serca u osób z uszkodzonym sercem, zawsze należy rozpatrzyć potencjalnie odwracalne przyczyny występowania arytmii. I tak u pacjenta z pozawałowym uszkodzeniem mięśnia sercowego należy dokonać całościowej oceny, wykonując badania nieinwazyjne i rozważyć celowość koronarografii, podobnie jak w grupie chorych z potencjalnie złośliwymi zaburzeniami rytmu. Postępowanie to powinno iść w parze z leczeniem farmakologicznym, które wpływając na objawy niewydolności serca nie powoduje nasilenia zaburzeń rytmu, jak to bywa podczas stosowania leków działających inotropowo dodatnio, leków moczopędnych czy narpstnicy. Lekami takimi są z pewnością inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, a także beta-blokery.

ACE-inhibitory

Mechanizm działania ACE-inhibitorów obejmuje między innymi obniżenie aktywności wydzielania układu współczulnego i hamowanie aktywacji neurohormonalnej charakterystycznej dla niewydolności serca. Od dawna wiadomo, że stopień aktywności neurohormonalnej jest istotnym czynnikiem rokowniczym w niewydolności serca, odgrywając dużą rolę w powstawaniu groźnych arytmii komorowych. Dlatego też czasami mówi się o przeciwarrytmicznym działaniu ACE-inhibitorów wywieranym przypuszczalnie w tym mechanizmie.

W wieloośrodkowych badaniach wykazano zmniejszanie śmiertelności i częstości nagłych zgonów wśród osób z niewydolnością serca dzięki stosowaniu ACE-inhibitorów. Metaanaliza dotycząca 12 763 pacjentów z dysfunkcją lewej komory lub objawami jawnej niewydolności serca wykazała, że podawanie ACE-inhibitorów znamienne zmniejsza śmiertelność, jak również częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca i częstość kolejnych zawałów serca. W badaniu CONSENSUS wykazano znamienne zmniejszenie śmiertelności w grupie leczonej enalaprilem, bez wpływu na częstość występowania nagłych zgonów. W badaniu SAVE w grupie przyjmującej kaptopril wykazano istotne zmniejszenie ciężkości i częstości zaburzeń rytmu serca oraz liczby zgonów.

Beta-blokery

Leki beta-adrenolityczne, stanowiące klasę II według Vaughana Williama leków antyarytmicznych, są obecnie zalecane u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory, nawet z objawami jawnej niewydolności serca. Po zawałe serca pozostają standardem przy braku istotnych przeciwwskazań. W kilku dużych wieloośrodkowych badaniach wykazano, że beta-blokery, a wśród nich metoprolol, bisoprolol i karwedilol, zmniejszają śmiertelność ogólną, częstość nagłych zgonów sercowych oraz zgonów wynikających z pogorszenia czynności mięśnia sercowego. Warto tu przytoczyć badania CIBIS II z bisoprololem czy ostatnio opublikowane badanie CARMEN z karwedilem. W badaniach tych chorzy z niewydolnością serca otrzymywali inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-blokery. Stosowanie beta-blokerów w niewydolności serca ma także inne uzasadnienie niż działanie przeciwyrytmiczne, ale tego mechanizmu nie można pomijać. Według zaleceń ekspertów należy dążyć do podawania tych leków we wtórnej prewencji zawału, a u takich właśnie chorych często występują zaburzenia rytmu i objawy niewydolności serca.

Omówione wyżej leki stanowią obecnie podstawę leczenia niewydolności serca, wykazując także działanie antyarytmiczne. Pacjenci ze złośliwą arytmia komorową wymagają jednak stosowania leków grupy III (sotalol, amiodaron) lub, w przypadku najgroźniejszych arytmii, wszczepienia kardiowertera-defibrylatora.

Amiodaron

Amiodaron to lek o wielorakich mechanizmach działania – wykazuje wpływ na kanały potasowe i sodowe, kompetycyjnie blokuje receptory beta, jak również blokuje kanały wapniowe. Jest skuteczny w leczeniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu. Jednak zawsze należy pamiętać o licznych działaniach niepożądanych tego leku, jak niedoczynność lub nadczynność tarczycy, ciężkie bradyarytmie, rzadko wywołany częstoskurcz wielokształtny *torsade de pointes*, za-

palenie wątroby i niezwykle groźne zapalenie pęcherzyków płucnych. Gdy pamięta się o tych potencjalnie groźnych działaniach niepożądanych – amiodaron jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Wykazano to w badaniach Cogestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy, a także w badaniu CAMIAT. Przyjmuje się, że złożone lub liczne komorowe zaburzenia rytmu wykryte u chorego po ostrym zawale serca stanowią wskazanie do podawania amiodaronu, zwłaszcza gdy współistnieją objawy niewydolności serca. Oczywiście zawsze wcześniej należy wykluczyć lub potwierdzić potrzebę rewaskularyzacji, która może zabezpieczyć pacjenta przed arytmia. Leczenie amiodaronem jest szczególnie polecane, gdy obok komorowych zaburzeń występują napadowe tachyarytmie nadkomorowe.

Postępowanie inwazyjne

U chorych z opornymi na leczenie farmakologiczne częstoskurczami komorowymi należy rozważyć możliwość chirurgicznego lub elektrofizjologicznego usunięcia ogniska arytmogennego. Szczególnie dotyczy to nawrotnych jednokształtnych częstoskurczów komorowych, w przypadku których można wykonać mapowanie lewej komory. Zabiegi takie wykonuje się także u chorych z tętniakiem lewej komory i frakcją wyrzutową powyżej 25%. Kardiowerter-defibrylator – urządzenie to wykrywa groźne zaburzenia rytmu i szybko przerywa arytmie, wykonując automatycznie wewnątrzsercową kardiowersję. Postępowanie to skutecznie zapobiega nagłym zgonom. W badaniach AVID, MADIT i MADIT II, w których porównywano skuteczność leczenia farmakologicznego ze skutecznością implantowanego kardiowertera-defibrylatora, stwierdzono zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów poddanych wszczepieniu ICD. Po badaniach MADIT II ten sposób leczenia dopuszczono do powszechnej praktyki klinicznej w USA. Zgodnie ze standardami PTK wskazania do wszczepienia ICD stanowią incydenty nagłego zatrzymania krążenia w przebiegu VT lub VF, gdy przyczyna nie była przemijająca lub odwracalna:

- źle tolerowany hemodynamicznie VT (utrata przytomności, ostra niewydolność lewokomorowa, wstrząs kardiogeny), szczególnie u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory <35;
- utrwalony VT przebiegający bez znaczących zaburzeń hemodynamicznych, jeżeli jest oporny na zastosowane leczenie;
- nieutrwalony VT u chorych po zawale serca z dysfunkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory <35%), u których w czasie badania elektrofizjologicznego wywołuje się utrwalony VT lub VF (prewencja pierwotna).

Podsumowanie

Leczenie komorowych zaburzeń rytmu serca, poza łagodnymi arytmiami kiedy trudno jest przekonać chorego o braku konieczności leczenia, stanowi złożo-

ny problem terapeutyczny. Zawsze konieczna jest kompleksowa ocena wymagająca wykonania podstawowych testów nieinwazyjnych. W przypadku najczęściej występujących zaburzeń rytmu u chorych, z chorobą niedokrwioną serca w różnych jej stadiach klinicznych, zawsze konieczna jest ocena zagrożenia niedokrwieniem (i związku arytmii z niedokrwieniem) oraz ewentualnie kwalifikacja do koronarografii i potem rewaskularyzacji (czy to przezskórnej czy chirurgicznej). Leczenie obejmuje po pierwsze optymalne leczenie choroby podstawowej, które w dużej mierze opiera się na beta-blokerach, będących w swojej istocie lekami antyarytmicznymi, i ACE-inhibitorach, o których działaniu przeciwaritmicznych mówi się coraz więcej. W przypadku utrzymujących się komorowych zaburzeń rytmu serca przy optymalnym leczeniu lekiem z wyboru jest amiodaron – środek skuteczny w objawowej kontroli zaburzeń rytmu, ale bez zdecydowanego wpływu na przeżywalność. Stosowanie kardiowerterów-defibrylatorów staje się coraz powszechniejsze, ale wysoka cena urządzeń nie pozwala jeszcze na upowszechnienie tej metody leczenia.

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków należy do grupy najczęściej występujących zaburzeń rytmu – szacuje się, że odpowiada za około 30% hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca. Występuje głównie u chorych w podeszłym wieku, z zaawansowanymi zmianami miażdżycowymi w sercu, ale zdarza się także u młodych zdrowych ludzi.

Wprowadzona ostatnio przez amerykańskie i europejskie towarzystwa kardiologiczne nowa klasyfikacja nie odbiega w istocie od zaproponowanej przed laty przez Campbela, obejmującej migotania przedsionków:

- **napadowe** – trwające do 48 godzin, często arytmia ustępuje samoistnie,
- **przetrwale** – arytmia pojawia się spontanicznie, trwa powyżej 48 godzin, powrót rytmu zatokowego możliwy jest dzięki kardiowersji czy to farmakologicznej, czy elektrycznej,
- **utrwalone** – nie udaje się przywrócić rytmu zatokowego, lub nie udaje się długo utrzymać rytmu zatokowego, stąd w takich przypadkach leczenie polega na kontroli częstości rytmu komór.

Najważniejsze elementy oceny pacjenta to:

- ocena, czy arytmia prowadzi do niestabilności hemodynamicznej wyrażającej się – hipotonią, objawami wstrząsu, niewydolności wieńcowej,
- ocena czasu trwania arytmii (często nie udaje się odpowiedzieć na to pytanie i wtedy mówi się o migotaniu przedsionków o nieustalonym czasie trwania),
- ustalenie, czy arytmia jest stwierdzana po raz pierwszy czy kolejny (który), czy w ostatnim czasie epizody arytmii występują częściej,

- dotychczasowe leczenie,
- ocena ewentualnych czynników wywołujących,
- rozpoznanie chorób towarzyszących.

Jeśli napad migotania przedsionków prowadzi do niestabilności hemodynamicznej, należy jak najszybciej doprowadzić do powrotu rytmu zatokowego, zwykle za pomocą kardiowersji elektrycznej, lub zwolnić częstość rytmu komór w przypadku utrwalonego migotania przedsionków.

Czynniki leżące u podłoża arytmii najprościej można podzielić na:

- „tymczasowe” – np. zaburzenia jonowe powstające podczas infekcji żołądkowo-jelitowej, nadużycia alkoholu, nadczynność tarczycy. W takich przypadkach leczenie przyczynowe może doprowadzić do ustąpienia migotania przedsionków lub poprawić skuteczność leczenia antyarytmicznego;
- inne, jak np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, wady zastawkowe itd. Wymagają starannego leczenia, bo każde zaostrzenie tych chorób może powodować kolejne incydenty migotania przedsionków.

Jeśli mamy do czynienia z arytmia stwierdzaną po raz pierwszy, to należy przeprowadzić podstawowe badania mające na celu ustalenie ewentualnego podłoża arytmii:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe,
- EKG (pozwala potwierdzić obecność migotania przedsionków, cechy przerostu lewej komory, cechy zespołu preekscytacji, obecność bloków, przebyty zawał),
- badanie echokardiograficzne w celu stwierdzenia czy potwierdzenia obecności wady zastawkowej, oceny wielkości jam serca, funkcji skurczowej lewej komory, przerostu, cech nadciśnienia płucnego czy chorób osierdzia,
- RTG kl. piersiowej dla oceny mięszu i krążenia płucnego, a także sylwetki serca,
- podstawowe badania laboratoryjne – morfologia krwi obwodowej, jonogram, TSH,
- test wysiłkowy – u wybranych chorych, jako element diagnostyki choroby wieńcowej.

Napadowe migotania przedsionków

Jak przywrócić rytm zatokowy?

Gdy chory ma objawy niestabilności hemodynamicznej, należy wykonać kardiowersję elektryczną.

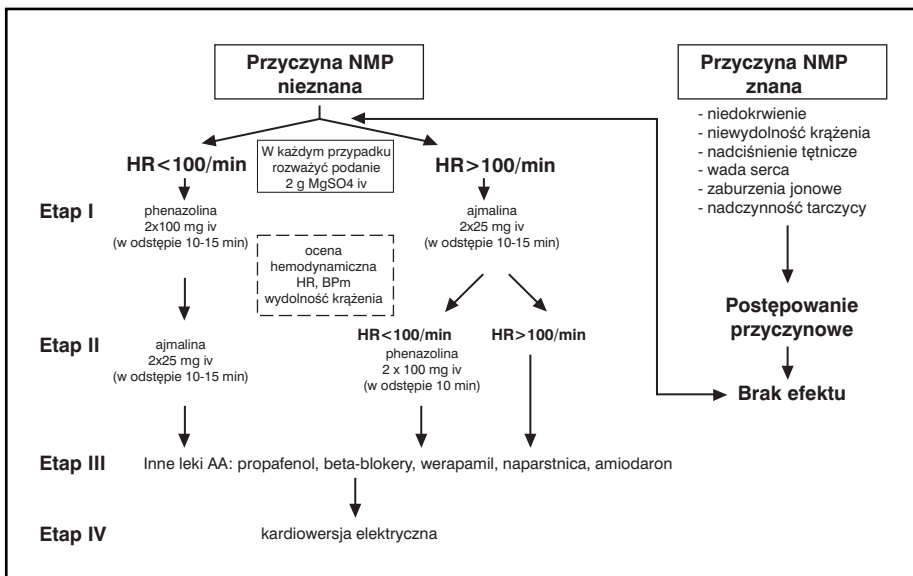
Gdy stwierdza się istnienie odwracalnych przyczyn, takich jak zaburzenia jonowe – w pierwszej kolejności należy je wyrównać, następnie można przywrócić rytm zatokowy farmakologicznie. Kardiowersja farmakologiczna polega na po-

daniu dożylnym lub doustnym leków antyarytmicznych, zwykle z klasy I lub III (stosuje się całą gamę leków, dobór zależy od stopnia uszkodzenia lewej komory oraz częstości rytmu komór i własnych doświadczeń ośrodka, np. ajmalina, propafenon, amiodaron i antazolina w naszym ośrodku, a dofetilid, flekainid, ibutilid i propafenon oraz amiodaron i chinidyna według zaleceń amerykańskich i europejskiego towarzystw). Gdy leczenie środkami farmakologicznymi jest bezowocne, można wykonać kardiwersję elektryczną bez uprzedniego przygotowania przeciwzakrzepowego, pod warunkiem, że napad migotania trwa poniżej 48 godzin. Pamiętać jednak należy, że czas upływający od początku epizodu migotania zwiększa zagrożenie powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi i podawanie „bolusu” z heparyny wg niektórych badaczy je zmniejsza. Kardiwersję zwykle przeprowadza się w warunkach szpitalnych, gdyż pacjent wymaga znieczulenia ogólnego i monitorowania zapisu EKG.

Istotą napadowego migotania przedsionków jest możliwy spontaniczny powrót rytmu zatokowego, bez związku ze stosowanym leczeniem.

Czy rozpocząć leczenie przeciwaritmiczne mające na celu profilaktykę kolejnych napadów?

Uważa się, że w przypadku stwierdzonego po raz pierwszy napadu migotania przedsionków nie należy rozpoczynać leczenia przeciwaritmicznego. Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego napadu jest trudne do ustalenia i nie uzasad-



Ryc. 2 Algorytm postępowania w napadowym migotaniu przedsionków (NMP).

nia stosowania potencjalnie niebezpiecznych preparatów. W przypadku kolejnych napadów migotania przedsionków rozważenia wymaga rozpoczęcie leczenia stabilizującego rytm. Dobór leku zależy od stopnia uszkodzenia lewej komory oraz chorób towarzyszących. Często pierwszym wyborem jest lub powinien być lek betaadrenolityczny. U pacjentów bez uszkodzenia lewej komory niektórzy stosują leki z grupy I wg Williama, najlepiej w połączeniu z beta-blokerem. U chorych z chorobą niedokrwienną serca lekami pierwszego rzutu powinny być leki betaadrenolityczne, a u chorych z niewydolnością serca – amiodaron lub digoksyna. Zawsze należy pamiętać o ryzyku proarytmii; niebezpieczeństwo szczególnie dotyczy leków z grupy pierwszej, ale nie wolne od tego efektu są także leki z grupy III.

Przetrwale migotanie przedsionków

Czy podejmować próbę przywrócenia rytmu zatokowego?

Ocena całości obrazu klinicznego wraz z wynikami badań obrazowych pozwala odpowiedzieć na to pytanie. Czynniki zmniejszające szansę na powrót lub utrzymanie rytmu zatokowego to:

- wiek pacjenta,
- czas trwania arytmii,
- wielkość lewego przedsionka,
- stopień dysfunkcji lewej komory,
- obecność wady zastawkowej,
- zaawansowanie niewydolności serca.

Decyzja o próbie przywrócenia rytmu zatokowego zawsze jest bardzo indywidualna i zależy od sytuacji klinicznej i konkretnego pacjenta. Czasem przed próbą kardiowersji elektrycznej stosuje się leczenia przeciwararytmiczne, by zwiększyć szansę na powrót rytmu zatokowego.

Przygotowanie przeciwzakrzepowe

Obowiązuje w przypadku arytmii trwającej powyżej 48 godzin. Konieczne jest 4-tygodniowe przygotowanie przeciwzakrzepowe doustnymi antykoagulantami – należy w tym okresie utrzymywać wskaźnik protrombinowy w zakresie 35–45%. Po kardiowersji konieczne jest utrzymanie leczenia przeciwzakrzepowego przez kolejne 4 tygodnie. Gdy migotanie przedsionków trwa kilka dni, a w badaniu echo przezprzetykowym nie wykryto skrzeplin w przedsionkach, możliwe jest skrócenie przygotowania do kardiowersji preparatami heparyny drobnocząsteczkowej. Utrzymanie tego leczenia konieczne jest przez kolejne 4 tygodnie, aby zapobiec powikłaniom zatorowym.

Czy i jakie leczenie przeciwarrytmiczne stosować po powrocie rytmu zatokowego?

Leczenie utrzymujące rytm zatokowy ma na celu usunięcie dolegliwości towarzyszących kolejnym napadom, zapobiega też wystąpieniu kardiomiopatii tachyarytmicznej, jaka może wystąpić u pacjenta z wielokrotnie powtarzającymi się napadami. Leczenie to można stosować u chorych dobrze tolerujących leki antyarytmiczne. Do utrzymania rytmu zatokowego stosowane są leki z klasy I i III oraz beta-blokery. Gdy pacjent ma utrwalone migotanie przedsionków leczenie ma na celu kontrolę częstości komór, najlepiej przy pomocy beta-blokera lub blokerów kanałów wapniowych (diltiazem, werapamil), niekiedy łącznie z coraz rzadziej stosowaną naparstnicą.

Piśmiennictwo:

1. Task Force Report, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Remme W.J. and Swedberg K.; European Heart Journal (2001) 22, 1527-1560. 2. M. Gabriel Khan i wsp. Choroby serca, diagnostyka i terapia. 3. Standardy PTK, Niewydolność serca. 4. The Search for Novel Antiarrhythmic Strategies, Members of Sicilian Gambit, Jpn Circ J 1998; 62:633-648

5. Echt D.S. i wsp.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med 1991; 324:781-788, Mar 21, 1991. 6. Flather i wsp. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, Lancet 2000 May 6;355(9215):1575-81. 7. The CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N.Eng. J. Med. 1987; 316: 1429-1435. 8. The SAVE Investigators, MA Pfeffer i wsp. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. 9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.Lancet 1999 Jan 2;353(9146):9-13

10. Trusz-Gluza M. i wsp, Standardy PTK, Komorowe zaburzenia rytmu. 11. Piori S.G. i wsp. Task Force on Sudden cardiac Death of the European Society of Cardiology, European Heart Journal (2001), 22, 1374-1450. 12. Singh i wsp. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia, N.Engl.J. Med. 1995, 333, 77-82. 13. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet. 1997 Mar 8; 349(9053):675-82. 14. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation.Eur Heart J, 2001;22:1852-1923.

Profilaktyczny wpływ diety śródziemnomorskiej na choroby układu krążenia

Wiktor B. Szostak, Barbara Cybulska

Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

Zakład Profilaktyki Chorób Cywilizacyjnych

Doniosła rola sposobu żywienia w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych została doceniona w świetle dowodów na zmniejszanie się stężenia cholesterolu w surowicy po zastąpieniu w diecie tłuszczów zwierzęcych olejami roślinnymi lub węglowodanami, oraz w wyniku doniesień o rzadkim występowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w latach II wojny światowej w krajach odczuwających niedostatek żywności. W konsekwencji w 1957 r. American Heart Association wysunęło sugestię, że odpowiednie zmiany w spożyciu tłuszczu mogą zmniejszyć występowanie choroby niedokrwiennej serca (ChNS) w populacji. Sugestia ta znalazła wsparcie w pracach wykazujących dodatnią korelację między spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych i stężeniem cholesterolu w surowicy.

Fundamentalne znaczenie dla rozwoju poglądów o roli żywienia w profilaktyce miażdżycy miało Seven Countries Study, które objęło 16 populacji z Japonii, Grecji, Jugosławii, Włoch, Holandii, Finlandii i USA. Ta praca, opublikowana w 1970 r., wykazała dodatnią korelację między spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych i zgonami na chorobę niedokrwinną serca, co tłumaczono zależnością stężenia cholesterolu w surowicy od spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych. Brak natomiast było korelacji między spożyciem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych i umieralnością.

W latach dziewięćdziesiątych dokonano ponownych analiz wyników Seven Countries Study, które tym razem objęły 25-letni okres obserwacji umieralności na chorobę niedokrwinną serca w badanych populacjach. Poza potwierdzeniem poprzednich zależności stężeń cholesterolu w surowicy i umieralności od spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, wykazano dodatkowo ujemną korelację między spożyciem flawonoidów i umieralnością na chorobę niedokrwinną serca. Wskazano tym samym na znaczenie dużego spożycia roślinnych produktów spożywczych w profilaktyce miażdżycy. Obserwacja ta pozostawała w zgodności z wynikami prac doświadczalnych dowodzących antyoksydacyjnych właściwości flawonoidów. Jak wiadomo, lipoproteiny LDL stają się miażdżycorodne po oksydacyjnej modyfikacji. Duże spożycie naturalnych antyoksydantów hamuje ten proces. Wywiera także ochronny wpływ na śródbłonek naczyniowy.

Przy ponownej analizie wyników Seven Countries Study zwrócono także uwagę, że umieralność na ChNS jest mniejsza, przy takich samych średnich stężeniach cholesterolu w surowicy i takim samym średnim ciśnieniu krwi, w popula-

cyjach żyjących na wybrzeżu Morza Śródziemnego, niż w głębi lądu. Wniosek o prozdrowotnym znaczeniu spożycia ryb i owoców morza nasuwał się sam przez się.

W oparciu o materiał zebrany w ramach Seven Countries Study obliczono także współczynniki korelacji liniowej między spożyciem wybranych produktów spożywczych a umieralnością na ChNS (tab. 1). Wysokie i statystycznie znamienne wartości dodatnie współczynników korelacji uzyskano dla spożycia masła, ciast (pastries), mięsa, mleka i cukru. Natomiast ujemne i statystycznie znamienne wartości współczynników uzyskano dla spożycia nasion roślin strączkowych, olejów roślinnych i alkoholu. Brak znamienności statystycznej przy niższych wartościach współczynników korelacji między spożyciem niektórych produktów a umieralnością nie przesądza o braku wpływu tych produktów na rozwój miażdżycy, bowiem spożycie różnych produktów jest także między sobą skorelowane, co utrudnia

Produkty spożywcze	Wsp. korelacji	Znamienność statystyczna
Masło	0,887	+
Ciasta**/	0,752	+
Mięso	0,645	+
Mleko	0,600	+
Cukier	0,600	+
Margaryna + słonina*/	0,507	-
Ziemniaki	0,464	-
Sery	0,407	-
Owoce	0,118	-
Jaja	0,001	-
Chleb	-0,001	-
Warzywa	-0,228	-
Ryby	-0,279	-
Produkty zbożowe (poza chlebem)	-0,305	-
Oleje roślinne	-0,571	+
Alkohol	-0,609	+
Nasiona strączkowe	-0,822	+
Grupy produktów:		
prod. pochodzenia roślinnego	-0,519	+
prod. pochodzenia zwierzęcego	0,798	+
słodycze**/	0,821	+

Tab. 1 Seven Countries Study. Współczynniki korelacji liniowej między spożyciem wybranych produktów a umieralnością na ChNS w ciągu 25 lat obserwacji (modyfikacja z 1. poz. piśm.).

* – w czasie zbierania informacji o żywieniu margaryny dostępne na rynku zawierały duże ilości izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, a także nasyconych kwasów tłuszczowych; ** – ciasta i inne wyroby cukiernicze zazwyczaj zawierają dużo tłuszczu.

bardziej precyzyjne wnioskowanie. Znamienne jest jednak, że łączne spożycie produktów pochodzenia roślinnego pozostawało w statystycznie istotnej korelacji ujemnej z umieralnością na ChNS, natomiast spożycie produktów pochodzenia zwierzęcego pozostawało w korelacji dodatniej. Autorzy omawianej pracy kończą swą publikację następującym stwierdzeniem: „W podsumowaniu analiza wyników Seven Countries Study dowodzi, że dieta o małej ilości produktów pochodzenia zwierzęcego i mleczarskich a bogata w produkty roślinne, może chronić populację przed chorobą niedokrwienną serca”.

Cenną weryfikacją wniosków wynikających z Seven Countries Study były badania Indian Study, Diet and Reinfarction Trial (DART), Lyon Diet Heart Study i GISSI-Prevention Trial. Jak wynika z tabeli 2, ryzyko choroby niedokrwiennej serca uległo znacznemu zmniejszeniu po wdrożeniu diet ubogotłuszczowych, wzbogacanych w ryby lub olej rybny (GISSI), warzywa, owoce, nasiona strączkowe, orzechy, a w Lyon Diet Heart Study także w olej roślinny z dodatkiem kwasu alfa-linolenowego. Szczególnie dobre efekty uzyskano w tym ostatnim badaniu, w którym po 27 miesiącach stosowania diety ryzyko zgonu zmniejszyło się o około 70%. Ten znakomity wynik spowodował konieczność przerwania doświadczenia przed upływem terminu, który na wstępie określono na 5 lat. Powodem przerwania były względy etyczne, niemożliwe było bowiem prowadzenie grupy kontrolnej na diecie która, jak się okazało, była uderzająco mniej skuteczna. Jednakże ocena wyników odległych, to jest po 46 miesiącach od rozpoczęcia badania, wykazała utrzymywanie się korzystnego efektu diety w grupie interwencyjnej w porównaniu z kontrolną (3).

Duża skuteczność profilaktyczna diety śródziemnomorskiej tłumaczona jest małym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, niskim stosunkiem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 do n-3, dużym spożyciem naturalnych antyoksydantów, tj. flawonoidów, tokoferoli, kwasu askorbinowego, karotenoidów, a także kwasu foliowego.

Zestawienie promiażdżycowych i antymiażdżycowych składników żywności podano w tabeli 3. Ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych po-

Nazwa badania	Rodzaj diety	Czasokres stosowania diety	Redukcja zgonów (%)	
			sercowych	ogółem
DART	małotłuszczowa + ryby	2 lata	33	29
Indian Study Lyon Diet	wegetariańska	1 rok	42	45
Lyon Heart Study	śródziemnomorska wzbogacona w kwas alfalinolenowy	27 miesięcy	76	70
GISSI	suplementacja diety PUFA n-3 (1g/dzień)	3,5 roku	35	20

Tab. 2 Wpływ zastosowania diet na zgony sercowe i zgony ogółem w profilaktyce wtórnej IHD (2).

woduje zmniejszenie stężenia LDL, a duże spożycie naturalnych antyoksydantów (witamina E, C, karotenoidy, flawonoidy) chroni te cząsteczki przed szkodliwym działaniem wolnych rodników tlenowych. Naturalne antyoksydanty wywierają także ochronny wpływ na śródbłonek tętnic. Kwas foliowy wspólnie z witaminą B₁₂ i B₆ warunkuje prawidłowość przemian metioniny, ułatwiając remetylację oraz przemianę jej metabolitu, tj. homocysteiny do cysteiny. Niedobór tych witamin może być przyczyną hiperhomocysteinemii, co prowadzi do uszkodzenia śródbłonna tętnic.

Fitosterole hamują wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego. Są ostatnio, podobnie jak stanole, dodawane do margaryn, co zwiększa ich hipolipemiczny efekt (4).

Fitoestrogeny występują głównie w soi. Mają słabe działanie estrogenowe, jednakże regularnie spożywane w diecie mogą wywierać ochronny wpływ na tętnice (5).

kwasy tłuszczowe n-6			kwasy tłuszczowe n-3	
linolowy	18:2		alfa-linolenowy	18:3
↓		Δ6-desaturaza	↓	
gamma-linolenowy	18:3		oktadecatetraenowy	18:4
↓		elongaza	↓	
dihomogamma linolenowy	20:3		eikozatetraenowy	20:4
↓		Δ5-desaturaza	↓	
arachidonowy	20:4		eikozapentaenowy	20:5
↓		elongaza	↓	
adrenowy	22:4		dokozapentaenowy	22:5
↓		Δ4-desaturaza	↓	
dokozapentaenowy	22:5		dokozahexaenowy	22:6

Ryc. 1 Przemiany wielonienasyconych kwasów tłuszczowych

Promiażdżycowe	Przeciwmiażdżycowe	
Nasycone kwasy tłuszczowe	Wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3	Kwas foliowy
Izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych	Jednonienasycone kwasy tłuszczowe (forma cis)	Witamina B ₁₂
Cholesterol	Witamina E	Fitosterole
Metionina*/	Witamina C	Fitoestrogeny
Żelazo	Flawonoidy	Karotenoidy

Tab. 3 Promiażdżycowe i przeciwmiażdżycowe składniki żywności.

*/ Metionina może być zaliczona do promiażdżycowych składników żywności warunkowo. Duże spożycie metioniny zwiększa stężenie homocysteiny do poziomów szkodliwych u ludzi ze skłonnością do hiperhomocysteinemii

Potrzebę odpowiednich proporcji w spożyciu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 i n-3 łatwiej można zrozumieć w oparciu o kaskadę przemian tych kwasów przedstawioną na rycinie 1. Macierzystym kwasem tłuszczowym dla rodziny n-6 jest kwas linolowy, a dla rodziny n-3 alfa-linolenowy. Obydwa występują tylko w świecie roślinnym. Prawidłowe funkcjonowanie organizmów zwierzęcych uzależnione jest od podaży tych kwasów, bowiem kwas arachidonowy i eikozapentaenowy są substratem dla syntezy eikozanoidów. Przemiany kwasów tłuszczowych n-6 i n-3 uwarunkowane są aktywnością tych samych enzymów, stąd przewaga podaży kwasu linolowego lub alfa-linolenowego powoduje zwiększoną syntezę kwasu arachidonowego lub eikozapentaenowego.

Znaczenie profilaktyczne niskiego stosunku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 do n-3 tłumaczona jest różnicą w intensywności działania eikozanoidów powstających w organizmie człowieka z tych kwasów. Zarówno kwas arachidonowy (rodzina n-6), jak i eikozapentaenowy (rodzina n-3) są substratem do syntezy tromboksanów (TXA), prostacyklin (PGI) i leukotrienów (LTB). Kwas arachidonowy ulega przemianom do wysoce aktywnych TXA₂, PGI₂, LTB₄. Natomiast kwas eikozapentaenowy jest źródłem łagodnie działających TXA₃ i LTB₅, oraz silnie działającej PGI₃. W konsekwencji małego spożycia kwasów n-6, a dużego n-3 przeważa przeciwmiażdżycowe działanie prostacykliny nad promiażdżycowym działaniem tromboksanu i leukotrienów.

Potrzeba zwiększenia spożycia kwasów n-3 w krajach północnych jest ostatnio coraz częściej podnoszona. Tabela 4 stanowi zestawienie rekomendacji opracowanych przez różne grupy ekspertów. Warto podkreślić, że stosunek spożycia kwasów n-6/n-3 w Grecji jest mniejszy niż 2, natomiast w krajach Europy północnej większy niż 10. W raporcie EURODIET, przygotowanym przez grupę ekspertów Unii Europejskiej zaproponowano, ażeby wskaźnik ten mieścił się w granicach 4–8 (7). W Lyon Diet Heart Study wynosił on 4,4. Obniżeniu tego stosunku sprzyja zwiększone spożycie tłustych ryb morskich, będących bogatym źródłem EPA, oraz warzyw, orzechów, soi i nasion lnu, występuje w nich bowiem kwas alfa-linolenowy. Kwas alfa-linolenowy występuje także w oleju rzepakowym i sojowym. Jest go natomiast mało w oleju słonecznikowym, kukurydzianym, krokoszowym, oliwkowym i arachidowym.

Kwasy tłuszczowe	USA aktualne spożycie	Rekomendacje		
		USA	GB	EURODIET
ALA	1,4	2,2	2,4	2,0
EPA + DHA	0,1-0,2	0,65	1,2	0,2

Tab. 4 Spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3. Różne rekomendacje w porównaniu z aktualnym spożyciem w USA (6, 7). Spożycie podano w g/dz. ALA-kwas alfa-linolenowy; EPA – kwas eikozapentaenowy; DHA – kwas dokozaheksaenowy.

Właściwości przeciwmiażdżycowe oleju z oliwek wynikają z małej zawartości nasyconych kwasów tłuszczowych i dużej naturalnych antyoksydantów, głównie tyrozolu i hydroksytyrozolu (8, 9).

Gromadzące się dowody na korzystne działanie kwasów n-3 i celowość obniżenia w spożyciu stosunku kwasów n-6/n-3 spowodowały zapowiedź American Heart Association uściślenia wskazań dietetycznych w profilaktyce i leczeniu miażdżycy ustalonych przed laty. Uściślenia te jednak będą prawdopodobnie wymagały powtórzenia badań przeprowadzonych w ramach Lyon Diet Heart Study (10–12).

Jak już wspomniano, ważną cechą diety śródziemnomorskiej jest mała podaż nasyconych kwasów tłuszczowych. Hipolipemiczny efekt ograniczania spożycia tych kwasów znany był już przed opublikowaniem wyników Seven Countries Study. Stąd ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych przy znacznym zmniejszeniu spożycia tłuszczu ogółem było od lat lansowane jako metoda profilaktyki miażdżycy. Zwracano jednak uwagę, że efektem diety ubogotłuszczowej jest nie tylko obniżenie w surowicy stężenia cholesterolu LDL, lecz także cholesterolu HDL. Co prawda obniżenie poziomu cholesterolu LDL po diecie ubogotłuszczowej jest większe niż obniżenie cholesterolu HDL, jednakże to ostatnie zjawisko uważane jest za niepożądane. Stąd podnoszona jest celowość większego, niż przyjmowano dawniej, spożycia tłuszczu ogółem poprzez większą podaż jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. W niektórych krajach górna granica zalecanego spożycia tłuszczu podniesiona została z 30 do 35 procent ogólnego spożycia energii. Tendencja ta jest zgodna ze sposobem żywienia w krajach śródziemnomorskich (tabl. 5). Jednakże wspomniany już raport EURODIET utrzymuje wskazanie ograniczenia spożycia tłuszczu do wartości nie przekraczających 30% energii.

Nie ulega wątpliwości, że dieta śródziemnomorska jest wysoce skuteczną metodą profilaktyki miażdżycy, nadającą się do upowszechniania w całej populacji. W licznych krajach zachodnich w ostatnich dziesięcioleciach obniżyło się spożycie tłuszczów zwierzęcych, a zwiększyła się konsumpcja warzyw i owoców, co

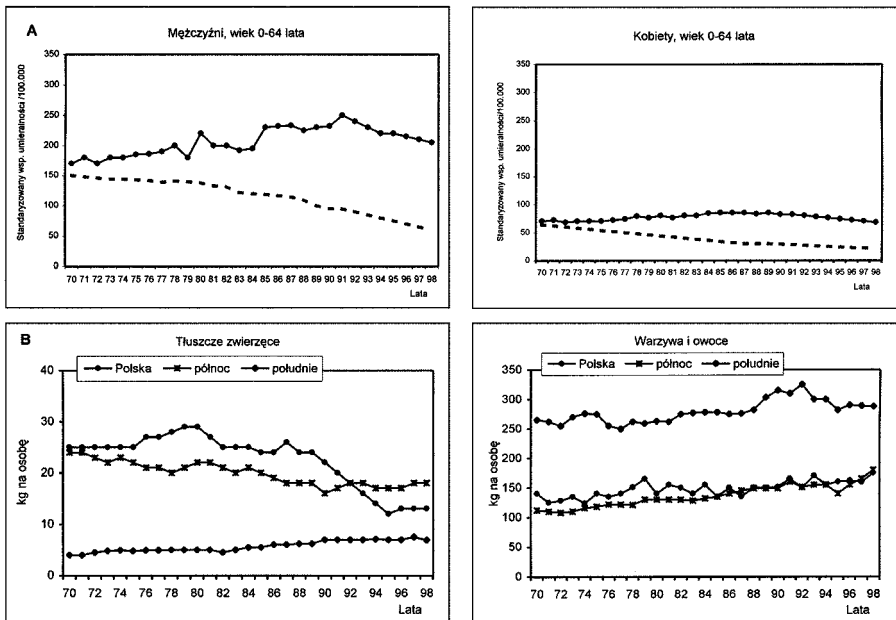
Składniki odżywcze	Ilości
Tłuszcz całkowity	27-35% energii
Nasycone kwasy tłuszczowe	7-10% energii
Kwasy tłuszczowe n-6	4-6% energii
Kwas oleinowy	12-16% energii
Kwasy tłuszczowe n-3	0,8-1,2% energii
Alkohol	4-10% energii
Witamina C	80-200 mg/dz
Foliany	300-800 mcg/dz

Tabl. 5. Niektóre składniki diety śródziemnomorskiej (mod. z 13. poz. piśm.).

przybliża sposób żywienia w tych krajach do zasad diety śródziemnomorskiej. Szczególnie pouczającego przykładu dostarczyła Polska. Umieralność na choroby sercowo-naczyniowe w naszym kraju szybko obniża się począwszy od 1992 r., co pozostaje w dużej zbieżności ze zmianami w sposobie żywienia. Jak podano na ryc. 2 za Światową Organizacją Zdrowia, spożycie tłuszczu zwierzęcego w Polsce w latach dziewięćdziesiątych wybitnie się obniżyło, poniżej poziomu spożycia w krajach północnych, a warzyw i owoców zwiększyło. Zwiększenie spożycia owoców jest równoznaczne z większą podażą witamin i flawonoidów. Te zmiany w żywieniu dobrze tłumaczą zmniejszenie umieralności na choroby układu krążenia w Polsce.

Podane w tabeli 6 zasady wyboru produktów spożywczych są zgodne z zasadami diety śródziemnomorskiej, natomiast ryc. 3 obrazuje w przybliżeniu pożądane proporcje grup produktów spożywczych.

Kończąc ten rozdział pragniemy wyrazić nasze przekonanie, że dieta śródziemnomorska jest skuteczną metodą profilaktyki pierwotnej i wtórnej chorób powstających na podłożu miażdżycy. Profilaktyka u ludzi o dużym ryzyku tych chorób powinna polegać na konsekwentnym przestrzeganiu diety i przyjmowaniu leków hipolipemicznych (15), a w razie potrzeby także innych, zgodnie ze



Ryc. 2

A. Umieralność na choroby sercowo-naczyniowe w Polsce (linia ciągła) i w Unii Europejskiej (linia przerywana) B. Spożycie tłuszczów zwierzęcych oraz warzyw i owoców w Polsce oraz europejskich krajach południowych (Grecja, Włochy, Portugalia i Hiszpania) i północnych (Dania, Finlandia, Islandia i Szwecja).

wskazaniami podanymi w rekomendacjach Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (16). Praktyczne wskazówki dotyczące realizacji diety zostały opisane w wydanej ostatnio książce (17).

Żywnienie w profilaktyce zawału serca

*Zalecenia
Narodowego
Programu
Profilaktyki
Cholesterolowej*



*Codziennie jedz co najmniej pięć porcji produktów zbożowych.
Zawarta w nich skrobia dostarcza energii mięśniom, a błonnik reguluje pracę jelit.
Cztery porcje warzyw i trzy owoców zaopatrzą Twój organizm w wystarczającą
ilość witamin i składników mineralnych, a także błonnika.
Dwie szklanki mleka dziennie, z których jedną można zastąpić serem
zapewniają odpowiednią ilość wapnia, a także dużo białka.
Pozostałą ilość potrzebnego białka dostarczy jedna porcja ryby, drobiu, grochu, fasoli lub mięsa.
Unikaj alkoholu. Ograniczaj słodycze, podroby, jaja i tłuszcze zwierzęce.
Zalecane są oleje roślinne i miękkie margaryny.*

Ryc. 3

	Produkty zalecane	Produkty do spożywania w umiarkowanych ilościach	Produkty przeciwwskazane
1	2	3	4
Produkty zbożowe	Pieczywo z pełnego ziarna. Maca. Owsianka. Ryż. Makaron. Płatki kukurydziane. Musli. Kasze gruboziarniste.		Rogaliki francuskie (croissant)
Nabiał	Mleko odtłuszczone. Sery chude np. chudy twaróg. Jogurt odtłuszczony. Białko jajek. Substytuty jaj.	Mleko półtłuste. Sery: Brie, Camembert, Edamski, Gouda. Jogurt niskotłuszczowy. Dwa całe jaja na tydzień.	Pełne mleko. Śmietana. Mleko skondensowane. Zabielać do kawy. Sery pełnotłuste. Jogurt pełnotłusty.
Zupy	Zupy warzywne. Chude wywary mięsne.		Zupy zaprawiane śmietaną i innymi tłuszczami.
Ryby	Ryby (z rusztu, gotowane, wędzone). Unikać skóry.	Ryby smażone na właściwym oleju.	Ikra. Ryby smażone na nieznanym oleju lub tłuszczu.
Skorupiaki	Ostrygi.	Małże. Homary.	Krewetki, kalmary.
Mięso	Indyki, kurczaki. Cielęcina. Króliki. Dzikizyna. (usunąć skórę z drobiu).	Bardzo chuda wołowina. Jagnięta. Szyńka. Bekon. Kielbasa z indyka lub kurczaka. Wątroba 2 razy w miesiącu.	Mięso z widocznym tłuszczem. Kaczki. Gęsi. Kielbasy. Salami. Pasztesy mięsne i inne.
Tłuszcze		Oleje zawierające kwasy jednonienasycone np. rzepakowy i oliwa z oliwek. Oleje zawierające kwasy wielonienasycone np. słonecznikowy, kukurydziany, krokoszowy, sojowy. Margaryny miękkie (nieuwodornione) z tych olejów. Margaryny o zmniejszonej zawartości tłuszczu	Masło. Smalec. Słonina. Łój. Tłuszcz spod pieczeni. Margaryny twarde. Olej palmowy i kokosowy. Tłuszcze uwodornione.
Desery	Sorbety. Galaretki. Bezy. Budynie na mleku chudym. Sałatki owocowe.		Lody. Kremy. Budynie na pełnym mleku. Sosy na śmietanie lub maśle.

Ciąg dalszy na następnej stronie

1	2	3	4
Owoce i warzywa	Warzywa świeże i mrożone, zwłaszcza strączkowe: fasola, groch, soczewica. Kukurydza. Ziemniaki. Owoce świeże i suszone. Owoce konserwowe (niesłodzone). Soki owocowe i warzywne	Ziemniaki lub frytki smażone na dozwolonym oleju.	Ziemniaki pieczone, frytki, warzywa lub ryż smażone na niewłaściwym tłuszczu. Warzywa solone i konserwowane. Chipsy.
Wypieki		Ciasta i ciasteczka przygotowane na tłuszczach nienasyconych.	Torty. Przemysłowe wyroby cukiernicze (np. ciastka, paszteciki, babeczki).
Wyroby cukiernicze		Marcepany. Chałwa. Nugat.	Czekolada. Toffi. Karmelki. Batony czekoladowe.
Orzechy	Włoskie. Migdały. Kasztany.	Laskowe, ziemne, pistacjowe i brazylijskie..	Orzechy kokosowe. Orzechy solone.
Napoje	Kawa filtrowana lub instant. Herbata. Woda. Napoje bezkaloryczne, bezalkoholowe.	Alkohol. Niskotłuszczowe napoje czekoladowe.	Czekolada. Kawa ze śmietanką. Gotowana kawa. Kawa po turecku.
Sosy Przyprawy	Pieprz. Musztarda. Zioła. Przyprawy korzenne.	Sosy sałatkowe niskotłuszczowe (np. na bazie chudego jogurtu).	Majonezy. Sól dodana. Sosy i kremy sałatkowe. Sosy do mięsa i ryb zawierające tłuszcz.

Tab.6 Wybór produktów spożywczych w diecie obniżającej stężenie cholesterolu

Piśmiennictwo:

1. Menotti A., Kromhout D., Blackburn H. i wsp.: Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: Cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. *Eur. J. Epidemiol.* 1999,15,507-515.
 2. Szostak W.B., Cybulska B.: O diecie śródziemnomorskiej w profilaktyce i leczeniu miażdżycy. *Kard. Pol.* 2002, 56,673-676.
 3. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. i wsp.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999,99,779-785.
 4. Kozłowska-Wojciechowska M.: Sterole i stanole roślinne – nową szansą w profilaktyce miażdżycy. *Czynniki Ryzyka* 2002, nr 1/02, 5-12

5. van der Schouw Y.T., deKleijn M.J.J., Peeters P.H.M. i wsp.: Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2000,10,154-167.
 6. Harper Ch.R., Jacobson T.A.: The fats of life. The role of omega-3 fatty acids in the prevention of coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2001,161,2185-2192.
 7. EURODIET. Core Report. Internet <http://eurodiet.med.uoc.gr>.
 8. Boskou D.: Olive oil. W *Mediterranean Diets*. pod red. Simopoulos A.P. i Visioli F. *World Rev. Nutr. Dietetics* 2000,87,56-77.
 9. Ferrara L.A.: Clinical effects of virgin olive oil polyphenols: between myth and reality. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2000,10,109-110

10. Kris-Etherton P., Eckel R.H., Hovard B.V. i wsp.: Lyon Diet Heart Study. Benefits of Mediterranean – Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation*, 2001,103,1823-1825. 11. AHA Scientific Statement: Summary of the Scientific Conference on Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Health. Conference summary from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *J. Nutr.* 2001,131,1322-1326. 12. Robertson R.M., Smaha L.: Can a Mediterranean style diet reduce heart disease? *Circulation* 2001,103,1821-1822. 13. deLogeril M., Salen P., Defaye P. i wsp.: Dietary prevention of sudden cardiac death. *Europ. Heart J.* 2002,23,277-285. 14. Highlights on health in Poland. WHO Regional Office for Europe. E74338. Copenhagen 2001
15. Schaefer E.J.: Lipoproteins, nutrition and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002,75,191-212. 16. Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kard. Pol.* 2000, 53, supl. I. 17. Szostak W.B., Cichońska A., Cybulska B.: Zdrowa dieta śródziemnomorska. Agencja Wydawnicza COMES. Warszawa, 2001.

Niefarmakologiczne metody zapobiegania chorobom układu krążenia – naturalne antyoksydanty i alkohol

Artur Mamcarz, Witold Pikto-Pietkiewicz

II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

Katedra i Klinika Kardiologii

Choroba niedokrwienna serca (ChNS) i jej powikłania stanowią ciągle wyzwanie dla medycyny, także w nowym tysiącleciu. Pomimo burzliwego rozwoju badań doświadczalnych i klinicznych, coraz lepszego rozumienia zjawisk patofizjologicznych odpowiedzialnych za powstanie i progresję miażdżycy, wprowadzania nowych metod farmakoterapii i interwencji niefarmakologicznych, nie udaje się w sposób zadowalający przeciwdziałać epidemii. Znalezienie prostej, taniej, a przez to łatwo dostępnej strategii prewencyjnej w ChNS mogłoby istotnie wpłynąć na poprawę stanu zdrowia społeczeństwa. Postęp medycyny naprawczej musi się dokonywać równolegle z działaniami określanymi jako promocja zdrowia i prewencja pierwotna, bowiem tylko wtedy uda się w sposób zasadniczy wydłużyć czas życia i poprawić jego jakość. Także w prewencji wtórnej jest miejsce dla działań niefarmakologicznych, których efekty mogą niekiedy przewyższać te związane z bardzo drogimi, a często trudno dostępnymi procedurami.

Istnieją liczne przykłady krajów, gdzie wdrożenie działań prewencyjnych, opartych na wynikach badań nad czynnikami ryzyka i epidemiologią chorób układu krążenia (ChUK) doprowadziło do istotnej poprawy w tym zakresie. Z drugiej strony zróżnicowanie wskaźników opisujących zagrożenie ChUK, związane m.in. ze zwyczajami żywieniowymi w różnych regionach, zapoczątkowało istotny nurt badań doświadczalnych, klinicznych i epidemiologicznych, których celem było poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za to zróżnicowanie oraz próby interwencji dietetycznych dla osiągnięcia celów terapeutycznych.

Jednym z ważnych czynników żywieniowych, wpływających na rozwój miażdżycy, są niedobory substancji, które nazywamy antyoksydantami. Należą do nich m.in. witaminy antyoksydacyjne, takie jak witamina E (głównie alfa-tokoferol), witamina C (kwas askorbinowy), beta-karoten oraz flawonoidy. Postulowana jest wobec tego teza, że zwiększona podaż antyoksydantów w pożywieniu może odgrywać istotną rolę w prewencji ChUK, w szczególności choroby niedokrwiennej serca. Interesującym nurtem badań klinicznych jest ocena wpływu alkoholu na ryzyko miażdżycy, bowiem chcemy czy nie – alkohol jest częścią naszej kultury, a kontrowersje związane z jego spożyciem i trudności metodyczne związane z obiektywną oceną stanowią wyzwanie dla badaczy.

Mechanizmy ochronnego wpływu witamin antyoksydacyjnych, flawonoidów i alkoholu

Jak wspomniano wcześniej, do witamin antyoksydacyjnych zaliczamy alfa-tokoferol, beta-karoten i kwas askorbinowy. Alfa-tokoferol wydaje się wśród nich odgrywać rolę pierwszoplanową. Wykazano, że na jedną cząsteczkę LDL przypada sześć cząsteczek witaminy E, że istnieje odwrotna zależność między stężeniem witaminy E, a opornością na oksydację i nasileniem zmian miażdżycowych. Dowiedziono także, że mechanizmy ochronnego wpływu alfa-tokoferolu na proces miażdżycowy są różnorodne. Witamina ta zmniejsza adhezję i agregację krwinek płytkowych, hamuje też nadreaktywną w destabilizacji blaszki miażdżycowej kaskadę krzepnięcia. Wpływ na kinazę białkową C przekłada się na zmniejszenie proliferacji mięśni gładkich ściany naczyniowej, zahamowanie indukcji czynników wzrostu, takich jak PDGF (płytkowy czynnik wzrostu), czy wreszcie zmniejszenie adhezji monocytów w mechanizmie zmniejszania ekspresji niektórych cząsteczek adhezyjnych (selektyna E). Uważa się, że witamina E może zapobiegać destabilizacji blaszki miażdżycowej poprzez ochronny wpływ na cytotoxicność oksydowanych LDL w stosunku do tkanki łącznej.

Nieco mniej danych dotyczy potencjalnych wpływów antyoksydacyjnych beta-karotenu. Chociaż uważa się, że jest on skutecznym wymiataczem wolnych rodników tlenowych, opisywano również jego hamujący wpływ na utlenianie lipoprotein, to jego rola w globalnym potencjale antyoksydacyjnym organizmu jest przedmiotem kontrowersji.

Kwas askorbinowy jest z kolei strażnikiem antywolnorodnikowym w środowisku wodnym. Jego rola jest złożona i wiąże się z jednej strony ze zdolnością do regeneracji witaminy E, z drugiej zaś z właściwościami związanymi z unieczynianiem wolnych rodników, głównie anionu nadtlenkowego, który może ograniczać fizjologiczną aktywność tlenu azotu. Zatem jego fizjologiczne znaczenie wiązałoby się głównie z ochroną śródbłonna przed wpływem substancji działających antagonistycznie do EDRF.

Mechanizmy związane z ochronnym wpływem flawonoidów zawartych w żywności są w zarysie podobne do tych, jakie wywierają witaminy antyoksydacyjne. Heterocykliczna budowa tych związków sprawia, że po wyłapaniu wolne elektrony ulegają przemieszczeniu i stabilizacji, a grupy hydroksylowe neutralizują je trwale. Z drugiej strony wiadomo, że flawonoidy mogą pośrednio hamować powstawanie wolnych rodników, poprzez tworzenie związków chelatowych. Istnieją przypuszczenia, że modyfikacja LDL jest możliwa przy udziale lipooksygenazy, a udowodniono, że niektóre flawonoidy są inhibitorami lipooksygenazy. Obniżenie ich aktywności powoduje zmniejszenie produkcji leukotrienów, zdolnych do aktywacji komórek żernych. Inne flawonoidy modyfikują z kolei ak-

tywność cyklooksygenazy, przez co zmniejszają zdolność do agregacji i adhezji trombocytów.

Wiadomo też, że flawonoidy zmniejszają napływ wapnia do mięśniówki gładkiej naczyń, hamują też aktywność kinazy białkowej C, co może tłumaczyć ich efekty hipotensyjne. Właściwości przeciwzapalne i związane z uszczelnianiem naczyń, wykorzystywane od dawna w medycynie ludowej, z pewnością nie wyczerpują całości wpływów fizjologicznych tych różnorodnych związków.

Wpływy alkoholu na układ krążenia (kardioprotekcyjne i cytotoksyczne) zostaną omówione w dalszej części rozdziału.

Suplementacja antyoksydantów – fakty i mity

Wiele badań doświadczalnych zajmowało się znaczeniem suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi w hamowaniu oksydatywnej modyfikacji LDL. Dodawanie witaminy E do systemu doświadczalnego u królików Watanabe zmniejszało akumulację znakowanych radioaktywnie LDL do blaszek miażdżycowych i komórek piankowatych. Sześciomiesięczna suplementacja małymi dawkami witaminy E znacząco obniżała wskaźnik oksydacji zarówno u zwierząt doświadczalnych, jak i u zdrowych ochotników. Oporność na oksydację wzrastała proporcjonalnie do dawki podawanej witaminy i rozpoczynała się od dawki 25 j.m. dziennie, a maksymalny efekt obserwowano przy dawkach rzędu 400–800 j.m. Podobne efekty znaleziono dla witaminy C i beta-karotenu. Pozwoliło to sformułować wniosek, że beta-karoten, podobnie jak witamina C i witamina E hamują oksydacyjną modyfikację LDL i tym samym mogą odgrywać ważną rolę w prewencji miażdżycy.

Oceniano również efekty podaży dwóch lub więcej antyoksydantów na potencjał antyoksydacyjny. Podstawą interwencji była witamina E, a badano wpływ dodania beta-karotenu i/lub witaminy C. Korzyści uzyskane z łącznej podaży antyoksydantów okazały się być zbliżone do efektu uzyskiwanego z podaży samej witaminy E. Potwierdziło to hipotezę o wiodącej roli alfa-tokoferolu w systemie antyoksydacyjnym organizmu, chroniącym lipidy przed szkodliwym wpływem wolnych rodników.

Badania doświadczalne na zwierzętach pozwoliły ocenić wpływ witamin antyoksydacyjnych na rozwój i postęp miażdżycy. Obszar zajęty przez blaszki miażdżycowe był istotnie mniejszy u królików karmionych dietą wysokotłuszczową, którym jednocześnie podawano witaminę E. Pojawiły się tu również sugestie, że podobne efekty można uzyskać suplementując dietę naturalnymi antyoksydantami (warzywa, owoce). Badano także wpływ suplementacji na częstość restenozy u zwierząt poddawanych angioplastyce. Osiągnięto tym sposobem znamienne zmniejszenie częstości restenozy po zabiegu. Najistotniejsze z tych badań do-

tyczyły eksperymentów na samcach małp. W grupie zwierząt na diecie promiażdżycowej średni odsetek zwężeń naczyniowych był znamienne niższy u małp, którym dodatkowo podawano witaminę E. Wyniki były więc obiecujące, a obserwacyjne badania dotyczące korelacji między stężeniem antyoksydantów i rozwojem ChNS u ludzi pozwoliły napełnić miodek beczkę oczekiwań.

Powiązania pomiędzy stężeniem antyoksydantów w osoczu, jak również ich suplementacją, a zapadalnością na ChNS były przedmiotem wielu doniesień i prac o charakterze zarówno klinicznym, jak i epidemiologicznym. Omówimy je pokrótce.

Rezultaty badań epidemiologicznych prowadzonych wśród ludzi różnych kręgów kulturowych sugerują, że w populacjach, gdzie stężenie witaminy E w osoczu jest niskie, notuje się znamienne wyższą śmiertelność z powodu ChNS. Przy porównywaniu stężeń antyoksydantów u mężczyzn w średnim wieku z różnych populacji europejskich znaleziono odwrotną zależność pomiędzy śmiertelnością z powodu ChNS, a standaryzowanym stężeniem witaminy E w osoczu. Zależność ta zaznaczała się wyraźnie dla Finlandii i Szkocji, a więc krajów, w których wysoka umieralność z powodu ChNS jest faktem powszechnie znanym. W krajach śródziemnomorskich z kolei, gdzie stwierdza się wysokie stężenia alfa-tokoferolu w osoczu, częstość występowania ChNS jest niska. Badania WHO/MONICA i prospektywne Basel Study wykazały podobną zależność między niskim stężeniem witaminy C w osoczu a ryzykiem ChUK. Nie udało się natomiast w większości badań udokumentować zależności między niskim spożyciem kwasu askorbinowego a ryzykiem zgonu z powodu ChNS.

Podobne badania prowadzono dla beta-karotenu. Jego niski poziom okazał się być czynnikiem ryzyka ChNS w Basel Study czy EURAMIC Study, gdzie z kolei znaleziono istotną, odwrotną zależność między stężeniem beta-karotenu w tkance tłuszczowej, a faktem przebycia pierwszego zawału serca. W badaniach amerykańskich natomiast ryzyko zwiększało się tylko wtedy, gdy niskiej zawartości beta-karotenu towarzyszył fakt palenia tytoniu. Potwierdzono również zależność między niskim stężeniem beta-karotenu, a ryzykiem ChNS. Dotyczyło to 2000 mężczyzn badanych w ramach Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial, jak i 12 000 osób w badaniu Skin Cancer Prevention Study.

Kolejnym krokiem w ocenie znaczenia witamin antyoksydacyjnych była ocena wpływu wysokości spożycia tych związków na wskaźniki opisujące zagrożenie ChNS. Duże badania prowadzone w Harvard University oceniały powiązania pomiędzy spożywaniem antyoksydantów i ryzykiem ChNS. W grupie blisko 40 tysięcy osób, pracowników służby zdrowia płci męskiej, stwierdzono o 37% niższe ryzyko ChNS wśród przyjmujących witaminę E, przy czym ryzyko to było niższe o 70% w grupie palaczy. Wśród 87 tysięcy pielęgniarek obserwowanych przez ponad 2 lata stwierdzono o 41% mniejsze ryzyko powstania zaawansowanej choroby naczyń wieńcowych u przyjmujących witaminę E. Podobną zależność

udokumentowano dla beta-karotenu z diety, dla mężczyzn badanych w ramach Health Professionals Follow-up Study w grupie palących tytoń. W tym samym badaniu nie znaleziono zależności między spożyciem kwasu askorbinowego, a wielkością ryzyka wieńcowego. Dane dotyczące tej linii obrony antyoksydacyjnej są rozbieżne. W Western Electric Study wykazano, że istnieje związek między spożyciem witaminy C a ryzykiem zgonu z powodu ChNS; zależność ta dotyczyła w tym przypadku osób niepalących. Badanie Iowa Women's Health Study nie potwierdzało tych zależności. Z kolei w badaniu NHANES I i ARIC wpływy wysokiego spożycia witaminy C owocowały zmniejszeniem ryzyka.

Zachęcające w większości wyniki badań przedklinicznych i istotne przesłanki patofizjologiczne dały asumpt do przeprowadzenia prospektywnych badań interwencyjnych mających wykazać w sposób jednoznaczny dobrodziejstwo ochronnego działania antyoksydantów. Dostarczyły one jednak kontrowersyjnych wyników. W beczce miodu pojawiła się tyżka dziegciu.

W Finlandii przeprowadzono badania CARET. Była to duża, podwójnie ślepa próba na 18 314 palaczach, byłych palaczach i robotnikach ekspozowanych na azbest, z czteroletnim okresem prospektywnej obserwacji. Badano wpływ podawania 30 mg beta-karotenu i 25 tysięcy j.m. witaminy A lub placebo na zapadalność na raka i ChUK. W grupie, której podawano antyoksydanty, ryzyko ChUK było o 26% wyższe niż w grupie placebo! Badacze wnioskowali co prawda, że pozytywny wpływ ochrony antyoksydacyjnej może być niwelowany przez kancerogenny i aterogenny wpływ palenia, ale pozostawało to w sprzeczności z niektórymi wcześniejszymi pracami, gdzie ochrona była szczególnie wysoka u osób palących tytoń. W badaniach fińskich – ATBC (Alpha-Tocoferol Beta-Caroten Prevention Study), u blisko 30 tysięcy mężczyzn w wieku 50–69 lat, podawano 20 mg beta-karotenu i/lub 50 mg witaminy E lub placebo przez 5–8 lat. Witamina E nie miała istotnego wpływu na śmiertelność ogółem. Zanotowano nieznamiennie wyższą śmiertelność (o 8%) w grupie przyjmującej beta-karoten. Podobnie niekorzystne wyniki dla beta-karotenu przyniosło badanie 22 tysięcy lekarzy płci męskiej w amerykańskim badaniu Physician's Health Study. W badaniu GISSI, które obejmowało ponad 11 tysięcy osób po przebytych zawałach serca, stosowanie alfa-tokoferolu w dawce 300 mg nie wpływało istotnie na częstość zgonów, zawałów serca i udarów mózgu, nawet wtedy gdy stosowano go łącznie z n-3 nienasyconymi kwasami tłuszczowymi. Iskierkę nadziei przyniosły wyniki badania CHAOS, opublikowane w 1996 roku w prestiżowym LANCET, gdzie badano wpływ bardzo wysokich dawek witaminy E (400–800 j.m.) u 2002 chorych z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową. W grupie chronionej przez alfa-tokoferol stwierdzono znamienne zmniejszenie ryzyka zawału serca – aż o 77%. Jednakże w badaniu tym zaobserwowano nieznamienny wzrost ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych – o 18%. Ponadto liczba zgonów ogółem była także nieznamiennie wyższa w grupie, która otrzymywała witaminę E (3,5%

w stosunku do 2,7%). Ostrożność w komentarzach dotyczących wyników była duża, a niepublikowane jeszcze dane z długoletniej obserwacji tego badania wydają się tę ostrożność potwierdzać. Tym bardziej że przedstawiane ostatnio wyniki badania HPS w sposób niepodważalny potwierdziły brak wpływu suplementacji wszystkich witamin antyoksydacyjnych na występowanie incydentów sercowych w grupach wysokiego ryzyka. Kolejnego argumentu dostarczyły również badania HOPE, w których badano wpływ ramiprilu na częstość incydentów sercowych w grupach zagrożonych ChNS. W jednym z ramion tego badania podawano również alfa-tokoferol w dawce 400 j.m. na dobę. W trwającej 4–6 lat obserwacji stosowanie tego związku nie miało żadnego wpływu zarówno na umieralność całkowitą, jak i występowanie zawałów serca i udarów mózgowych.

W badaniu opublikowanym przez Hodisa w *Circulation*, we wrześniu 2002 roku pokazano wpływ suplementacji 400 j.m. alfa-tokoferolu na wzrost stężeń witaminy E w surowicy krwi i zmniejszenie oksydacji LDL. Nie zahamowało to jednak progresji miażdżycy w tętnicach szyjnych.

Sądzymy, że w świetle tych wyników pogląd o braku wskazań do stosowania suplementów witaminowych w prewencji pierwotnej i wtórnej ChUK powinien być szeroko rozpowszechniany. Nie ma dziś bowiem racjonalnych podstaw opartych o wyniki badań według zasad EBM (Evidence Based Medicine), aby zalecać pacjentom stosowanie suplementów witamin antyoksydacyjnych.

W badaniach ostatnich lat zastanawiano się nad mechanizmami braku wpływu suplementów witaminowych na ryzyko wystąpienia ChUK. Choć daleko jeszcze do ostatecznych rozstrzygnięć – wiele mechanizmów już poznano. Jednym z nich jest zapewne przypuszczalny wpływ dużych, ponadfizjologicznych dawek alfa-tokoferolu na proces utleniania cząsteczek LDL. W programowym wykładzie w czasie Kongresu w Salamance (Dietary Phytochemicals and Human Health) w kwietniu 2002 roku mówił na ten temat prof. Halliwell, sygnalizując prooksydacyjne wpływy suplementów w dużych dawkach. Bierze się tu także pod uwagę promowanie procesów apoptozy czy mutacje chromosomalne. Być może efekty suplementacji występują wyłącznie u osób, u których stwierdzano niedobory witamin lub niedomogę układów antyoksydacyjnych organizmu. Interesujące są obserwacje Cheunga i wsp., którzy w grupie 153 osób z udokumentowaną koronarograficznie chorobą wieńcową zaobserwowali hamujący wpływ witaminy E, beta-karotenu, witaminy C i selenu na wzrost stężeń ochronnej frakcji cholesterolu HDL pod wpływem terapii statynami i niacyną. W innej pracy tej samej grupy pokazano, że dodawanie suplementów witaminowych do terapii hipolipemizującej hamuje jej ochronny wpływ na progresję miażdżycy.

Nie wyjaśniono jeszcze oczywiście wszystkich tajemnic. Pisali o tym w *Circulation* w kwietniu 2002 roku Daniel Steinberg i Joseph Witztum. Zastanawiali się nad tym, że być może antyoksydanty będą skuteczne we wczesnych, a nie – zaawansowanych stadiach miażdżycy. Potrzebne są wobec tego narzędzia, które tę

wczesną fazę będą skutecznie wykrywać. Nie rozumiemy jednak do końca mechanizmów oksydacji LDL *in vivo*. Bez tej wiedzy nie umiemy wybrać ani rodzaju, ani dawki antyoksydantów do interwencji farmakologicznej. Nie znamy precyzyjnych markerów, mierzących skuteczność interwencji, ani kryteriów doboru grup badanych, gdzie przyniosłaby ona największy efekt kliniczny. Dopóki nie zdobędziemy tych informacji, powinniśmy zatrzymać dalsze próby kliniczne i skoncentrować uwagę na badaniach podstawowych, które pozwolą skonstruować taką próbę, gdzie hipoteza oksydacyjna zostanie jednoznacznie odrzucona lub potwierdzona.

Rola naturalnych antyoksydantów – flawonoidy i witaminy antyoksydacyjne z produktów naturalnych – czas na powrót do natury

Flawonoidy zostały opisane po raz pierwszy w 1936 roku przez Szent-Gyorg. Stanowią one grupę ponad 5000 związków organicznych występujących praktycznie we wszystkich roślinach, nadając im zapach, smak i barwę. Są to związki rozpuszczalne w wodzie, które w przewodzie pokarmowym ulegają przemianom związanym z odszczepieniem reszt cukrowych pod wpływem hydrolaz glikozydowych produkowanych przez beztlenowce. Flora jelitowa powoduje rozkład flawonoidów na związki prostsze – kwasy fenolowe. Ich wchłanianie odbywa się w jelicie grubym, a po wchłonięciu metabolizowane są w wątrobie, sprzęgane z kwasem glukuronowym, a następnie pojawiają się w krwiobiegu w powiązaniach białkowych. Różnice w budowie podwójnego pierścienia pozwalają zaliczyć flawonoidy do katechin, flawonoli, flawonów, flawanonów lub antocyjanidyn. Większość flawonoidów zawiera grupy hydroksylowe i te nazywane są polifenolami. Głównym źródłem flawonoidów w diecie są warzywa, owoce, herbata i wino; dużo mówi się też ostatnio o flawonoidach zawartych w kakao.

Zawartość tych bioaktywnych substancji w poszczególnych produktach roślinnych jest oczywiście zróżnicowana. Za wysoką przyjmuje się ilość przekraczającą 50 mg na kilogram produktu. Należy tu wymienić cebulę, kapustę włoską, brokuły, cykorię, seler czy żurawiny. W sałacie, pomidorach, czerwonej papryce, truskawkach, jabłkach czy winogronach, a także w herbacie, czerwonym winie czy kakao ich zawartość jest średnia. Przekracza 10 mg w kilogramie lub litrze, nie osiągając poziomu 50 mg. Ale nie należy zapominać o produktach, które cechują się niską zawartością flawonoidów (poniżej 10 mg na kilogram), ale ich spożycie jest wysokie. Należą do nich kapusta i marchew, a także sok pomarańczowy. Ważne z praktycznego punktu widzenia jest to, że związki te są względnie trwałe, a obróbka termiczna nie powoduje istotnego ich zubożenia w substancje biologicznie czynne.

Trudna jest obiektywna ocena wielkości spożycia bioflawonoidów, a przez to granicznych ilości koniecznych do wywierania funkcji ochronnych. Wykorzystując dane Seven Countries Study, w 1995 roku opublikowano badanie, które oceniało spożycie flawonoidów w różnych populacjach. Wahało się ono od 2,6 mg w zachodniej Finlandii do 68,2 mg w Japonii. Interesujące jest, że umieralność z powodu ChUK była odwrotnie skorelowana z poziomem ich spożycia. Źródnicowane są główne źródła flawonoidów dla różnych populacji. O ile w Holandii i Japonii głównym ich źródłem jest herbata, w Stanach Zjednoczonych, Finlandii i Grecji – warzywa i owoce, o tyle Włosi spożywają je głównie w czerwonym winie. Nie ma obecnie danych dla populacji polskiej, czekamy na takie opracowanie.

Lata dziewięćdziesiąte przyniosły wyniki badań populacyjnych, w których oceniano związki między wielkością spożycia flawonoidów a ryzykiem chorób układu krążenia. W wielu z nich stwierdzono tu istotną statystycznie zależność. Spektakularne są wyniki analizy Hertoga z pięcioletniej obserwacji przeprowadzonej w Holandii, potwierdzone w badaniu po 10 latach, gdzie względne ryzyko zgonu z powodu ChNS, ryzyka pierwszego zawału serca i udaru mózgu – były istotnie mniejsze w grupach z wysokim spożyciem flawonoidów – (risk ratio odpowiednio – 0,3, 0,5, 0,3). W opracowaniach tych ustalono, że najniższe ryzyko występuje u osób, u których codzienne spożycie bioaktywnych substancji z grupy flawonoidów przekracza 30 mg. Było również niższe wtedy, jeśli spożycie to oceniano jako średnie (19–30 mg) w stosunku do niskiego (poniżej 19 mg). Badania walijskie ostudziły nieco zapal związany z interpretacją wyżej przedstawionych badań, ale w komentarzu do nich uznano, że wysokie spożycie flawonoidów z herbaty wiązało się z ogólnie niezdrowym stylem życia badanej populacji (wysokie spożycie tłuszczu, alkoholu, nikotynizm).

Wiele spektakularnych wyników przyniosły publikacje badań interwencyjnych dotyczących modyfikacji dietetycznych ogłoszone na przełomie tysiącleci. Opublikowane przez Liu i wsp. w *American Journal of Clinical Nutrition* wyniki wieloletniej obserwacji blisko 40 tysięcy kobiet w ramach Women's Health Study, pokazały istotną odwrotną zależność między wysokim spożyciem warzyw i owoców, a częstością zawałów serca, udarów mózgu i koniecznością wykonania PTCA. W dwóch najwyższych przedziałach spożycia (7,1 i 10,2 porcji; za standardową porcję przyjmuje się spożycie 100 g) ryzyko tych incydentów było o blisko 50% niższe niż w przedziałach najniższych (2,6 i 4,1 porcji), niezależnie od obecności innych klasycznych czynników ryzyka ChNS. Obserwacje tej samej grupy autorów w ramach badania Physician's Health Study pokazały, że ryzyko poważnych incydentów wieńcowych w grupie spożywających przynajmniej 2,5 porcji warzyw i owoców dziennie było o 23% niższe niż w grupie, gdzie spożycie było niskie i nie przekraczało jednej porcji. Korzyści były największe u osób z nadwagą lub otyłych (redukcja ryzyka o 29%) i palących tytoń (redukcja o 60%!). Podobne wyniki przyniosła analiza wpływu wysokiego spożycia flawonoidów w ba-

daniu ponad 84 tysięcy osób w ramach badania Nurses' Health Study i Health Professionals' Follow-up Study. Zwiększenie dziennego spożycia o jedną porcję warzyw i/lub owoców zmniejszało ryzyko wieńcowe o 4%. Autorzy zwracali uwagę na szczególną rolę roślin strączkowych oraz warzyw i owoców bogatych w witaminę C. Trudno pominąć w tych rozważaniach wyniki badania DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), w którym udokumentowano znakomity wpływ hipotensyjny modyfikacji dietetycznych, a w ostatnio opublikowanych pracach pokazano wpływ diety bogatej w warzywa i owoce (antyoksydanty, błonnik) na redukcję ryzyka lipidowego (redukcja poziomu cholesterolu całkowitego o 13,7 mg% i LDL cholesterolu o 10,7 mg%, bez wpływu na stężenie trójglicerydów). Niezwykle ciekawe są wyniki 20-letniej obserwacji Forda i Mokdaha, która dotyczyła kohorty 9665 osób, gdzie badano wpływ diety bogatej w warzywa i owoce na ryzyko wystąpienia cukrzycy. U osób spożywających warzywa i/lub owoce pięć razy dziennie lub częściej, względne ryzyko cukrzycy było niższe o 37% (risk ratio – 0,63). U kobiet ryzyko było niższe o 46% i to właśnie ta różnica zdecydowała o istotności statystycznej w badanej grupie, mężczyźni bowiem nie odnosili istotnych korzyści (risk ratio 1,09).

Podsumowaniem wyników tych badań może być z jednej strony metaanaliza Lawa i Morrisa, którzy we wnioskach piszą, że u osób zaliczanych do 90. centyla spożycia – (analizowano sześć składowych – owoce, warzywa, karotenoidy, witaminę C, błonnik z warzyw i błonnik z owoców) – wieńcowe ryzyko względne jest niższe o 15% niż wśród osób ze spożyciem poniżej 10. centyla, z drugiej zaś strony praca Joffe i Robertsona, którzy kierują apel do władz krajów Unii Europejskiej, pisząc, że zalecane dzienne spożycie powinno wynosić co najmniej 400 g na osobę; tymczasem w połowie krajów unijnych nie przekracza ono 275 g dziennie. Zwiększenie spożycia do wartości zalecanych mogłoby owocować uratowaniem 26 tysięcy osób rocznie. Sądzymy, że apel ten kierować należy także do krajów kandydujących, w tym do Polski.

Pomidory i grejfruty

Jak wspomniano wcześniej, związki bioaktywne zawarte w produktach roślinnych nadają im smak, zapach i barwę. W ostatnim czasie karierę zaczyna robić jeden z czerwonych barwników zawartych w roślinach – likopen. Likopen należy do barwników z grupy karotenoidów o otwartym łańcuchu i występuje w wielu owocach, warzywach, mięsie ryb, a także w organizmie człowieka. Wykorzystywany jest także w przemyśle spożywczym do barwienia takich produktów, jak margaryny, soki owocowe, jogurty, a także guma do żucia. Ponad 85% likopenu w diecie pochodzi jednak z pomidorów lub przetworów pomidorowych, znacznie mniej z arbuzów i grejfrutów. Uszkodzenie komórek roślinnych w czasie obrób-

ki termicznej zwiększa biodostępność likopenu z diety, stąd dobrym źródłem tego związku są przygotowywane z pomidorów przetwory. Udowodniono, że gotowanie soku pomidorowego prowadzi do trzykrotnego zwiększenia osoczowego stężenia likopenu. Likopen jest jednym z najsilniejszych antyoksydantów, a mechanizmy jego działania są zbliżone do mechanizmów działania innych związków o potencjale antyoksydacyjnym; omówiono ten problem wcześniej. Warto tylko zwrócić uwagę na szeroko zakrojone badania prowadzone w Harvard Medical School, gdzie 6-letniej obserwacji poddano ponad 47 tysięcy osób, badając wpływ spożycia 46 warzyw i owoców na karcinogenezę. W badaniu tym udokumentowano istotny wpływ spożycia co najmniej dwóch pomidorów tygodniowo na ryzyko raka prostaty (zmniejszenie ryzyka o 34%). Inne badania, znane jako EURAMIC Study, dowiodły istotnego wpływu wysokiego stężenia likopenu w tkankach na częstość ponownego zawału serca. Można w tym miejscu sparafrazować stare powiedzenie dotyczące wpływu wysokiego spożycia jabłek na zdrowie i powiedzieć: „A tomato a day keeps the doctor away”.

Dlaczego w podtytule pojawiają się grejpfruty? Są one z pewnością wartościowym składnikiem pokarmowym (witaminy antyoksydacyjne, likopen, błonnik) i nie można zabraniać ich spożywania osobom zdrowym. Należy jednak w tym miejscu zaznaczyć, że związki biologicznie czynne zawarte w tych owocach mogą, poprzez wpływ na aktywność układu enzymatycznego CYP 3A4 cytochromu P-450, wchodzić w interakcje z wieloma lekami (dotyczy to szczególnie antagonistów kanału wapniowego, niektórych statyn, antybiotyków, sildenafilu), zwiększając ich stężenie w osoczu. Może to być przyczyną wystąpienia szczególnie nasilonych objawów niepożądanych. Autorzy wielu opracowań z zakresu interakcji lekowych postulują umieszczanie informacji na ten temat w ulotkach, a pacjentom przyjmującym leki „kardiologiczne” powstrzymywanie się przed spożyciem soku grejfrutowego. Nie jest do końca jasne, który ze związków zawartych w soku ma najbardziej nasilony efekt biologiczny. Przyjmuje się, że są to pochodne psoralenów lub flawonoid – naringeina.

Czas na herbatę – to zdrowy napój

Dzieje herbaty wplatają się barwnie w historię społecznego i kulturalnego rozwoju wielu krajów. Napój, który według chińskiej legendy ma blisko 5 tysięcy lat, ciągle odkrywa przed nami swoje tajemnice, częściowo za sprawą naukowców z wielu krajów. Legendarne początki herbaty mają początek w Chinach w roku 2737 przed naszą erą, kiedy cesarz Szen Nung zażywał wypoczynku pod drzewem dzikiej herbaty i kiedy lekki wiatr strącił kilka listków do wody, którą spożywał. Napój, jaki wtedy powstał, był wspaniale odżywczy i pokrzepiający i w ten właśnie sposób została „odkryta” herbata.

Istnieją trzy jej rodzaje: zielona, czerwona i mieszana – ulung. Zielona, nie fermentowana, zawiera dużą ilość flawonoli, takich jak katechiny i epikatechiny; spożywana jest głównie w Chinach, Japonii, krajach północnej Afryki i Środkowego Wschodu. Stanowi ona około 20% światowej produkcji tego napoju. Czarna herbata to produkt fermentacji herbaty zielonej, a jej powstanie zawdzięczamy względnie praktycznym, służącym konserwacji w czasie transportu z krajów Dalekiego Wschodu do Europy. Za panowania dynastii Ming odkryto, że liście zielonej herbaty poddane fermentacji na wolnym powietrzu, a następnie opalane – są trwalsze. Herbata czarna, która stanowi większość światowej produkcji, zawiera związki bardziej złożone, powstające w czasie fermentacji – są to teaflawiny i tearubiginy.

Są kraje, w których głównym źródłem flawonoidów z żywności jest właśnie herbata. Do krajów tych należy Holandia, gdzie blisko 50% flawonoidów pochodzi właśnie z tego napoju. Nie ma podobnych badań w Polsce czy Rosji – krajach tradycyjnie „herbacianych”, ale z pewnością stanowi tu ona ważne źródło tych silnych antyutleniaczy.

Duże zainteresowanie herbatą, obserwowane w ostatnich latach, wiąże się z odkryciami wpływów antyoksydacyjnych zawartych w niej aktywnych biologicznie flawonoidów. Udokumentowano, że aktywność antyoksydacyjna herbaty jest do pięciu razy większa niż witaminy C i E. Dwie filiżanki herbaty mają potencjał antyoksydacyjny równy kieliszkowi czerwonego wina, czterech jabłek czy 100 gramów truskawek. Chociaż wpływy antyoksydacyjne zielonej herbaty są w niektórych badaniach większe niż herbaty czarnej, to przyjmuje się dziś powszechnie, że potencjał ten jest porównywalny. Niektóre z obserwacji pokazywały, że dodatek mleka do herbaty (powszechny zwyczaj w krajach anglosaskich) niweluje jej wpływy ochronne, jednak w ostatnio opublikowanych badaniach doświadczalnych nie obserwowano takiego efektu.

Aktywność antyoksydacyjna herbaty jest związana z sumą związków polifenolowych w niej zawartych. Proteggente i wsp. oceniali zawartość związków fenolowych w 20 różnych produktach (warzywa, owoce, herbata), potwierdzając dużą ich aktywność w herbacie czarnej i zielonej. Rechner z kolei, badając aktywność antyoksydacyjną w warunkach *in vitro* oraz skład związków fenolowych w siedmiu gatunkach czarnej herbaty, przedstawił silną dodatnią korelację między ich łączną zawartością, a potencjałem biologicznym (ilościowa metoda HPLC). W randomizowanym badaniu Roodenburga, w którym porównywano herbatę zieloną, czarną, sok pomarańczowy, witaminę C oraz wodę, wzrost aktywności antyoksydacyjnej (FRAP) był istotnie wyższy po spożyciu dwóch filiżanek herbaty – zarówno czarnej, jak i zielonej, niż po dwóch szklankach soku pomarańczowego i roztworze 120 mg witaminy C. Istnieją badania, które pokazują inne punkty uchwytu flawonoidów herbacianych w przeciwdziałaniu aterosklerozie. Interesujące badania Duffy i wsp. pokazały, że zarówno przewlekle, jak

i jednorazowe spożycie herbaty może odwracać dysfunkcję śródbłonna w mechanizmie stymulowania syntezy NO. Gross i wsp. badali wpływ spożywania sześciu filiżanek czarnej herbaty dziennie na funkcję płytek krwi i markery uszkodzenia wolnorodnikowego u osób palących tytoń. Wykazano, że spożywanie czarnej herbaty było związane z istotnym obniżeniem w osoczu osób palących stężenia wolnych F2-izoprostanów (markery stresu oksydacyjnego) i istotnym obniżeniem agregacji płytek. Antykrzepowe właściwości flawonoidów z herbaty badał także Loktionow. Wykazał on, że u osób z allelami apoE-E4 (znany marker genetycznie uwarunkowanego zwiększonego ryzyka ChNS) spożywanie herbaty powodowało obniżenie aktywności PAI-1. Są też nieduże badania, które pokazują, że spożywanie herbaty może korzystnie wpływać na modyfikację lipidową – obniżenie stężenia LDL i wzrost HDL.

Wyniki badań doświadczalnych przekładają się na wyniki badań epidemiologicznych, w których udokumentowano odwrotną zależność między wysokim spożyciem herbaty, a ryzykiem ChNS. Z pewnością potrzebne są interwencyjne lub obserwacyjne badania prospektywne, aby w sposób pełny i zgodny z aktualnymi zasadami EBM przekonać się o dobroczynnym wpływie herbaty, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Pierwsze z tych badań opublikowano w maju 2002 roku w *Circulation*. Praca pochodzi z Bostonu i dotyczy obserwacji 1900 osób po zawale serca obserwowanych przez blisko 4 lata. Ponad 1000 osób zakwalifikowano jako niepijące herbaty, 615 spożywało poniżej 14 filiżanek tygodniowo, 266 zaś – powyżej 14 filiżanek na tydzień. Standaryzowane wskaźniki umieralności były istotnie statystycznie niższe w grupie pijących umiarkowanie, jak i duże ilości herbaty. Obserwowano redukcję ryzyka zgonu o 31% w grupie umiarkowanej i o 39% w grupie pijących herbatę intensywnie. Jest to pierwsze tego typu badanie, pokazuje ono drogę dalszych dociekań naukowych nad napojem znanym od tysięcy lat.

Warto w tym miejscu wspomnieć o innym, znanym od dawna napoju, jakim jest kakao. Ostatnie lata to czas badań nad związkami bioaktywnymi w ziarnie kakaowym. Przyniosły one odkrycia Hammerstona, Lazarusa i Adamsona i identyfikację kilkunastu czynnych biologicznie substancji, takich jak epikatechiny, flawanole, procjanidyny i wiele związków polimerycznych. Udokumentowano antyoksydacyjne wpływy tych substancji, modyfikację procesów krzepnięcia i wpływy przeciwzapalne, ale główną uwagę przypisuje się modulacji syntezy eikosanoidów przez zawarte w ziarnie kakaowym substancje. Schramm donosił o istotnym statystycznie wzroście syntezy prostacykliny i zmniejszeniu syntezy leukotrienów już w dwie godziny po spożyciu kakao. Badania dotyczące tego problemu są w toku. Być może odkryjemy kakao i czekoladę na nowo (pamiętając o tłuszczach w niej zawartych i wysokiej kaloryczności).

Alkohol – wiadomości dobre i złe

Kłopot w tym – mawiał Ernest Hemingway, dolewając w czasie śniadania dżin do herbaty – że całe życie, gdy sprawy miały się naprawdę źle, jeden drink pozwalał mi widzieć wszystko w o wiele lepszym świetle. Kolejny kłopot w tym, że etanol, bogatoenergetyczna substancja znana człowiekowi od tysiącleci, jest substancją, która może powodować uzależnienie, a przy niekontrolowanym spożyciu istotne patologie ze strony układu krążenia. Kolejny problem pojawił się wtedy, gdy we Francji zastanawiano się nad tzw. paradoksem francuskim, czyli niskim ryzykiem umieralności z powodu ChNS, przy wysokim spożyciu nasyconych kwasów tłuszczowych. Jediną wyraźną różnicą obserwowaną w tej populacji było spożywanie dużych ilości wina. Rozpoczęła się era intensywnych badań nad protekcyjną rolą alkoholu w ChUK.

Liczne badania epidemiologiczne wskazywały na to, że relacja pomiędzy konsumpcją alkoholu, a ryzykiem ogólnej śmiertelności przyjmuje obraz krzywej U. Zarówno osoby pijące nadmiernie, jak i całkowicie abstynenci żyją krócej, niż osoby pijące umiarkowanie. Jednak ustalenie bezpiecznej dawki nie jest rzeczą prostą, tym bardziej że wrażliwość i tolerancja osobnicza są różne. Istnieje duża płynność między korzyściami zdrowotnymi związanymi z abstynencją, a piciem alkoholu. Generalnie w badaniach epidemiologicznych przyjęto spożywanie alkoholu określać w tzw. drinkach na dzień. Założono, że jeden drink dostarcza 12 gramów etanolu. Odpowiada to 250 ml piwa, 100 ml wina lub 30 ml napojów spirytusowych 40%. Międzynarodowa Rada ds. Alkoholizmu ustaliła, że tzw. umiarkowane spożycie odpowiada 2–3 drinkom dziennie lub 14 drinkom tygodniowo dla kobiet i 21 drinkom tygodniowo dla mężczyzn. Kumulowanie dawki jest z oczywistych powodów niewskazane.

Alkohol – złe wiadomości

Przewlekłe picie alkoholu może powodować zaburzenia regulacji nerwowej i humoralnej oraz zmiany strukturalne i stać się podłożem rozwoju istotnych patologii układu krążenia. Alkohol stymuluje beztlenową drogę metaboliczną, prowadząc początkowo do zaburzeń funkcji komórki, a przy nadużywaniu powoduje wystąpienie zmian strukturalnych w mięśniu sercowym. Mogą to być: przerost i zwłóknienie mięśnia sercowego, zatory śródścienne, ogniska bliznowacenia, obrzęk, cechy przewlekłego procesu zapalnego. Dezorganizacja struktur fosfolipidowych czy nieprawidłowe funkcjonowanie kanałów i enzymów błonowych może zapoczątkować nieodwracalny proces rozwoju kardiomiopatii alkoholowej. U jego podłoża leży przewlekła, niekontrolowana stymulacja adrenergiczna, która początkowo pojawia się jako mechanizm adaptacyjny, aby po prze-

kroczeniu progu kompensacyjnego zaowocować rozwojem klinicznych zaburzeń, które schyłkowo manifestują się objawami niewydolności serca. Podstawą jej leczenia, obok postępowania objawowego, jest całkowita abstynencja. We wczesnym okresie obserwuje się znaczny odsetek ustępowania objawów po zaprzestaniu picia, utrzymanie rygoru abstynencji jest jednak bardzo trudne.

Kolejnym problemem u osób nadmiernie pijących są zaburzenia rytmu serca. Pojawia się nawet termin „holiday heart syndrome”, który wiąże się z weekendowym nadużywaniem alkoholu. Najczęściej mamy do czynienia z nadkomorowymi, napadowymi tachyarytmiami, tzn. migotaniem przedsionków czy częstoskurczami nadkomorowymi. Mechanizm ich występowania wiąże się z jednej strony z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej (odwodnienie, niedobór potasu i magnezu), z drugiej zaś, przy powtarzającej się stymulacji, ze zmianami strukturalnymi w mięśniu sercowym i układzie bodźcotwórczo-przewodzącym, co sprzyja wystąpieniu zjawiska re-entry. Arytmia komorowa, spotykana rzadziej, może być sygnałem zmian strukturalnych będących podłożem kardiomiopatii.

Liczne badania epidemiologiczne i kliniczne udokumentowały związek przewlekłego picia alkoholu i nadciśnienia tętniczego. W badaniach populacyjnych mówi się nawet o 30% nadciśnienia tętniczego, które rozwija się pod wpływem alkoholu. Rzeczywista ocena skali zjawiska jest jednak trudna. Nie do końca znany jest mechanizm presyjnej odpowiedzi układu krążenia na alkohol. Najczęściej postuluje się koncepcję powtarzanego zespołu odstawienia, w czasie której dochodzi do wzrostu aktywności układu współczulnego i RAA, z drugiej zaś strony rozważa się bezpośredni wpływ alkoholu na wzrost oporu obwodowego.

Istnieją też liczne doniesienia o zwiększonej skłonności do udarów, zwłaszcza krwotocznych, co wiąże się z presyjnym działaniem dużych dawek alkoholu i stymulowaniem procesów krzepnięcia, a także o zwiększeniu częstości żylnych zespołów zakrzepowo-zatorowych, czym można tłumaczyć zwiększoną częstość zatorowości płucnej w grupie osób nadużywających alkoholu.

Alkohol a ChNS – czy możemy polecać umiarkowane spożycie?

Istnieją liczne badania epidemiologiczne, które pokazują istotną odwrotną korelację między umiarkowanym spożyciem alkoholu, a ryzykiem ChNS i jej powikłań. Najpełniejsza analiza Erica Rimma pokazuje, że nie jest tu ważny rodzaj spożywanego alkoholu, ale jego ilość. Ryzyko ChUK jest wyraźnie niższe u osób spożywających do 2 drinków dziennie (risk ratio 0.3). Dodatkowe wpływy zawartych w czerwonym winie polifenoli stanowią argument za wyborem tego właśnie rodzaju alkoholu. Niestety, nie doczekamy się zapewne interwencyjnych badań prospektywnych, których przeprowadzenie mogłoby rozwiązać wątpliwości, ustalić korzystne i bezpieczne dawki, wyjaśnić do końca mechanizmy. Ich prze-

prowadzenie jest mało realne z powodów metodologicznych (placebo) i etycznych (ryzyko uzależnień), wobec tego dane dotyczące mechanizmów pochodzą z małych, krótko trwających prób klinicznych, a wnioski wyciągane są z badań obserwacyjnych.

Korzystne efekty alkoholu w umiarkowanych dawkach wiążą się z modyfikacją lipidową i wpływem na układ krzepnięcia. Gorinstein pokazał w jednym z badań wpływ spożycia piwa na wzmożenie aktywności fibrynolitycznej osocza, w innym zaś wzrost stężeń HDL cholesterolu i alfa-tokoferolu. Najwięcej prób klinicznych dotyczyło wina. W wielu z nich badano zdolności antyoksydacyjne pod wpływem umiarkowanych dawek alkoholu z wina. Z pewnością główną rolę odgrywają tutaj zawarte w nim polifenole, choć badania Klatsky'ego udokumentowały wpływ piwa i białego wina na przebieg ChNS, nie obserwowano zaś dodatkowego efektu po spożywaniu wina czerwonego. Interesujące jest, że zmniejszanie stężenia alkoholu poprzez rozcieńczanie wina, pozbawia go silnych właściwości antyoksydacyjnych. Ciekawe badania przeprowadził Miyagi, porównując natężenie procesów antyoksydacyjnych pod wpływem wina i soku z winogron. W modelu doświadczalnym potencjał antyoksydacyjny był porównywalny, zaś *in vivo* nie obserwowano efektu po spożyciu soku. Wyniki te tłumaczono gorszą biodostępnością bioflawonoidów z soku, związaną z obecnością złożonych związków polimerycznych. Alkohol zaś, który powodował ich rozpad na monomery, stymulował wysoką aktywność biologiczną. Ostatnio publikowane prace zwracają uwagę na nowy aspekt przeciwmiażdżycowego działania alkoholu. Corder i wsp. donieśli, że spożywanie wina może hamować syntezę endoteliny-1, niezwykle aktywnej substancji antagonizującej efekty biologiczne tlenu azotu, zaś Booyse udokumentował w badaniu eksperymentalnym korzystne wpływy małych dawek alkoholu na ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę tPA i PAI-1. Kontrowersyjne wnioski zawierała jedna z ostatnio opublikowanych w JACC prac obserwacyjnych, w której Tanasescu oszacował, że ryzyko rozwoju ChNS u 2419 mężczyzn z cukrzycą było najniższe w grupie pijących 2 standardowe drinki dziennie (redukcja ryzyka o 41%). Nie jest to jednak z pewnością argument za polecaniem intensyfikacji spożycia alkoholu chorującym na cukrzycę.

Wobec istotnych patofizjologicznych przesłanek i wyników badań epidemiologicznych oraz poszukiwania metod zmierzających do ograniczania epidemii ChUK nie dziwi fakt, że wiele grup badawczych zajmuje się problemem ochronnego wpływu alkoholu. Także w czasie kilku ostatnich Kongresów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dwukrotnie poświęcano czas na dyskusje w specjalnych, programowych sesjach. Warto zauważyć, że w czasie ostatniej z nich jeden z mówców mówił o szczególnym znaczeniu win francuskich wysokiej jakości w zmniejszaniu ryzyka wieńcowego, a posiedzenie zakończono opinią, że problem picia alkoholu „będzie nam towarzyszył zawsze, gdyż chcemy czy nie – alkohol jest częścią naszej kultury”. Można zatem zacytować zdanie znanego

twórcy, który powiedział, że „alkohol to: szaleństwo, muzyka ducha, mowa niebios, poufny związek z diabłem, plugawe święto, pieszczota aniołów, ukochana otchłań, podróż na skraj siebie, nade wszystko zaś wojna i pokój”.

Wnioski praktyczne

1. Ponad wszelką wątpliwość udokumentowano korzystne wpływy witamin antyoksydacyjnych oraz flawonoidów w zmniejszaniu ryzyka chorób układu krążenia.
2. Brak jest dziś przekonujących danych o potrzebie substytucji za pomocą witamin antyoksydacyjnych z suplementów. Wysokie spożycie witaminy E, beta-karotenu i witaminy C z tabletek nie znajduje uzasadnienia klinicznego.
3. Wysokie spożycie warzyw i owoców jest najbardziej pożądaną modyfikacją dietetyczną i znajduje wyraz w oficjalnych zaleceniach władz medycznych wysoko rozwiniętych krajów. Pięć razy dziennie warzywa i owoce to hasło godne promowania przez środowisko medyczne.
4. Wzrost spożycia warzyw i owoców o jedną porcję dziennie (100 gramów) może zmniejszać ryzyko wieńcowe o 4%. Naturalne antyoksydanty zawarte w tych produktach odpowiadają za silny efekt biologiczny.
5. Ważnym źródłem aktywnych biologicznie antyoksydantów jest herbata. Udokumentowano jej znaczący wpływ na potencjał antyoksydacyjny organizmu. Należy propagować jej wysokie spożycie.
6. Alkohol, zawarty zarówno w czerwonym winie, jak i innych napojach, wywiera korzystne wpływy przeciwmiażdżycowe, jeśli jego spożycie jest umiarkowane.
7. Nie można propagować rozpoczynania picia alkoholu z powodów zdrowotnych, z uwagi na ryzyko uzależnień i brak możliwości ustalenia dawki progowej dla ryzyka rozwoju wielu chorób przewlekłych.

Piśmiennictwo:

1. Broekmans W.M., Klopping-Ketelaars W.A., Klufft C. et al.: Fruit and vegetables and cardiovascular risk profile: a diet controlled intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001, 55:636-42.
2. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. et al.: Simvastatin and niacin, antioxidants vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345:1583-92.
3. Cheung M.C., Ahaio X.Q., Chait A. et al.: Antioxidant block the response of HDL to Simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21:1320-6.
4. Collins R., Peto R., Armitage J.: The MRC/BHF Heart Protection Study: preliminary results. *Int. J. Clin. Pract.* 2002, 56:53-6.
5. Corder R., Douthwaite J.A., Lees D.M. et al.: Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2000, 10:63-9.
6. Dow J.S., Hale S.L., Kloner R.A.: Can moderate alcohol intake limit the size of myocardial infarction? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001, 367:662-7.
7. Duffy S. J., Keaney J.F., Holbrook M. et al.: Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001, 104:151-6.
8. Duffy S.J., Vita J.A., Holbrook M. et al.: Effect of acute and

chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001, 21:1084-9. 9. Ford. E.S., Mokhad A.H.: Fruit and vegetable consumption and diabetes mellitus incidence among U.S adults. *Prev. Med.* 2001, 32:33-9.

10. Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y. et al.: A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002, 94:391-8. 11. Hodis H.N., Mack J.W., La Bree L. et al.: Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduced low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis. The Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002, 106: 1453-1459. 12. Joshipura K. J., Hu F. B., Manson J. E. et al.: The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2001, 134:1106-14. 13. Liu S., Lee I.M., Ajani U. et al.: Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. *Int. J. Epidemiol.* 2001, 30:130-5. 14. Liu S., Manson J. E., Cole S.R. et al.: Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, 72: 922-8

15. Liu Y., Tanaka H., Sasazuki S. et al.: Alcohol consumption and severity of angiographically determined coronary artery disease in Japanese men and women. *Atherosclerosis* 2001, 156:177-83. 16. Mc Kechnie R., Rubenfire M., Mosca L.: Antioxidant nutrient supplementation and brachial reactivity in patients with coronary artery disease. *J. Lab. Clin. Med.* 2002, 139:133-9. 17. Mukamal K.J., Maclure M., Muller J.E. et al.: Tea consumption and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2002, 105:2476-81. 18. Obarzanek E., Sacks F. M., Vollmer W. M. et al.: Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 74:80-9. 19. Schramm D.D., Wang J.F., Holt R.R. et al.: Chocolate procyanidins decrease the leucotrien/prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001, 73:36-40.

20. Tanasescu M.: Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001, 38:1836-41. 21. Steinberg D., Witztum J.L.: Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002, 105: 2107-2111.

Rola kwasów tłuszczowych, steroli i stanoli roślinnych oraz błonnika w zapobieganiu miażdżycy

Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska

Institut Żywności i Żywnienia w Warszawie

Zakład Upowszechniania Wiedzy o Żywności i Żywnieniu

Styl życia to sposób bycia człowieka wynikający z wzajemnego oddziaływania warunków, w jakich żyje oraz indywidualnych wzorców zachowania, określonych przez czynniki społeczno-kulturowe i osobiste cechy jego charakteru.

Składowe stylu życia, wywierające niekorzystny wpływ na zdrowie człowieka, to przede wszystkim niewłaściwa dieta, siedzący tryb życia, używki – w tym głównie palenie – oraz stresy życia codziennego. Istnieją liczne badania epidemiologiczne potwierdzające zależność pomiędzy tymi czynnikami a częstością występowania przedwczesnych zgonów z powodu zawału serca czy udaru mózgu. Wiadomym jest, że populacje ludzi o niskim poziomie ryzyka miażdżycy charakteryzują się najdłuższym czasem przeżycia. Dlatego też należy dążyć do przeciwdziałania tym czynnikom wśród jak największej części zagrożonej populacji.

Ogłoszony w 2001 roku przez Narodowy Program Edukacji Cholesterolowej USA (NCEP) trzeci raport ekspertów, dotyczący zaleceń wykrywania, profilaktyki i leczenia podwyższonych poziomów cholesterolu (Adult Treatment Panel III – ATP III), wprowadza nowe pojęcie terapeutycznego stylu życia (therapeutic lifestyle changes – TLC). Terapeutyczny styl życia to zmiany stylu życia prowadzące do redukcji spożycia kwasów tłuszczowych nasyconych (poniżej 7% całkowitej energii) i cholesterolu pokarmowego (poniżej 200 mg dziennie), zwiększenia w diecie nasilających redukcję LDL-cholesterolu stanoli lub steroli roślinnych (2 g dziennie) oraz rozpuszczalnych frakcji błonnika pokarmowego (10–25 g dziennie). Ponadto, aby styl życia oddziaływał terapeutycznie, należy dążyć do redukcji nadwagi i zwiększenia regularnej aktywności fizycznej, aby tracić przynajmniej 200 kcal dziennie.

Kształtowanie prawidłowych zachowań zdrowotnych ludzi to zadanie, które spoczywa na każdym, kto odpowiada za zdrowie innych i posiada zdolność motywowania i przekonywania, iż zdrowie lub choroba w ponad 60% zależy od stylu życia człowieka.

Wydawać by się mogło, iż dieta powinna być elementem stylu życia, w którym najłatwiej wprowadzić zmiany. Jednakże nawyki żywieniowe ludzi, podyktowane tradycją, wzorcami wyniesionymi z domów lub wręcz niewiedzą są tak silne, iż wymagają wieloletnich, systematycznych działań.

W 2002 roku opublikowany został raport ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia i Organizacji ds. Żywności i Rolnictwa (WHO/FAO), będący przeglądem dotychczasowych badań nad wpływem stylu życia, a szczególnie składników die-

ty, na zmniejszenie lub zwiększenie ryzyka chorób dietozależnych, w tym głównie chorób sercowo-naczyniowych. Dokonano podziału na czynniki ryzyka bezsporne, czyli udowodnione w wielu badaniach; prawdopodobne, wymagające potwierdzenia w jeszcze większej liczbie badań. Lista zawiera również tzw. czynniki możliwe, których oddziaływanie, jak dotąd, potwierdzone zostało w zbyt małej ilości badań, co tym samym sugeruje konieczność prowadzenia dalszych obserwacji. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli 1.

W powyższym zestawieniu zwraca uwagę fakt, iż wśród prawdopodobnych elementów stylu życia, zwiększających ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, umieszczono suplementację beta-karotenem. Jest to o tyle istotne, iż dotychczas beta-karoten uznawany był za jedną z witamin antyoksydacyjnych, polecanych w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Ostatnie dziesięciolecie minionego wieku to okres, gdy preparaty witaminowe z beta-karotenem polecane były szerokiemu gronu odbiorców w wielu krajach. W tym czasie w produkcji wielu artykułów spożywczych stosowano suplementację beta-karotenem, jako wyraz profilaktyki miażdżycy. Dlatego stwierdzenia zawarte w raporcie upoważniają do gruntownej rewizji istniejących zaleceń profilaktycznych, jak również technologicznych. Należy jednak zaznaczyć, że naturalne źródła pokarmowe beta-karotenu uznane są za bezspornie zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

Eksperti FAO/WHO zaproponowali również wprowadzenie zmian w dotychczasowych zaleceniach żywieniowych dla populacji generalnych, czyli ludzi zdrowych krajów rozwiniętych, szczególnie w odniesieniu do spożycia tłuszczów. Sugerują, aby udział energii z tłuszczu ogółem w dziennych racjach pokarmowych pozostać na dotychczasowym poziomie, czyli w granicach od 15 do 30%, zmniejszając

	Zmniejszające ryzyko	Zwiększające ryzyko
Bezsporne	<ul style="list-style-type: none"> – Owoce i warzywa – Ryby i oleje rybne – Kwas linolowy – Potas – Małe dawki alkoholu (CHD) – Regularna aktywność fizyczna 	<ul style="list-style-type: none"> – Kwas mirystynowy i palmitynowy – Kwasy TRANS – Wysoka podaż sodu – Otyłość – Nadużywanie alkoholu (udar)
Prawdopodobne	<ul style="list-style-type: none"> – Kwas α-linolenowy – Błonnik pokarmowy – Ziarna i orzechy – Foliiany – Sterole i stanole 	<ul style="list-style-type: none"> – Cholesterol pokarmowy – Niefiltrowana, gotowana kawa – Suplementacja β-karotenem
Możliwe	<ul style="list-style-type: none"> – Flawonoidy – Soja 	<ul style="list-style-type: none"> – Tłuszcze bogate w kwas laurynowy

Tab. 1 Elementy stylu życia zmniejszające/zwiększające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, wg raportu WHO/FAO – 2002.

jednak udział energii z nasyconych kwasów tłuszczowych do 7%, a nie jak dotąd – do 10%. Propozycja wprowadzenia takich zmian pokazuje, iż rola wyższego spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych, jako czynnika zagrażającego zdrowiu populacji, nie budzi wątpliwości. Jest to o tyle nowe, iż dotychczas redukcję spożycia tłuszczów nasyconych poniżej 7% zalecano w tzw. diecie II stopnia wg AHA (American Heart Association), która była proponowana jako kolejny etap leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, szczególnie w ramach profilaktyki wtórnej. W najnowszych zaleceniach brak jest sugestii zmian w spożyciu cholesterolu pokarmowego, którego bezpieczna granica nadal wynosi 300 mg/dziennie, a nie tak jak w diecie II° wg AHA, poniżej 200 mg/dz. Wy tłumaczyć to można faktem, iż cholesterol pokarmowy jako czynnik izolowany, bez jednoczesnej podaży nasyconych kwasów tłuszczowych, u większości ludzi tylko w niewielkim stopniu wpływa na podniesienie poziomu cholesterolu w surowicy krwi.

Omawiane zalecenia sugerują, aby wielkość spożycia kwasów tłuszczowych typu *trans* ograniczyć do poniżej 1% udziału energii. Wynika to z faktu, iż ten typ kwasów tłuszczowych wywiera szczególnie niekorzystny wpływ na profil lipidowy u ludzi, nawet bardziej szkodliwy niż kwasy tłuszczowe nasycone. Spełnienie jednak tego zalecenia nastręczyć może wiele trudności w zwyczajowych modelach żywienia społeczeństw krajów uprzemysłowionych. Kwasy tłuszczowe typu *trans* są wszechobecne; stanowią element składowy wielu produktów spożywczych wysoko przetworzonych, a ponadto są obecne w bardzo popularnych wyrobach typu „fast food”.

Zalecenia w odniesieniu do spożycia tłuszczów, proponowane przez ekspertów WHO/FAO dla populacji generalnej, przedstawiono w tabeli 2.

Propozycja zmian w zaleceniach żywieniowych dotycząca wielkości spożycia tłuszczów pokazuje, iż istnieją niepodważalne dowody naukowe na związek po-

Tłuszcz całkowity	15–30% energii
SAT – kwasy tłuszczowe nasycone	<7% energii
PUFA – kwasy wielonienasycone	6–10% energii
omega - 6	5–8% energii
omega - 3	1–2% energii
Kwasy tłuszczowe TRANS	<1% energii
MUFA – kwasy jednonienasycone	Tł. całkow. – (SAT+PUFA+TRANS)
Węglowodany	55–75% energii
wolne cukry	<10% energii
Białko	10–15% energii
Cholesterol	<300 mg/dz.
Chlorek sodu (sód)	<5 g/dz. (<2 g/dz.)
Owoce i warzywa	≥400 g/dz.

Tab. 2 Zalecenia żywieniowe dla populacji generalnej, wg WHO/FAO – 2002 r.

między wielkością i rodzajem tłuszczów w diecie a zdrowiem ludzi. Z tego względu proponowane zmiany w zaleceniach żywieniowych dla populacji powinny przyczynić się do rewizji dotychczas obowiązujących norm żywienia w wielu krajach, również w Polsce.

Model zwyczajowej polskiej diety dostarcza trzech głównych składników żywieniowych prowadzących do podwyższenia poziomu cholesterolu w surowicy krwi. Należą do nich: wysokie spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, cholesterolu pokarmowego oraz brak równowagi pomiędzy spożyciem energii a jej wydatkowaniem.

Podstawowymi źródłami nasyconych kwasów tłuszczowych (NKT) w pożywieniu jest tłuszcz mleczny, mięso oraz ich przetwory. Nasycone kwasy tłuszczowe podnoszą u większości ludzi poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL w surowicy krwi. Kwas mirystynowy (C14) i palmitynowy (C16) w większym stopniu podwyższają poziom lipidów (cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz HDL) niż kwas laurynowy (C12). W żywności kwas palmitynowy występuje w najszerszej gamie produktów, co oznacza, iż jego spożycie jest najbardziej obfite w porównaniu do pozostałych. Należy przy tym pamiętać, że siła hipercholesterolemicznego oddziaływania tych trzech kwasów zwiększa się, gdy jednocześnie w pokarmach występuje cholesterol pokarmowy.

Innym kwasem nasyconym szeroko występującym w żywności i nie wykazującym niekorzystnego wpływu na poziom lipidów w surowicy jest kwas stearynowy, który w organizmie szybko ulega przekształceniu w kwas oleinowy.

Ostatnie dziesięciolecia przyniosły przemysłowi spożywcemu nowe technologie, a społeczeństwu nowe mody żywieniowe. Pojawienie się na rynku żywności typu fast-food, żywności typu instant i czy żywności wysoko przetworzonej, stało się poważnym źródłem niekorzystnej dla zdrowia generacji tłuszczów, jakimi są kwasy tłuszczowe typu *trans*. Izomery *trans* nienasyconych kwasów tłuszczowych powstają w wyniku utwardzania olejów roślinnych w celach ich technologicznego użycia jako np. tłuszcze piekarnicze, smaźalnicze lub wcześniej szeroko rozpowszechnione margaryny tzw. twarde. Oznacza to tym samym, iż w codziennym żywieniu podstawowym źródłem izomerów *trans* są wyroby przemysłowe, takie jak pieczywo cukiernicze, chipsy, frytki, zupy i dania instant, margaryny twarde i inne. Niewielkie ilości kwasów *trans* występują w produktach nieprzetworzonych, takich jak tłuszcz mleczny czy mięsa wołowe lub baranie, choć w nich ilości izomerów są dość ograniczone. Ich silne promiażdżycowe działanie wyraża się faktem, że nie tylko wpływają na podniesienie stężenia cholesterolu frakcji LDL, to jeszcze powodują obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, czego nie obserwuje się pod wpływem działania nasyconych kwasów tłuszczowych. Stwierdzono, że w diecie bogatej w kwasy *trans* stosunek LDL/HDL jest znamienne wyższy niż w przypadku diety bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe. Ponadto udowodniono, iż wysokie spożycie izomerów *trans* podnosi poziom lipoprote-

iny Lp(a), która jest uznanym, niezależnym czynnikiem zagrożenia miażdżycą. Tak więc ograniczenie w codziennej diecie spożycia kwasów tłuszczowych typu *trans* jest wyzwaniem dla przedstawicieli zdrowia publicznego, technologów i producentów żywności, a zarazem jest jedną z metod pozwalających zmniejszyć częstość chorób sercowo-naczyniowych występujących na tle miażdżycy.

Choć wiadomym jest, iż spożycie tłuszczów ogółem, jako produktów wysokoenergetycznych, należy ograniczać, to jednak w prawidłowo zestawionej diecie nie może zabraknąć wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. W żywności występują: kwas linolowy (LA), który w wyniku desaturacji i emulgacji przekształcony zostaje w kwasy rodziny omega-6 oraz kwas alfa-linolenowy (ALNA), będący prekursorem kwasów rodziny omega-3. Podstawowymi kwasami rodziny omega-6 są kwasy: arachidonowy (AA) i dihomogammalinolenowy (DHGLA), natomiast rodziny omega-3 – to kwas eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Eikozanoidy wywodzące się z kwasu arachidonowego posiadają odwrotne właściwości metaboliczne niż te, które pochodzą z kwasu dokozaheksaenowego. Dlatego, dla zachowania zdrowia, niezbędna jest równowaga podaży w żywności obu rodzajów kwasów: omega-6 i omega-3. Uważa się, że w prawidłowo zbilansowanej diecie stosunek LA/ALNA powinien wynosić nie więcej niż 10. Stosunek ten sugeruje, że równie korzystne jest zwiększanie podaży pokarmowych źródeł kwasu alfa-linolenowego, co i zmniejszanie pokarmów dostarczających kwas linolowy. Pamiętać należy, iż oba rodzaje kwasów tłuszczowych zmniejszają ryzyko choroby niedokrwiennej serca. Podstawowym źródłem pokarmowym kwasów z rodziny omega-6 są oleje: słonecznikowy, sojowy, kukurydziany, oraz margaryny z nich produkowane. Natomiast źródłem kwasów z rodziny omega-3 są ryby, przede wszystkim morskie, oraz w mniejszym stopniu tofu, olej sojowy, rzepakowy, nasiona i zielonolistne warzywa.

Kwasy tłuszczowe z rodziny omega-6 charakteryzują się obniżającym wpływem na poziom cholesterolu frakcji LDL, średnio o 7%. Jak pokazują liczne badania, właściwa podaż wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, na poziomie od 5 do 8% udziału energii w dziennych racjach pokarmowych, sprzyja redukcji wskaźników aterogenności, TC/HDL-C lub LDL/HDL, co z punktu widzenia profilaktyki jest zjawiskiem niezwykle korzystnym. Ten rodzaj kwasów wykazuje niewielki efekt hipotensyjny oraz charakteryzuje się brakiem wpływu na poziom triglicerydów. Zaletą ich oddziaływania na organizm człowieka jest zmniejszanie gotowości prozakrzepowej w naczyniach, do czego dochodzi w wyniku zubażania płytek krwi w kwas arachidonowy. Wykazano, że zastąpienie tymi kwasami w diecie 2% kwasów *trans* zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy o ok. 40%. Pamiętać jednak należy, iż spożycie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nie może być nieograniczone. Spożycie tych kwasów powyżej 10% energii wykazuje niekorzystne efekty, zwiększając podatność frakcji LDL do oksydatywnej modyfikacji (utleniania), nasilającej aterogenezę. Ponadto ich nad-

miar w diecie hamuje syntezę prostacykliny i osłabia odporność organizmu. Należy jednak zaznaczyć, iż w przeciętnej diecie ich spożycie sięga 5–6% energii, czyli i tak jest zbyt małe.

Kwasy tłuszczowe omega-3 charakteryzują się szerokim działaniem w profilaktyce nie tylko choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu, ale i w chorobach autoimmunologicznych, reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Crohn'a czy niektórych chorobach nowotworowych. Jednakże najwięcej badań dotyczy ich działania w prewencji miażdżycy. Stwierdzono, iż wykazują zdolność hamowania wątrobowej syntezy VLDL (lipoprotein o bardzo niskiej gęstości), w efekcie czego dochodzi do redukcji poziomu triglicyderydów w surowicy krwi. Są prekursorami prostaglandyn i leukotrienów, będąc jednocześnie inhibitorami syntezy cytokin i mitogenów. Stymulują śródbłonkowy tlenek azotu, dzięki czemu przeciwdziałają procesom oksydacyjnym. Stąd ich właściwa podaż w diecie zapewnia działanie antyagregacyjne, przeciwzapalne, hipotensyjne oraz przeciwartymiczne. Siła ich działania w organizmie zależna jest jednak od rodzaju kwasu. Kwas dokozaheksaenowy, pochodzący z ryb i tłuszczu rybiego, oddziałuje przede wszystkim na lipidy i lipoproteiny, ciśnienie tętnicze, częstość rytmu serca i wielkość glikemii, natomiast kwas eikozapentaenowy przede wszystkim odpowiada za działanie antyagregacyjne. Dlatego zalecenie spożycia kwasów tłuszczowych omega-3 na poziomie 1–2% udziału energii w dziennych racjach pokarmowych winno być bezwzględnie spełnione. Oznacza to, iż ryby powinny zostać wpisane we wszystkie jadłospisy.

Jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (właściwie kwasu oleinowego) dostarczają nam: oliwa z oliwek, olej rzepakowy, margaryny z nich wytworzone oraz orzechy. Ich odpowiednia zawartość w diecie sprzyja redukcji poziomu glukozy i triglicerydów w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z II typem cukrzycy. Stwierdzono, że wykazują zdolność obniżania podatności LDL na oksydacyjną modyfikację. Ponadto, choć w mniejszym stopniu niż wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-6, redukują cholesterol całkowity i frakcji LDL. Kwasy tłuszczowe jednonienasycone są głównym tłuszczem diety śródziemnomorskiej (oliwa z oliwek), która, jak wykazano w licznych badaniach epidemiologicznych, sprzyja istotnie mniejszej zapadalności oraz umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca.

Kwasy tłuszczowe nasycone i jednonienasycone mogą być syntetyzowane w organizmie człowieka i stąd, w odróżnieniu od wielonienasyconych, nie są zaliczane do kwasów niezbędnych.

Od wielu lat liczne organizacje naukowe przygotowują zalecenia żywieniowe dla populacji w celu zapobiegania chorobom układu krążenia na podłożu miażdżycy. Zakres tych zaleceń na ogół jest bardzo szeroki. Obejmuje z reguły wszystkie aspekty zasad żywienia profilaktycznego, poczynając od ilości posiłków, kaloryczności, na wartości odżywczej kończąc. Towarzyszą im długie listy zakaza-

nych produktów, które budzą często sprzeciw pacjentów, gdyż dotyczą ulubionych przez nich składników diety. Niestety, zalecenia te często odbiegają od zwyczajowych nawyków żywieniowych populacji, do której są adresowane. Nierzadko jest to przyczyną niepowodzeń tych kampanii, gdyż ludzie, do których są one adresowane, nie akceptują wprowadzania daleko idących zmian w swoich dotychczasowych nawykach żywieniowych. Z tego względu istotne wydaje się szukanie prostszych rozwiązań wprowadzania zmian w diecie, których jednak efektywność musi zostać udokumentowana.

Jedną z możliwości, aby sprostać tym oczekiwaniom, jest zamiana w diecie jednego z najczęstszych i bogatych źródeł nasyconych kwasów tłuszczowych – masła, na tłuszcze nienasycone pochodzenia roślinnego – czyli oleje lub margaryny. O tym, że już tak nieduże modyfikacje w diecie przynoszą wymierne efekty terapeutyczne, przekonują nas liczne badania międzynarodowe i również krajowe.

Korzyści z takiej zmiany potwierdzono badaniem klinicznym, przeprowadzonym u zdrowych, młodych mężczyzn. Po zastosowaniu wymiany dotychczas spożywanego masła na margarynę, bogatą w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, w zwyczajowej ilości 30 g dziennie, po czterech tygodniach uzyskano redukcję cholesterolu całkowitego o blisko 7%, a cholesterolu frakcji LDL o 9%. Nie była to jedyna uzyskana korzyść, gdyż dzięki wymianie masła na margarynę nastąpiło zmniejszenie udziału energii z tłuszczów ogółem w diecie badanych osób aż o 3%. Należy przypuszczać, iż nie tylko zmniejszenie udziału energii z tłuszczów pod wpływem zastosowania margaryny, w stosunku do diety z masłem, było korzystnym czynnikiem, mającym wpływ na redukcję stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Wymiana tłuszczu do smarowania zaowocowała również obniżeniem o 4% energii pochodzącej z nasyconych kwasów tłuszczowych, gdyż należy pamiętać, iż margaryna zawiera o blisko 2/3 mniej tych kwasów w takiej samej ilości. Margaryna, stanowiąc dobre źródło wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, spowodowała wzrost ich zawartości w diecie o blisko 5%, wpływając w efekcie na wzrost stosunku P/S (kwasów wielonienasyconych do nasyconych) z 0,30 do 0,78. Stosunek ten w prawidłowej diecie, jak i diecie przeciwmiażdżycowej, winien być najbliższy jedności. Ponadto, w wyniku wymiany masła na margarynę, zmniejszeniu uległa ilość spożywanego cholesterolu pokarmowego, mającego również wpływ na profil lipidowy.

Uzyskanie poprawy profilu lipidowego, pod wpływem tak małych zmian w diecie, potwierdza, iż tłuszczem jadalnym, dominującym w profilaktyce miażdżycy, powinien być tłuszcz roślinny. W omawianym badaniu okazało się, że korzystne zmiany, jakie wystąpiły pod wpływem diety z margaryną, są bardzo szybko niwelowane po powrocie do starych nawyków, czyli masła. Znamienny statystycznie wzrost poziomu cholesterolu całkowitego i frakcji LDL, który nastąpił wskutek powrotu do masła, wskazuje, jak silna jest zależność pomiędzy poziomami lipidów a ilością spożywanych kwasów tłuszczowych nasyconych, szcze-

gólnie mirystynowego, C:14 i palmitynowego, C:16, w które bogate jest masło. Oznacza to, że stosując dietę z masłem, w zwyczajowej ilości około 30 g dziennie, spożywamy o 10 g więcej miazdźcorodnych kwasów tłuszczowych niż przy jedzeniu tej samej ilości margaryny miękkiej, bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe.

Podobne efekty przeciwmiażdżycowego oddziaływania roślinnych tłuszczów jadalnych (margaryn miękkich i olejów) uzyskali badacze w wielu ośrodkach na świecie. Stosując diety z margarynami (bez kwasów *trans*) obserwowali spadek LDL-cholesterolu, odpowiednio od 5% do 12%.

Jak wspomniano wcześniej, zwiększenie udziału w diecie energii pochodzącej z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych powyżej 8%, może powodować, u części osób, obniżenie poziomu cholesterolu frakcji HDL o ok. 2–3%. Oznacza to, iż w przypadku osób z niskimi wartościami HDL (poniżej 35 mg/dl – 0,90 mmol/l), wskazane jest kontrolowanie spożycia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie z rodziny omega-6.

Powyższe przykłady pokazują, iż poprawa wybranych wskaźników zdrowotnych może nastąpić w wyniku niewielkich modyfikacji diety. Należy również przypuszczać, iż sugestie tak niewielkich zmian w diecie powinny być łatwiej akceptowane przez ludzi.

Ostatnie piętnastolecie XX wieku przyniosło zintensyfikowane badania nad tworzeniem nowej żywności o ukierunkowanym, pożądanym oddziaływaniu na organizm człowieka. Odpowiedzią na takie zapotrzebowanie wydają się być margaryny, jogurty i dressingi wzbogacone (suplementowane) sterolami roślinnymi.

Sterole to podstawowe składniki błon komórkowych organizmów zwierzęcych i roślinnych. Fitosterole, to sterole roślinne, swoją budową przypominające cholesterol, będący sterolem, charakterystycznym dla organizmów zwierzęcych. Dotychczas poznanych zostało blisko 40 form steroli roślinnych, z których jednak najbardziej poznane i najczęściej spotykane to beta-sitosterol lub sitostanol, kampesterol lub kampestanol oraz stigmasterol i stigmastanol, które swą budową są najbardziej zbliżone do pierścienia cholesterolowego. Sterole roślinne to nazwa wszystkich związków, które zaliczane są do tej grupy. W efekcie jednak jest to dość myląca nazwa, gdyż sterolami określamy związki nienasycone, czyli posiadające w swym pierścieniu podwójne wiązania oraz stanole – ich formy nasycone, bez wiązań podwójnych. Stanole powstają w wyniku uwodornienia steroli. Wszystkie te związki są słabo rozpuszczalne w tłuszczach (średnio ok. 2%), będąc zarazem nierozpuszczalnymi w wodzie.

Fitosterole (sterole i stanole) są naturalnymi składnikami olejów jadalnych, jednakże ich ilość w olejach jest bardzo zróżnicowana i na ogół dość niska (z rafinacji 2500 ton olejów roślinnych można uzyskać 1 tonę steroli). Występują również w innych produktach, jednakże z punktu widzenia żywienia profilaktyczne-

go te ilości są znikome; nawet u wegetarian, którzy spożywając produkty roślinne, niekiedy tylko przekraczają 1000 mg (1 g) na dobę.

Innym źródłem pozyskiwania steroli roślinnych są elementy podkorowe sosen wysokopiennych, gdzie ich ilości są również małe.

W przeciętnej, zwyczajowej diecie zawartość steroli jest niska. Jak wspomniano, podstawowe źródła tych składników w żywieniu to oleje (zawierają od 100 do 500 mg steroli/100 g), rośliny strączkowe (średnio ok. 220 mg/100 g) oraz niektóre nasiona, np. sezamu czy słonecznika (500–700 mg/100 g). Średnie spożycie steroli roślinnych w różnych krajach jest różne, niemniej należy sądzić, iż w większości krajów europejskich, w tym i w Polsce, wynosi średnio 200–300 mg/dz. W Japonii, gdzie w diecie dominują produkty pochodzenia roślinnego, sięga ok. 400 mg/dz.

Mechanizm hipocholesterolemicznego działania steroli i stanoli sprowadza się do hamowania absorpcji cholesterolu w jelicie cienkim. Sprzyjają temu również kwasy żółciowe wydzielane do dwunastnicy. Rozbite, kuliste drobiny tłuszczu podlegają działaniu lipazy trzustkowej. Sole kwasów żółciowych wytwarzają micelle, do których przenika wolny cholesterol i fosfolipidy, dzięki czemu możliwa jest inkorporacja produktów lipolizy, czyli monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Zanim jednak cholesterol pokarmowy ulegnie wchłonięciu do wnętrza micelli, część jego, 10–15%, ulega estryfikacji z kwasami tłuszczowymi. Dzięki działaniu trzustkowej esterazy cholesterolowej powstają jego formy wolne.

Miejszem absorpcji produktów trawienia tłuszczu jest górna część jelita czczego, przy czym monoglicerydy i kwasy tłuszczowe są absorbowane wcześniej niż cholesterol. Cholesterol z żółci jest lepiej absorbowany niż pochodzący z pokarmów, gdyż w czasie wydzielania żółci zostaje rozpuszczony w micellach, co ułatwia jego absorpcję. Precyzyjny mechanizm transportu cholesterolu i lipidów do komórek jelitowych nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, iż decydującą rolę odgrywa gradient pH. Mieszane micelle nie są transportowane w nienaruszonym stanie. Monoglicerydy, kwasy tłuszczowe i cholesterol, jako produkty rozpuszczalne w tłuszczach, przechodzą przez warstwy lipidowe błon komórkowych rąbka szczoteczkowego do komórek, dzięki połączeniu z białkami oraz w wyniku transportu biernego. W enterocycie jelitowym 70–90% cholesterolu poddane jest estryfikacji z kwasami tłuszczowymi, natomiast triglicerydy są resyntetyzowane z monoglicerydów i kwasów tłuszczowych. Powstałe estry cholesterolu i triglicerydy ulegają połączeniu z apoproteiną B, tworząc chylomikrony, które dopiero są wydzielane do układu chłonnego, aby poprzez transport do przewodu piersiowego przedostać się do krwi, gdzie rozpoczyna się ich droga metaboliczna.

Sterole kompetytywnie zajmują „miejsce” cholesterolu w micellach, powodując jego zwiększone wydalanie ze stolcem, gdyż hamując jego estryfikację w enterocycie, uniemożliwiają transport zwrotny do krwi.

Korzystne oddziaływanie steroli jest możliwe dzięki temu, że hamują absorpcję cholesterolu zarówno endogennego (wątrobowego), jak i egzogennego (pokarmowego) w równym stopniu. Pula cholesterolu w jelicie cienkim to blisko 70% cholesterolu z syntezy wątrobowej, wydzielanego z żółcią, oraz około 30% cholesterolu pokarmowego. Tylko 30–50% cholesterolu pokarmowego jest absorbowane z jelita cienkiego. Na stopień tej absorpcji mają wpływ: ilość wydzielanej żółci, ruchy robaczkowe jelita, czynniki genetyczne (np. fenotyp apoE), tłuszcz pokarmowy, zawartość cholesterolu w pokarmach oraz podaż steroli roślinnych. Widać więc, iż wielkość absorpcji cholesterolu zależy głównie od syntezy cholesterolu w organizmie, przybierając charakter negatywnego sprzężenia zwrotnego: im absorpcja większa tym produkcja wątrobowa niższa, i odwrotnie.

Zjawisko kompensacyjnego wzrostu produkcji cholesterolu w wątrobie, na skutek redukcji jego absorpcji w jelicie, nie jest w stanie zniwelować efektu hipolipemicznego, wywołanego podażą steroli roślinnych. Można jednak przypuszczać, że wzrost syntezy cholesterolu w wątrobie spowodowany jest koniecznością wyrównania jego ubytku w żółci, do której dochodzi na skutek inkorporacji do niej steroli, a nie cholesterolu, w trakcie absorpcji jelitowej. Przypuszcza się, że wzrost syntezy cholesterolu, po podaniu steroli, wpływa na metabolizm apolipoproteiny B. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że wzrost syntezy cholesterolu nie stanowi kompensacyjnego wyrównania jego niedoboru w wątrobie, ale dzięki temu wzrasta reabsorpcja LDL z krwi do wątroby, czemu towarzyszy wzrost receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątrobowych. Jednocześnie zaobserwowano, iż produkcja lipoprotein o bardzo małej gęstości, VLDL, będących prekursorami LDL, w wyniku stosowania steroli zostaje również zmniejszona, co w efekcie wpływa na obniżenie ilości krążących we krwi LDL. Te zmiany zachodzące pod wpływem steroli mogą tłumaczyć, dlaczego redukcja pokarmowej podaży cholesterolu daje ograniczony wpływ na poziom cholesterolu w surowicy krwi.

Dyskutowanym zagadnieniem był problem, czy sterole i stanole obniżają poziom cholesterolu frakcji LDL w takim samym stopniu i w taki sam sposób.

Jak wspomniano na wstępie, badania nad wykorzystaniem steroli roślinnych jako związków redukujących poziom cholesterolu w surowicy krwi mają ponad pięćdziesiąt lat. Ostatnie piętnastolecie obfituje w liczne badania nad ich wykorzystaniem w profilaktyce miażdżycy, dzięki stworzeniu produktów spożywczych, takich jak margaryny, majonezy, dressingi czy jogurty z ich dodatkiem, co dało możliwość szerszego i łatwiejszego zastosowania w codziennym żywieniu. Majonez był pierwszym produktem spożywczym wykorzystanym jako nośnik steroli roślinnych. Jest to jednak produkt trudny do stosowania w codziennym żywieniu. Nowe możliwości otworzyły się, gdy stworzono margaryny, które okazały się najlepszymi produktami do wzbogacania sterolami roślinnymi, z uwagi na odpowiednią zawartość tłuszczu, nierzadko stanowiąc dodatkowe źródło wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Sterole, jako związki nierozpuszczalne

w wodzie, potrzebują tłuszczu jako nośnika, który umożliwia ich trawienie w tym samym odcinku jelita cienkiego, i w podobny sposób, jak cholesterolu.

Zaprezentowane dotychczas wyniki badań pokazują, iż dodatek do zwyczajowego żywienia lub niskotłuszczowej diety steroli lub stanoli powoduje spadek poziomu cholesterolu całkowitego średnio o 7% i frakcji LDL o ok.10%. Niektórzy autorzy sugerują, że spadek poziomu LDL-cholesterolu sięga nawet 15 lub więcej procent, jednakże takie rezultaty osiągnano w czasie jednoczesnego stosowania diety niskotłuszczowej, suplementowanej odpowiednią podażą frakcji rozpuszczalnych błonnika pokarmowego oraz witamin antyoksydacyjnych.

Wielkość redukującego oddziaływania steroli roślinnych zależy od dawki. Na podstawie dotychczasowych obserwacji można sądzić, iż optymalną dawką steroli i stanoli w dziennych racjach pokarmowych jest ilość powyżej 2g, ale nieprzekraczająca 3 g. Zwiększanie dawek powyżej tej ilości nie powoduje wyższej redukcji cholesterolu całkowitego i LDL.

Powyzsze obserwacje zachęcają do stosowania steroli roślinnych, gdyż jak pokazują wieloletnie doświadczenia z praktycznego stosowania diety I° wg AHA, ograniczającej udział energii z tłuszczu ogółem do 30%, a z nasyconych kwasów tłuszczowych do 10%, przynosi efekt obniżenia LDL-cholesterolu średnio od 3 do 4,5%. Przy czym należy zaznaczyć, że zastosowanie takiej diety wymaga od ludzi dość gruntownej zmiany dotychczasowych zachowań żywieniowych i dlatego posiada ograniczoną skuteczność.

Innym, niezwykle korzystnym zjawiskiem terapeutycznego stosowania steroli roślinnych w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią jest fakt, iż nie wywierają one wpływu na poziom cholesterolu frakcji HDL. Jest to czynnik odróżniający je od oddziaływania margaryn bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, których stosowanie przynosi korzystne efekty hipolipemiczne (cholesterolu całkowitego i frakcji LDL), powodując niestety u niektórych również spadek poziomu cholesterolu HDL, średnio o 2–4%. Jest to w wielu wypadkach zjawisko niekorzystne, szczególnie u pacjentów z cukrzycą, u których zaburzenia gospodarki lipidowej charakteryzują się hipertriglicerydemią i niskimi poziomami cholesterolu frakcji HDL. Pamiętać przy tym należy, iż obniżony poziom cholesterolu HDL (poniżej 40 mg/dl) jest niezależnym, istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Dlatego też sterole roślinne stają się szansą na leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej wśród pacjentów z cukrzycą, otyłością typu androidalnego, palaczy papierosów, leczonych hormonalnie, u których często stężenie cholesterolu HDL jest niskie.

W dotychczasowych badaniach stwierdzono, iż zmiany w składzie lipidów zachodzące pod wpływem steroli roślinnych prowadzą do obniżenia wskaźników aterogennych, TC/HDL-C i LDL-C/HDL-C, które są wyrazem korzystnego oddziaływania terapii. Dlatego też, bez względu na podejście do oceny predykcyjnej przy-

datności obu tych wskaźników w ocenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca, należy dążyć w trakcie leczenia do ich obniżania.

Stosowanie margaryn w żywieniu dzieci budziło i budzi wiele, często nieuzasadnionych kontrowersji; odnosi się to również do margaryn ze sterolami. Wyniki badania STRIP pokazują, że sterole roślinne w żywieniu 6-letnich dzieci już po 3 miesiącach przynoszą równie korzystne, jak u dorosłych, efekty hipolipemiczne. Wykazano, iż zastosowanie u zdrowych dzieci 3 g stanoli dziennie powoduje spadek LDL-cholesterolu o 16%, w stosunku do wartości tej frakcji w trakcie stosowania zwyczajowej diety, natomiast podanie 1,5 g stanoli redukuje o 7,5% cholesterol LDL. Stwierdzono, że podaż stanoli nie powoduje u dzieci żadnych ubocznych efektów ani zmian we wskaźnikach antropometrycznych, czy spowolnienia rozwoju psychicznego. Również u dzieci młodszych, od 2 do 5 lat, po podaniu stanoli w ilości 3g na dobę, stwierdzono już po 4 tygodniach redukcję cholesterolu całkowitego o 12%, a cholesterolu LDL o blisko 16%. Porównywano taką dietę do diety wysokobłonnikowej, której zastosowanie u dzieci w takim samym okresie przyniosło redukcję cholesterolu całkowitego tylko o 4%. Uzyskane różnice nie pozostawiają wątpliwości co do skuteczności diety ze sterolami roślinnymi.

Mając na uwadze mechanizm działania steroli, wielu badaczy niepokoi się stwierdzaniem obniżenia stężenia β -karotenu w surowicy krwi, w wyniku ich stosowania. Należy przy tym zaznaczyć, że poziom witaminy A w surowicy krwi nie podlega takim zmianom, podobnie jak pozostałych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Opublikowane w 2002 roku badania pokazują, iż jeśli w dziennej racji pokarmowej nie ma dostatecznej podaży owoców i warzyw stanowiących źródło β -karotenu, to wówczas jego poziom w surowicy krwi obniża się, niezależnie czy podawane są w diecie sterole. Dlatego też zaleca się wszystkim, a szczególnie osobom stosującym sterole roślinne, aby w ich diecie była dostateczna podaż pokarmowych źródeł karotenoidów.

Liczne badania kliniczne i epidemiologiczne z zastosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA sugerują, iż ich hipolipemiczna efektywność u pacjentów z hipercholesterolemią waha się w granicach od 24 do 50%. Wykazano, że jeśli pacjenci z hipercholesterolemią leczeni są, niezależnie od dawki, statynami (lovastatyna, pravastatyna, simvastatyna), to dodatek do ich diety steroli lub stanoli powoduje dodatkowo redukcję cholesterolu całkowitego średnio o 7% i LDL o 10%. Oznacza to, że terapia łączona – statyny i sterole roślinne – przynosi korzystniejsze efekty. Redukcja lipidów u osób leczonych farmakologicznie nie zmienia możliwości hipolipemicznego działania steroli, będąc podobną do wielkości redukcji jaką obserwuje się u osób bez farmakoterapii. Nie u wszystkich terapia statynami i sterolami zwiększa redukcję LDL-cholesterolu w tym samym stopniu. Przypuszcza się, iż jedną z przyczyn może być fakt, iż osoby z wysoką absorpcją i jednocześnie niską syntezą cholesterolu nie odpowiadają obniżeniem poziomu lipidów w czasie stosowania steroli i być może statyn. Natomiast bar-

dzo korzystne efekty uzyskuje się prowadząc terapię skojarzoną u pacjentów z wysoką syntezą i niską absorpcją cholesterolu. Jedno opublikowane badanie francuskie nad łączeniem terapii margarynami wzbogaconymi sterolami z leczeniem fibratami pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, pokazuje korzystny efekt terapeutyczny, którego wyrazem jest zwiększona redukcja, o ok. 3%, cholesterolu LDL. Zagadnienie to wymaga jednak potwierdzenia w wielu innych badaniach.

Jak wynika z dotychczasowych obserwacji, zastosowanie steroli roślinnych w margarynach jest niezwykle obiecujące w prewencji chorób układu krążenia. Należy oczekiwać, iż najbliższe lata potwierdzą opinię M. Law, iż stosowanie w codziennym żywieniu tłuszczów roślinnych wzbogaconych sterolami lub stanolami, poprzez obniżenie cholesterolu frakcji LDL, redukuje ryzyko choroby niedokrwiennej serca o 25%.

Właściwy dobór tłuszczów w diecie nie jest jedynym czynnikiem pożywienia mogącym przyczynić się do utrzymania prawidłowego lub redukcji podwyższonego poziomu lipidów i lipoprotein w surowicy krwi. Każda dieta, zgodna z zasadami prawidłowego żywienia, jako podstawowe źródło energii traktuje węglowodany złożone. W diecie hipolipemicznej węglowodany złożone stanowią powinny źródło ok. 60% energii. Produkty dostarczające węglowodanów, oprócz tego, że są źródłem energii, stanowią źródło błonnika pokarmowego, witamin i składników mineralnych, bez których nie można skomponować prawidłowej, hipolipemicznej diety.

Wczesna definicja opisująca błonnik pokarmowy sprowadzała się do określania go jako substancji resztkowych pochodzenia roślinnego, które nie podlegają trawieniu w przewodzie pokarmowym ssaków. Definicja ta obejmowała wszystkie znane składniki określane mianem błonnika, czyli celulozę, hemicelulozę, pektynę i ligniny wraz z gumami i śluzami. Według przynależności chemicznej są to związki organiczne zaliczane do nieskrobiowych polisacharydów oraz lignin. Obie definicje wskazują jednak, że błonnik pokarmowy składa się z różnorodnych elementów strukturalnych ścian komórkowych roślin.

Spożywana przez człowieka żywność pochodzenia roślinnego odgrywa bardzo zróżnicowaną fizjologiczną rolę i niełatwo jest oddzielić poszczególne funkcje jej składowych, w tym i błonnika pokarmowego. W produktach pochodzenia roślinnego zawarte są bowiem liczne związki, oddziałujące różnorodnie na organizm człowieka. Należą do nich, oprócz błonnika, węglowodany, białka, tłuszcze, witaminy i składniki mineralne. Stąd ściśle zdefiniowanie roli poszczególnych składowych błonnika pokarmowego jest niezwykle trudne. Jednakże, jak pokazują badania nad składem wartości odżywczej żywności pochodzenia roślinnego, w naszym świecie występują rośliny jadalne o zróżnicowanej ilości poszczególnych frakcji błonnika, i dzięki temu możliwe jest przybliżenie jego roli i znaczenia w prawidłowym odżywianiu. Pamiętać jednak należy, że spożywana przez człowieka żywność pochodzenia roślinnego poddawana jest często różnym obrób-

kom, czy to technologicznym czy kulinarnym, w konsekwencji czego funkcja fizjologiczna, jak i zawartość poszczególnych frakcji błonnika, może ulegać zmianom.

Z powodu oddziaływania błonnika na organizm człowieka dokonano jeszcze jednego jego podziału: na frakcje rozpuszczalne i nierozpuszczalne w wodzie. Błonnik rozpuszczalny to pektyny, hemicelulozy i gumy, które podlegają bakteryjnej fermentacji w przewodzie pokarmowym, wykazując wpływ na przemiany metaboliczne węglowodanów i tłuszczów. Natomiast frakcję nierozpuszczalną stanowią: celuloza, inne hemicelulozy i ligniny, które wywierają wpływ na pracę jelit, zarówno jelita cienkiego, jak i przede wszystkim jelita grubego, szczególnie okrężnicy. Rola tej frakcji błonnika sprowadza się do przyspieszania pasażu jelitowego, zwiększania masy stolca, pochłaniania i wiązania niektórych substancji, również toksycznych, z przewodu pokarmowego. Jak pokazała metaanaliza wielu badań epidemiologicznych, istnieje ścisła korelacja pomiędzy zawartością błonnika pokarmowego w diecie, a częstością występowania raka jelita grubego.

Rola błonnika sprowadza się nie tylko do poprawy czynności jelita grubego, poprzez skrócenie czasu pasażu, wzrost masy stolca oraz regulację procesu defekacji, ale również odgrywa istotną rolę w redukcji cholesterolu.

Podatność błonnika na procesy fermentacyjne pod wpływem mikroflory jelitowej decyduje o hamowaniu wątrobowej syntezy cholesterolu. Dochodzi do tego dzięki powstawaniu krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak kwas octowy, propionowy, masłowy i kapronowy. Tę zdolność wykazują przede wszystkim pektyna i guma guarowa. Na procesy fermentacyjne całkowicie oporna jest celuloza, która nie posiada zdolności wiązania kwasów żółciowych. Zdolność wiązania kwasów żółciowych, będących nośnikiem cholesterolu, sprawia, że hamowany jest ich zwrotny transport do wątroby, co wpływa na obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy krwi. Wiązanie kwasów żółciowych przyczynia się również do zmniejszenia litogenności żółci.

Obserwacje epidemiologiczne potwierdziły, że populacje odżywiające się pokarmem bogatym w błonnik pokarmowy mają zwykle mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego, a przede wszystkim cholesterolu frakcji LDL. Stwierdzono, że warzywa, rośliny strączkowe, otręby owsiane i jęczmień, w których przeważają frakcje rozpuszczalne w wodzie, wykazują najskuteczniejszy wpływ redukujący poziom cholesterolu w surowicy krwi. Przyjmuje się, że zdolność obniżania cholesterolu wynosi średnio od 5–10%, jednakże istnieją doniesienia, że przy dawkach powyżej 35g dziennie można obniżyć wyjściowe poziomy cholesterolu nawet o 25%. Nie stwierdzono natomiast wpływu działania błonnika na frakcję HDL. Mechanizm hipolipemicznego wpływu błonnika nie jest do końca wyjaśniony. Najbardziej prawdopodobny jest mechanizm wiązania kwasów żółciowych w jelicie, jednakże są podnoszone i inne mechanizmy, jak choćby modyfikacja (hamowanie) syntezy cholesterolu w wątrobie poprzez krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe. Przypuszcza się również, że dieta bogata w węglowodany złożone i błon-

nik pokarmowy powstrzymuje lipogenezę. Wynika z tego, że oddziaływanie hipolipemiczne błonnika może być wieloczynnikowe, co wymaga jeszcze badań.

Liczne doniesienia wskazują ponadto na korzystną rolę błonnika pokarmowego w redukcji poposiłkowej glikemii oraz odpowiedzi insulinowej. Takie działanie błonnika obserwowano u osób zdrowych oraz u pacjentów z różnymi typami cukrzycy. Stwierdzono, że błonnik opóźnia opróżnianie żołądka i jelita cienkiego, powodując zwolnienie odpowiedzi glikemicznej. Ponadto, przedłużając przebywanie pokarmów w jelitach, powoduje zmniejszanie wchłaniania glukozy i triglicerydów, w efekcie zmniejszając zapotrzebowanie na insulinę oraz doustne środki hipoglikemizujące, jak np. pochodne sulfonilomocznika. Jednym z mechanizmów takiego działania jest zwiększenie lepkości treści pokarmowej, poprzez tworzenie żeli, które zwalniają pasaż w jelicie cienkim. Wykazano, że frakcje błonnika nierozpuszczalne w wodzie – przyspieszają, natomiast rozpuszczalne – opóźniają pasaż treści pokarmowej przez jelito cienkie. Wynika z tego, że dla pacjentów z podwyższonymi poziomami glukozy i cholesterolu, winny być polecane przede wszystkim jarzyny liściaste, bulwiaste i korzeniowe, płatki owsiane, mąki razowe oraz kasze i owoce, które są bogatym źródłem rozpuszczalnych frakcji błonnika pokarmowego. Dla chorych na cukrzycę przyjmuje się, że dobowe spożycie błonnika pokarmowego powinno wynosić nie mniej niż 15 g na 1000 kcal.

Piśmiennictwo:

1. Anttolainen M., Luoto R., Uutela A., Boice J.D. Jr, Blot W.J., McLaughlin J.K., Puska P.: Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester margarine in Finland: an approach to study functional foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 2000; 101(11): 1365-1368.
2. Bemelmans W.J.E., Broer J., Feskens E.J.M., i wsp.: Effect of an increased intake of (α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 75(2), 221.
3. Blair S.N., Capuzzi D.M., Gottlieb S.O., Nguyen T., Morgan J.M., Cater N.B.: Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86:46-52.
4. Brown L., Rosner B., Willet WW., Sacks FM.: Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 30-42.
5. Brown W.V.: What are the priorities for managing cholesterol effectively? *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(4): 21F-24F.
6. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of the Joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, 2002.
7. Gylling H., Miettinen T.A.: A review of clinical trials in dietary interventions to decrease the incidence of coronary artery disease. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.*, 2001, 2(3), 123.
8. Hallikainen M.A., Sarkkinen E.S., Gylling H., Erkkilä A.T., Uusitupa M.J.: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester-enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54: 715-725.
9. Jones P.J., Raeini-Sarjaz M., Ntaniou F.Y., Vanstone C.A., Feng J.Y., Parsons W.E.: Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol esters. *J. Lipid Research.* 2000; 41: 697-705.
10. Judd J.T., Baer D.J., Clevidence B.A. i wsp.: Effects of margarine compared with those of butter on blood lipid profiles related to cardiovascular disease risk factors in normolipemic adults fed controlled diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 68(4), 768.
11. Kevin C.M., Davidson M.H., Umporowicz D.M. i wsp.: Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 74, 33.
12. Kozłowska-Wojciechowska M., Bukowska H., Makarewicz-Wujec M. i wsp.: Reduction of the plasma LDL-cholesterol level among young men as a result of the change from butter to margarine on the unbalanced diet. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2001, 105, 29.
13. Law M.: Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ.*, 2000, 320, 861.
14. Leaf A., Kang J.X., Xiao Y.F., et al: The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary N-3 fatty acids. *J. Membr. Biol.* 1999, 172; 1-11.

15. Lemieux I., Lamarche B., Couillard C., Pascot A., Cantin B., Bergeron J., Dagenais G.R., Despres J.P.: Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch. Intern.Med.* 2001; 161(22): 2685-2692. 16. Lichtenstein A.H., Deckelbaum R.J.: AHA Science Advisory: Stanol/sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation.*, 2001, 103, 1177. 17. Ludwig D.S., Pereira M.A., Kroenke C.H. et al.: Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular risk factors in young adults. *JAMA*, 1999; 282; 1539-1546. 18. Maki K.C.: Lipid response to plant sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a step1 diet. *Circulation*, 1999, 98, 226. 19. Miettinen T.A., Strandberg T.E., Gylling H.: Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1340.
20. Neil H.A., Meijer G.W., Roe L.S.: Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosc.* 2001; 156(2): 329-337. 21. Nigon F., Serfaty-Lacrosniere C., Beucler I., Chauvois D., Neveu C., Giral P., Chapman M.J., Bruckert E.: Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001 Jul;39(7):634-40. 22. Nilo B., Cater N.B.: Plant Stanol Ester: Review of cholesterol-lowering efficacy and implications for coronary heart disease risk reduction. *Prev. Cardiol.*, 2000, 3, 121. 23. Noakes M., Clifton P., Ntanos F., Shrapnel W., Record I., McInerney J.: An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75(1): 79-86. 24. Normen L., Dutta P., Lia A., Andersson H.: Soy sterols ester and (-sitostanol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(4): 908-913.
25. Ntanos F.: Plant sterol-ester-enriched spreads as an example of a new functional food. *Eur.J.Lipid Sci. Technol.*, 2001, 103, 102. 26. Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W., et al.: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336; 129-133. 27. Plat J., Mensink R.P.: Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2001, 11, 31. 28. Plat J., Kerkhoffs D.A.J.M., Mensink R.P.: Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Curr. Opin. Lipidology*, 2000, 11, 571. 29. Rimm E.B., Ascherio A., Giovannucci E. et al.: Vegetable, fruit and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA*, 1996; 275; 447-51.
30. Schaefer E.J.: Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002, 75(2), 191. 31. Shikany J.M., Ala B., White G.L.: Dietary guidelines for chronic disease prevention. *Southern Med. J.* 2000; 93; 1138-1151. 32. Tammi A., Rönkämaa T., Gylling H., Rask-Nissilä L., Viikari J., Tuominen J., Pulkki K., Simell O.: Plant stanol ester margarine lowers serum total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations of healthy children: the STRIP project. *J.Pediatr.* 2000; 136: 503-510. 33. Tikkanen M.J., Hogstrom P., Tuomilehto J., Keinanen-Kiukkaanniemi S., Sundvall J., Karppanen H.: Effect of a diet based on low-fat foods enriched with non esterified plant sterols and mineral nutrients on serum cholesterol. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88(10): 1157-1162. 34. Truswell A.S.: Meta-analysis of the cholesterol-lowering effects of dietary fibre. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70 (5); 942-943.
35. Truswell A.S. Cereal grains and coronary heart disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2002; 56; 1-14. 36. Vuorio A.F., Gylling H., Turtola H., Kontula K., Ketonen P., Miettinen T.A.: Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arteriosc. Tromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 500. 37. Weststrate J.A., Meijer G.W.: Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998, 52, 334. 38. Williams C.L., Bollella M.C., Strobino B.A., Boccia L., Campanaro L.: Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J. Am. Coll. Nutr.* 1999; 18(6): 559-562. 39. Young I.S., McEwen J.: Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001, 29, 358-361.
40. Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). Final Report. NIH publication No.02-5215, September 2002

Strategia leczenia zaburzeń lipidowych w praktyce lekarza pierwszego kontaktu

Longina Kłosiewicz-Latoszek

Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

Poradnia Chorób Metabolicznych

Hiperlipidemie, czyli zaburzenia w gospodarce lipidowej, uznane zostały za jeden z ważniejszych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS), która z kolei jest główną przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych, w tym także w Polsce. Leczenie zaburzeń lipidowych, co zostało wykazane w licznych badaniach klinicznych, pozwala zmniejszyć ryzyko incydentów wieńcowych, zgonów ogółem, zabiegów rewaskularyzacyjnych oraz poprawić jakość życia, a także zahamować progresję bądź spowodować regresję zmian miażdżycowych. Ogólnie można zatem stwierdzić, iż zasadniczym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest profilaktyka oraz leczenie miażdżycy i jej powikłań.

Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca

Zaburzenia lipidowe charakteryzują się podwyższeniem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i trójglicerydów oraz obniżeniem HDL cholesterolu w surowicy.

W oparciu o badania eksperymentalne, epidemiologiczne i kliniczne przyjmuje się, iż właściwości miażdżycorodne wykazują lipoproteiny LDL. Wysokie stężenie LDL cholesterolu przyspiesza proces miażdżycy. Częsteczki LDL przenikają do ściany naczyń i po oksydatywnej modyfikacji nabierają powinowactwa do makrofagów. Przeładowanie tych komórek cholesterollem prowadzi do powstania komórek piankowatych i rozwoju miażdżycy. Zatem redukcja LDL cholesterolu jest zasadniczym celem postępowania w profilaktyce pierwotnej i wtórnej choroby niedokrwiennej serca.

Podwyższone stężenie trójglicerydów (TG) nie wpływa bezpośrednio na rozwój miażdżycy, jednakże hipertrójglicerydemii towarzyszą zaburzenia przyspieszające ten proces. Są to: niskie poziomy HDL cholesterolu, obecność tzw. małych, gęstych cząsteczek LDL, obecność remnantów VLDL, zwiększona gotowość prozakrzepowa oraz insulinooporność. Również badania epidemiologiczne i metaanalizy wskazują, że trójglicerydy są niezależnym czynnikiem ryzyka. Powyższe dane dowodzą, że redukcja poziomu trójglicerydów winna być, obok redukcji stężenia LDL cholesterolu, istotnym elementem postępowania w profilaktyce ChNS. W rzadkich przypadkach, gdy poziom trójglicerydów jest bardzo wysoki

(>500 mg/dl), początkowym celem leczenia jest zapobieganie wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki. Do tego niezbędne jest zastosowanie diety o bardzo małej zawartości tłuszczów (<15% całkowitego spożycia energii), a następnie zastosowanie fibratu bądź kwasu nikotynowego. Dopiero po obniżeniu poziomu trójglicerydów do wartości <500 mg/dl, należy skierować główne wysiłki na zmniejszenie poziomu LDL cholesterolu, w celu zmniejszenia ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Z badań epidemiologicznych wynika, że niski poziom HDL cholesterolu jest niezależnym czynnikiem ryzyka ChNS. Wiąże się to z rolą lipoprotein HDL w transporcie zwrotnym cholesterolu ze ściany tętnicy do wątroby. Wyniki badań ostatnich lat dowodzą, iż działanie przeciwmiażdżycowe tych lipoprotein ma też związek z innymi ich właściwościami, takimi jak: hamowanie proliferacji komórek śródbłonna, znoszenie cytotoksycznego efektu oksydowanych LDL, hamowanie adhezji leukocytów do śródbłonna poprzez spadek ekspresji VCAM-1, modulacja procesów krzepnięcia i fibrylizy. Lipoproteiny HDL mogą stabilizować blaszkę miażdżycową i zmniejszać jej wrażliwość na pęknięcie. Kardioprotekcyjne działanie HDL podnosi znaczenie leków podnoszących stężenie tych lipoprotein.

Ogólne zasady postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych

Przystępując do leczenia zaburzeń lipidowych, należy postępować według następującego schematu:

- ustalić rodzaj zaburzeń lipidowych
- określić ogólne ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego
- ustalić docelowe poziomy lipidów i lipoprotein
- rozpocząć postępowanie nefarmakologiczne, a w uzasadnionych przypadkach zastosować leki hipolipemiczne.

Zgodnie z rekomendacjami Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, stężenie cholesterolu całkowitego (TC) winno być oznaczane począwszy od 20. roku życia (1). Jeżeli cholesterol całkowity jest mniejszy niż 200 mg/dl (5,2 mmol/l), badanie należy powtórzyć za 5 lat. Natomiast wskazaniem do wykonywania pełnego profilu lipidowego są choroby sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, stężenie TC \geq 230 mg/dl (6,0 mmol/l) oraz cukrzyca, otyłość (wskaźnik BMI > 30,0) i palenie papierosów.

W celu rozpoznania zaburzeń lipidowych należy wykonać co najmniej dwukrotnie, na czczo, oznaczenia całego lipidogramu, tzn. stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów (TG) i HDL cholesterolu. Poziom LDL cholesterolu wyliczamy ze wzoru Friedewalda (LDL = cholesterol całkowity – (HDL cholesterol + trójglicerydy/5) mg/dl). Wykonanie pełnego profilu lipidowego daje możliwość

rozpoznania rodzaju hiperlipidemii, co jest wysoce przydatne przy wyborze metody leczenia.

Należy również pamiętać, że zaburzenia lipidowe mogą wystąpić w przebiegu niektórych schorzeń bądź przyjmowania leków (tab. 1) (2, 3). Są to tzw. hiperlipidemie wtórne. W celu ich wykluczenia należy wykonać dodatkowe badania laboratoryjne: stężenie glukozy, badania czynności wątroby, stężenie kreatyniny, testy czynności tarczycy, stężenie hemoglobiny, morfologia z rozmazem, białko w moczu. Po stwierdzeniu zmian w badaniach laboratoryjnych, które mogą być markerem chorób wywołujących wtórne zaburzenia lipidowe, należy najpierw leczyć chorobę podstawową. Jeżeli pomimo leczenia, np. wyrównania cukrzycy czy schorzeń tarczycy, zaburzenia lipidowe nadal utrzymują się, należy rozpocząć leczenie hiperlipidemii według omawianego schematu.

Dla lekarza praktyka najbardziej przydatna jest terapeutyczna klasyfikacja hiperlipidemii (tab. 2).

Klasyfikacja ta uwzględnia następujące rodzaje zaburzeń: hipercholesterolemię, hiperlipidemię mieszaną, hipertrójglicydemię i zespół chylomikronemii. Ostatnio w literaturze podkreśla się konieczność leczenia niskich poziomów HDL cholesterolu i wysokich trójglicerydów. Zaburzenia te nazywane dyslipidemią wchodzi w skład zespołu metabolicznego.

Zgodnie z zaleceniami Komisji Profilaktyki PTK oraz wytycznymi innych ekspertów ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego określamy w oparciu o towarzy-

Endokryjne <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca • choroby tarczycy • choroby przysadki • ciąża 	Choroby wątroby <ul style="list-style-type: none"> • cholestaza • choroby miększu wątroby • kamica
Choroby nerek <ul style="list-style-type: none"> • zespół nerczycowy • przewlekła niewydolność nerek 	Wzrost immunoglobulin <ul style="list-style-type: none"> • szpiczak • makroglobulinemia • toczeń rumieniowaty
Leki <ul style="list-style-type: none"> • β blokery • diuretyki tiazydowe • kortykosterydy • estrogeny, progestageny • retinoidy • fenytoina, fenobarbituran • cyklosporyna 	Hiperurikemia
	Inne choroby <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia spichrzania glikogenu • lipodystrofia • porfiria • paraproteinemia
	Pochodzenia żywieniowego <ul style="list-style-type: none"> • otyłość • alkohol • <i>anoreksja nervosa</i>

Tab. 1 Przyczyny hiperlipidemii wtórnej.

szące czynniki ryzyka ChNS, takie jak: nadciśnienie, palenie papierosów, wiek, płeć, menopauza, wywiad rodzinny, obecność choroby niedokrwiennej serca lub choroby tętnic obwodowych, bądź cukrzyca (1, 4, 5, 6). W oparciu o nasilenie oraz ilość i rodzaj czynników ryzyka ustala się, czy pacjent ma ryzyko łagodne, umiarkowane, duże, bądź bardzo duże (tab. 3). Określenie stopnia ryzyka danego pacjenta pozwala nam ustalić docelowe wartości lipidów i lipoprotein (tab. 4).

Leczenie dietetyczne hiperlipidemii

Leczenie zaburzeń lipidowych obejmuje postępowanie niefarmakologiczne i farmakoterapię. W ramach postępowania niefarmakologicznego konieczna jest zmiana sposobu odżywiania, zwiększenie aktywności fizycznej i zaprzestanie palenia papierosów. Okres leczenia niefarmakologicznego zależy od ogólnego ryzyka pacjenta. U osób z ryzykiem łagodnie bądź umiarkowanie podwyższonym okres ten może wynosić od 3 do 6 miesięcy. Natomiast w grupach wysokiego ryzyka leki można podawać wcześniej, tzn. równocześnie z postępowaniem niefarmakologicznym.

Główne zalecenia dietetyczne u osób z hipercholesterolemią to zmniejszenie nadwagi i ograniczenie spożycia tłuszczu ogółem, kwasów tłuszczowych nasyconych (tłuszczów pochodzenia zwierzęcego) i cholesterolu pokarmowego. U osób z podwyższonym poziomem trójglicerydów należy ponadto ograniczyć spożycie alkoholu i cukru. W zespole chylomikronemii obowiązuje stosowanie diety bardzo niskotłuszczowej (<15% ogółu energii), czyli ograniczenie tłuszczów nie tylko pochodzenia zwierzęcego ale również pochodzenia roślinnego. We wszystkich rodzajach zaburzeń lipidowych zaleca się również zwiększenie spożycia owoców i warzyw ze względu na zawartość przeciwutleniaczy (witaminy antyoksydacyjne i flawonoidy) oraz błonnika. Zmieniając sposób żywienia, zgodnie z przedstawionymi powyżej zaleceniami, można w warunkach ambula-

Rodzaj zaburzeń	Cholesterol całkowity	LDL cholesterol	Trójglicerydy	Inne zaburzenia
Hipercholesterolemia	≥200 mg/dl	≥130 mg/dl	w normie	
Hiperlipidemia mieszana	≥200 mg/dl	≥130 mg/dl	≥150 mg/dl	
Hipertrójglicerydemia	prawidłowy lub podwyższony	w normie	≥150 mg/dl	
Zespół chylomikronemii	na ogół wysoki	w normie	zazwyczaj > 1000 mg/dl	chylomikrony wysoki VLDL chol.
Dyslipidemia	w normie	zazwyczaj w normie	≥150 mg/dl	niski HDL chol. małe, gęste LDL

Tab. 2 Klasyfikacja zaburzeń lipidowych.

Aby otrzymać stężenie w mmol/l, należy: cholesterol (mg/dl)/38,5; trójglicerydy (mg/dl)/88,5.

Ryzyko łagodne	Ryzyko umiarkowane	Ryzyko duże	Ryzyko bardzo duże
<ul style="list-style-type: none"> • jeden lub dwa łagodne czynniki ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> • jeden umiarkowany czynnik ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> • jeden silny czynnik ryzyka • dwa umiarkowane czynniki ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> • przynajmniej jeden bardzo silny czynnik ryzyka (w szczególności ChNS)* • przynajmniej dwa silne czynniki ryzyka • przynajmniej trzy umiarkowane czynniki ryzyka
<p><i>Łagodne czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - LDL-cholesterol: 130-159 mg/dl (3,4-4,1 mmol/l) - (TC: 200-239 mg/dl; 5,2-6,2 mmol/l) - RRS: 140-159 mmHg i/lub RRR: 90-99 mmHg 	<p><i>Umiarkowane czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - palenie papierosów - LDL-cholesterol: 160-210 mg/dl (4,1-5,4 mmol/l) - (TC: 240-300 mg/dl; 6,2-7,8 mmol/l) - HDL-cholesterol: ≤ 36 mg/dl u mężczyzn (0,9 mmol/l) ≤ 40 mg/dl u kobiet (1,0 mmol/l) - RRS: 160-179 mmHg i/lub RRR: 100-109 mmHg - mężczyzna >45 lat - kobieta >55 lat - przedwczesna menopauza - przedwczesne występowanie IHD lub chorób tętnic obwodowych na tle miażdżycy u krewnych 1. stopnia - krewni mężczyźni < 55. r. życia - krewnie kobiety < 65. r. życia 	<p><i>Silne czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 lub więcej papierosów dziennie - LDL-cholesterol >210 mg/dl (5,4 mmol/l) - (TC >300 mg/dl; 7,8 mmol/l) - RRS ≥ 180 mmHg i/lub RRR ≥ 110 mmHg 	<p><i>Bardzo silne czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba niedokrwienna serca - klinicznie udokumentowane choroby innych tętnic - hiperlipidemia rodzinna - cukrzyca

Tab. 3 Kategorie ryzyka epizodu choroby niedokrwiennej serca (wg Komisji Profiliaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego).

*ChNS: przebiegi zawal serca, dusznica bolesna, przebiegi zabieg rewaskularyzacyjny na tętnicach wieńcowych, angiograficznie stwierdzona miażdżycza tętnic wieńcowych. TC – cholesterol całkowity, TG – trójglicerydy, chol-cholesterol, RRS – ciśnienie tętnicze skurczowe, RRR – ciśnienie tętnicze rozkurczowe.

toryjnych obniżyć stężenie LDL cholesterolu średnio o 5–10%, trójglicerydów o 10–20%, a w niektórych przypadkach nawet do 40%.

Leczenie farmakologiczne

Jeżeli pomimo przestrzegania zaleceń dietetycznych nie osiągnięto zamierzonych celów leczenia, należy rozważyć wprowadzenie leków hipolipemicznych w zależności od zaburzeń lipidowych (tab. 5, 6). W codziennej praktyce lekarskiej najczęściej stosowane są statyny i fibraty.

Ogólne ryzyko	Poziom lipidów				HDL cholesterol
	LDL cholesterol		Trójglicerydy		
	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L	
Umiarkowane	<160	<4,1	<150	<1,7	kobiety:
Duże	<130	<3,4	<150	<1,7	>50 mg/dl (1,3 mmol/L)
Bardzo duże	<100	<2,6	<150	<1,7	mężczyźni: >40 mg/dl (1,0 mmol/L)

Tab. 4 Docelowe poziomy LDL cholesterolu, trójglicerydów i HDL cholesterolu w zależności od ryzyka choroby niedokrwiennej serca (wg ATP III).

Zaburzenia gospodarki lipidowej	Zalecane leki
Hipercholesterolemia (↑ LDL cholesterolu)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) • Leki przerywające krążenie kwasów żółciowych (żywice) • Fibraty • Kwas nikotynowy
Hiperlipidemia mieszana (↑ VLDL-TG oraz LDL chol.)	<ul style="list-style-type: none"> • Fibraty • Statyny • Kwas nikotynowy
Hipertrójglicerydemia (↑ VLDL-TG)	<ul style="list-style-type: none"> • Fibraty • Kwas nikotynowy
Zespół chylomikronemii (↑ VLDL i chylomikrony)	<ul style="list-style-type: none"> • Fibraty • Kwas nikotynowy
Dyslipidemia (↓ HDL cholesterolu i ↑ trójglicerydów)	<ul style="list-style-type: none"> • Fibraty • Kwas nikotynowy

Tab. 5 Wskazania do wyboru leków hipolipemicznych.

Grupa leków + przykłady	Zakres dawki (diennej)	Przeciwwskazania	Działania uboczne
Żywyce Cholestyramina Kolestypol	4-24 g 5-30 g	Podwyższone stężenie trójglicerydów, całkowita niedrożność dróg żółciowych, wrzód trawienny, zaparcia	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaparcia, biegunka; mogą upośledzać działanie innych leków; podwyższenie stężenia trójglicerydów
Fibraty Bezafibrat Ciprofibrat Fenofibrat Gemfibrozil	3x200 mg; 1x400 mg 1x100 mg 3x100 mg; 1x200 mg; 1x267 mg 1x900 mg; 1x1200 mg	Ciężkie upośledzenie funkcji wątroby lub nerek, choroby pęcherzyka żółciowego, zespół nerczycowy, nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nudności, wysypka, bóle mięśniowe (+miopatia); mogą zwiększać działanie leków przeciwkrzepliwych; zaburzenia potencji, wypadanie włosów
Inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) Atorwastatyna Fluwastatyna Lowastatyna Prawastatyna Simwastatyna	10-80 mg 20-80 mg 20-80 mg 10-40 mg 10-80 mg	Czynna choroba wątroby, nadwrażliwość, ciąża, karmienie piersią, kobiety w wieku rozrodczym, (jeżeli nie ma zabezpieczenia antykoncepcyjnego)	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wzdęcia, podwyższenie enzymów wątrobowych i mięśniowych (+miopatia), wysypka; lowastatyna i simwastatyna nasilają działanie antykoagulantów
Kwas nikotynowy i jego pochodne Kwas nikotynowy (niacyna) Acipimoks	100-3000 mg 250-750 mg	Upośledzenie funkcji wątroby, ostry zawał serca, dna, ciąża, karmienie piersią, wrzód trawienny, nadwrażliwość	Zaczerwienienie twarzy, świąd, nudności, nietolerancja glukozy (nie obserwowana w przypadku acipimoksu), dyspepsja, hiperurykemia

Tab. 6 Leki hipolipemiczne – dawkowanie, przeciwwskazania, działanie uboczne

Statyny (inhibitory reduktazy HMG-CoA)

Statyny (atorwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna, rosuwastatyna) są lekami najsilniej obniżającymi stężenie LDL cholesterolu (średnio o 20–40%). Statyny ponadto obniżają poziom trójglicerydów o 10–20% i podnoszą stężenia HDL cholesterolu o 5–15%. Z powodu dużej skuteczności

statyny powinny znajdować zastosowanie przede wszystkim u ludzi z wysokim ryzykiem ChNS, u których wymagania odnośnie docelowych stężeń LDL cholesterolu są największe. Dotyczy to w pierwszym rzędzie pacjentów z ChNS, miażdżycą naczyń obwodowych oraz hipercholesterolemią rodzinną i pacjentów z cukrzycą bądź wieloma czynnikami ryzyka. Szczególna rola statyn w profilaktyce wtórnej ChNS wynika z obserwacji, że leki te redukują zagrożenie kolejnym epizodem wieńcowym oraz przedłużają życie pacjentów i poprawiają jego jakość. Statyny mogą być także stosowane w profilaktyce pierwotnej. U osób bez ChNS statyny zmniejszają częstość występowania epizodów wieńcowych, co zostało opisane w innym rozdziale.

Poza działaniem na profil lipidowy, statyny wykazują działanie plejotropowe, które ogólnie można opisać jako antyoksydacyjne, przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, poprawiające funkcję śródbłonna i stabilizujące blaszkę miażdżycową. Statyny mogą nieco różnić się wpływem na poszczególne elementy procesu miażdżycowego. Ponieważ na obecnym etapie wiedzy nie można jeszcze określić, która statyna jest najkorzystniejsza klinicznie ze względu na działanie plejotropowe, lekarz praktyk przy wyborze statyn powinien kierować się stężeniem LDL cholesterolu i ogólnym ryzykiem pacjenta. Chorzy z dużym ryzykiem ChNS i wysokim stężeniem LDL cholesterolu będą wymagali zastosowania statyny najsilniejszej i w dużej dawce, pozwalającej uzyskać docelowe wartości LDL, czyli poniżej 100 mg/dl.

Wskazaniem do stosowania statyn są hipercholesterolemia i hiperlipidemia mieszana. W tym ostatnim zaburzeniu statyny można stosować w monoterapii bądź w skojarzeniu z fibratami lub kwasem nikotynowym. W hipercholesterolemii do statyn można dodać żywicę. Należy podkreślić, iż o rozpoczęciu terapii statynami decyduje zawsze podwyższone stężenie LDL cholesterolu. Obniżenie LDL cholesterolu do poziomów pożądaných jest pierwotnym celem leczenia zaburzeń lipidowych. Następnym krokiem w leczeniu hiperlipidemii jest dążenie do obniżania poziomu trójglicerydów i podwyższenia HDL cholesterolu, jeżeli takie nieprawidłowości występują.

Reasumując należy podkreślić, iż statyny stosujemy w pierwotnej i wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Ostatnie badania kliniczne dowodzą, iż stosowanie statyn jest uzasadnione u osób chorych na cukrzycę, u mężczyzn i u kobiet, a także u osób dorosłych w każdym wieku, w tym u osób starszych. Zagadnienia te opisano w innym rozdziale.

Fibraty

Działanie fibratów (bezafibrat, ciprofibrat, fenofibrat, gemfibrozil, klofibrat) na profil lipidów polega przede wszystkim na obniżaniu poziomu trójglicerydów o 20–50% i wzroście HDL cholesterolu o 10–15%. Wpływ na cholesterol całko-

wity i LDL cholesterol jest umiarkowany i zależy od rodzaju fibratów oraz rodzaju zaburzeń lipidowych. Najsilniejszy efekt hipocholesterolemiczny wykazuje fenofibrat mikronizowany. W hipercholesterolemii obserwuje się obniżenie LDL cholesterolu, natomiast w hipercholesterolemii mieszanej i w hipertrójglicerydemii może wystąpić wzrost, co może być spowodowane korzystnymi zmianami w strukturze tych lipoprotein. Wyraża się to obniżeniem puli małych, gęstych LDL, którym przypisywane są właściwości aterogenne.

Poza wpływem na profil lipidów i lipoprotein, fibraty wykazują inne mechanizmy działania, które mogą mieć korzystne znaczenie w zapobieganiu miażdżycy. Obniżają lipemię popokarmową, której rola w procesie miażdżycy również została udowodniona. Korzystnie wpływają na układ krzepnięcia i fibrynolizy. Badania doświadczalne sugerują, że fibraty mogą odgrywać istotną rolę prewencyjną na wczesnym etapie procesu zakrzepowego. Ponadto poprawiają wrażliwość na insulinę, a także wykazują działanie przeciwzapalne.

Zgodnie z zaleceniami Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, fibraty należy stosować w hipertrójglicerydemii. Mogą również mieć zastosowanie u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną i dyslipidemię, jako monoterapia lub w skojarzeniu ze statynami. Fibratami można także leczyć umiarkowaną hipercholesterolemię u ludzi objętych profilaktyką pierwotną (tab. 5)

Ostatnio ukazały się dwa raporty, American Collage of Cardiology i American Heart Association (ACC/AHA), dotyczące zapobiegania zawałom serca i zgonom u pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych oraz postępowania w niestabilnej dławicy piersiowej i zawale serca bez uniesienia ST (7). Twórcy tych raportów podają, że fibraty należy stosować u pacjentów z niskim poziomem HDL cholesterolu (<40 mg/dl) i poziomem trójglicerydów powyżej 200 mg/dl. Dotyczy to chorych z niskim poziomem LDL cholesterolu (<100 mg/dl). U pacjentów z wyższymi wartościami LDL cholesterolu terapię rozpoczynamy od statyn, a fibraty dodajemy, aby osiągnąć pożądane cele leczenia dla trójglicerydów i HDL cholesterolu.

Wskazaniem do podawania fibratów są również zaburzenia lipidowe występujące u chorych na cukrzycę. Wyrażają się one przede wszystkim podwyższonym poziomem trójglicerydów i obniżonym poziomem HDL cholesterolu oraz obecnością małych gęstych LDL. Potwierdzeniem skuteczności fibratów w leczeniu dyslipidemii cukrzycowej są badania VA-HIT i DAIS, co zostało opisane w innym rozdziale. Wskazania do stosowania fibratów w cukrzycy znalazły potwierdzenie w rekomendacjach American Diabetes Association (8).

Żywyce (leki wiążące kwasy żółciowe)

Kolejnym lekiem polecanym w leczeniu hipercholesterolemii są żywyce (cholestyramina, kolestipol). Leki te obniżają poziom cholesterolu całkowitego i LDL

cholesterolu średnio o 15–30%. Nieznacznie podnoszą HDL cholesterol (3–5%), a na poziom triglicerydów nie wpływają bądź mogą go podwyższać.

Żywice są najbezpieczniejszymi lekami hipolipemicznymi, działają bowiem w przewodzie pokarmowym, nie wchłaniając się z niego do krwi. Z tego powodu leki te można stosować u dzieci, kobiet w ciąży i matek karmiących, jeżeli mają hipercholesterolemię rodzinną. Należy jednak dodać, że żywice rzadko są stosowane ze względu na przykre dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza podczas stosowania dużych dawek. Zatem zwykle są stosowane w małych dawkach w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemicznymi.

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy należy do najskuteczniejszych leków hipolipemicznych. Obniża zarówno poziom cholesterolu w surowicy, jak i we frakcji LDL o 10–25% oraz poziom trójglicerydów o 20–50%. Ponadto korzystnie wpływa na frakcję HDL (wzrost o 15–35%) oraz obniża poziom Lp(a). Kwas nikotynowy jest efektywny we wszystkich rodzajach dyslipidemii. Ponadto obniża stężenie fibrynogenu w surowicy i stymuluje fibrylizę. Wykazano jego korzystne działanie w profilaktyce ChNS. Jednakże rzadko jest stosowany ze względu na silne działania niepożądane (tab. 6).

Leczenie skojarzone

Zastosowanie statyn u pacjentów z hiperlipidemią mieszaną bądź dyslipidemią nie zawsze pozwala uzyskać docelowe poziomy lipidów i lipoprotein. Wiadomo, że głównym działaniem statyn jest redukcja LDL cholesterolu, natomiast wpływ na trójglicerydy i HDL cholesterol jest umiarkowany. Z kolei fibraty wywierają silne działanie obniżające poziom trójglicerydów i podnoszą HDL cholesterol. Można zatem oczekiwać, iż połączenie tych dwóch leków pozwoli uzyskać maksymalną poprawę profilu lipoprotein, co podkreślane jest ostatnio coraz częściej w literaturze. Również obserwacje własne wskazują, iż zastosowanie terapii skojarzonej pozwala zwiększyć procentowy spadek cholesterolu całkowitego, LDL cholesterolu i trójglicerydów oraz zwiększyć odsetek osób, które osiągnęły cele leczenia.

Na uwagę zasługuje fakt, iż kojarzenie statyn z fibratami ostatnio rekomendowane jest przez towarzystwa naukowe. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca, u których zastosowanie statyn jako leku redukującego LDL cholesterol nie jest postępowaniem wystarczającym, gdy pacjent ma ponadto niski poziom HDL cholesterolu i wysoki poziom trójglicerydów. Należy jednakże pamiętać, iż skojarzenie tych dwóch

leków może zwiększać ryzyko miopatii i rhabdomiolizy. Z tego względu pacjenci, u których zastosowano ten rodzaj terapii, wymagają monitorowania nie tylko ALAT, ale również CPK w przypadku wystąpienia bólów lub osłabienia mięśni. Należy również dodać, iż z dotychczasowych obserwacji wynika, iż objawy miopatii i rhabdomiolizy oraz zgony obserwowano przede wszystkim po skojarzeniu gemfibrozilu ze statynami. Dlatego też ten fibrat nie powinien być wykorzystywany do terapii skojarzonej.

Ryzyko miopatii i rhabdomiolizy może również wzrosnąć, gdy statyny i/lub fibraty podawane są równocześnie z lekami, które metabolizowane są poprzez cytochrom izoenzymu P450 3A4. (9). Do tych leków należą między innymi: cyklosporyna, leki przeciwgrzybicze (pochodne azolowe), antybiotyki (erytromycyna, klarytromycyna, azitromycyna), niektóre blokery kanału wapniowego (diltiazem), kwas nikotynowy, leki hamujące wydzielanie soku żołądkowego (cimetydyna, omeprazol).

Ze względu na działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas terapii skojarzonej, niezbędne jest stałe monitorowanie opisanych dalej wskaźników biochemicznych. Ponadto pacjent winien być uprzedzony, iż w przypadku wystąpienia bólów lub osłabienia mięśni, podwyższenia temperatury, ciemnego (brązowego) moczu, należy odstawić leki i zgłosić się do lekarza. Objawy te mogą zapowiadać miopatię i jej powikłania. Odstawienie leków sprawia, że zwykle objawy niepożądane ustępują.

Kontrola wskaźników biochemicznych

Ze względu na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych podczas monoterapii, jak i terapii skojarzonej statynami i fibratami, obowiązuje okresowa kontrola wybranych wskaźników biochemicznych.

1. Przed rozpoczęciem terapii lekami hipolipemicznymi należy skontrolować aktywność transaminaz. Podczas terapii należy monitorować aktywność ALAT. W pierwszym roku leczenia oznaczenia należy wykonywać co 3 miesiące, a następnie co 6 miesięcy. Trzykrotny wzrost aktywności transaminaz powyżej normy jest wskazaniem do przerwania terapii.
2. U osób, u których podczas terapii wystąpiły bóle i osłabienie mięśni, wskazana jest ocena aktywności fosfokinazy kreatyny (CPK). Dziesięciokrotny wzrost CPK powyżej normy jest wskazaniem do przerwania terapii.
3. U osób z upośledzoną funkcją nerek należy monitorować stężenie kreatyniny. Dawki leków u tych osób powinny być obniżone.
4. Jeżeli pacjent przyjmuje leki przeciwkrzepliwne, należy monitorować czas protrombinowy. Dotyczy to chorych leczonych fibratami oraz lowastatyną i simwastatyną.

Podkreślić należy, że przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas stosowania leków hipolipemicznych trzeba oznaczyć pełen profil lipidowy, co pozwala ocenić skuteczność terapii. Terapię rozpoczynamy od małych dawek. Gdy nie osiągniemy celów leczenia, zwiększamy dawkę leku, a w następnej kolejności zmieniamy lek bądź stosujemy terapię skojarzoną.

Leczenie winno być prowadzone przewlekłe. Odstawienie leków powoduje pogorszenie obrazu zaburzeń lipidowych oraz zwiększa 3-krotnie ryzyko incydentów wieńcowych.

Podsumowanie

Zaburzenia lipidowe są jednym z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Stosowanie leków hipolipemicznych przynosi korzyści kliniczne zarówno w profilaktyce wtórnej, jak i pierwotnej choroby niedokrwiennej serca. Przed przystąpieniem do leczenia należy określić rodzaj zaburzeń lipidowych oraz ocenić ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego i ustalić docelowe poziomy lipidów. Następnie stosujemy modyfikację stylu życia, a w uzasadnionych przypadkach farmakoterapię. W leczeniu zaburzeń lipidowych lekami podstawowymi są statyny, gdy u pacjenta występuje podwyższony poziom LDL cholesterolu. U osób z podwyższonym poziomem trójglicerydów i/lub niskim poziomem HDL cholesterolu podajemy fibraty. W mieszanych zaburzeniach lipidowych można rozważyć terapię skojarzoną. Leczenie hipolipemiczne prowadzimy przewlekłe.

Leczenie zaburzeń lipidowych uznane zostało przez kardiologiczne towarzystwa naukowe za jeden z głównych elementów postępowania w profilaktyce choroby niedokrwiennej serca.

Piśmiennictwo:

1. Profilaktyka Choroby Niedokrwiennej Serca. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2001;supl. 1, 16-148. 2. Hyperlipidaemia. Ed. Paul Durrington and Allan Sniderman, Ltd., Oxford, UK, 2000. 3. Zaburzenia lipidowe. Ed. Michael D. Feher and William Richmond. *Via Medica*, Gdańsk, 2002. 4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 19: 2486-97.

5. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur. Heart J.* 1998, 19, 1434-1503. 6. Coronary Heart Disease: Reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1998, 8, 205-271. 7. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/Committee on the Management of Patients with Unstable Angina. *Circulation* 2002, 106, 1893-1900. 8. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25, 74-77. 9. Reinoso R.F., Navaro A.S., Garcia M.J., Prous J.R.: Pharmacokinetic interactions of statins. *Methods Find Exp Pharmacol.* 2001, 23 (10) 541-566.

Statyny i fibraty. Ich skuteczność w dużych badaniach klinicznych

Barbara Cybulska, Wiktor B. Szostak
Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie
Zakład Profilaktyki Chorób Cywilizacyjnych

Aby o metodzie terapeutycznej, stosowanej w niedokrwiennej chorobie serca (ChNS), można było powiedzieć, że spełnia wymagania medycyny opartej na faktach, musi ona wykazać się przynajmniej redukcją występowania epizodów wieńcowych. Jeszcze lepiej jest, jeśli jej zastosowanie powoduje redukcję zgonów na tę chorobę, a najlepiej jeśli zmniejsza zgony ogółem, co oznacza przedłużanie życia. Obecnie, właśnie te korzyści brane są pod uwagę jako punkty końcowe w badaniach klinicznych oceniających wartość leków hipolipemizujących.

Statyny

Simwastatyna, prawastatyna, lowastatyna i atorwastatyna udowodniły w dużych randomizowanych próbach klinicznych swoją przydatność we wtórnej (1, 2, 3) lub pierwotnej (4, 5, 6) prewencji ChNS. Dwa pierwsze leki spełniły całkowicie wymagania medycyny opartej na faktach, wykazując nie tylko redukcję epizodów wieńcowych, lecz także zgonów wieńcowych i zgonów ogółem (1, 2). Na podstawie tych wyników statyny stały się lekami z wyboru, szczególnie w profilaktyce wtórnej ChNS, gdzie docelowe stężenie cholesterolu LDL powinno być mniejsze niż 100 mg/dl.

Ostatnie badania wytyczają nowe kierunki do stosowania statyn w przyszłości. Na omówienie zasługują wyniki Heart Protection Study (HPS), największej jak dotąd próby klinicznej ze statyną (simwastatyna), obejmującej 20 536 ludzi dorosłych, w wieku 40–80 lat, z dużym ryzykiem epizodów naczyniowych, wynikającym z występowania ChNS, i/lub innych chorób tętnic na tle miażdżycy, i/lub z obecności cukrzycy bądź nadciśnienia tętniczego. Na podkreślenie zasługuje włączenie do badania pacjentów z szerokim zakresem stężenia cholesterolu całkowitego (poczynając od 135 mg/dl), dużej liczby ludzi starszych (5806 ≥ 70. rok życia), kobiet (n=5082) oraz chorych na cukrzycę (n=5963) (7). Po 5 latach przyjmowania simwastatyny w dawce 40 mg na dzień, w porównaniu z placebo, wystąpiła redukcja poważnych incydentów wieńcowych o 27% (p<0,0001), zgonów wieńcowych o 18% (p=0,0005) i zgonów ogółem o 13% (p=0,0003). Ponadto obserwowano zmniejszenie występowania udarów mózgu (przede

wszystkim niedokrwienych) o 25% ($p < 0,0001$) i rewaskularyzacji naczyń wieńcowych o 30% ($p < 0,0001$) (8).

Analiza wyników w podgrupach wykazała mniej o około 25%, niż w placebo, wszystkich epizodów naczyniowych u chorych na ChNS, u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych i u chorych na cukrzycę niezależnie od płci i wieku.

Biorąc pod uwagę łącznie wszystkich przyjmujących simwastatynę, zmniejszenie występowania incydentów naczyniowych nie zależało od wyjściowego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Korzyść tę w takim samym stopniu odnieśli pacjenci, którzy przystępując do badania mieli stężenie cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l (100 mg/dl), jak i ci z wyższymi poziomami. Pacjenci z wyjściowym stężeniem tego lipidu mniejszym niż 100 mg/dl, przyjmujący simwastatynę, osiągnęli średni jego poziom 1,7 mmol/l (65 mg/dl), podczas gdy u przyjmujących placebo wynosił on 2,5 mmol/l (97 mg/dl).

Dla przypomnienia, zgodnie z niedawnymi zaleceniami Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (9), National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP III w USA (10), American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (11) oraz American Diabetes Association (12), u chorych z bardzo dużym ryzykiem, wynikającym z obecności ChNS lub jej ekwiwalentu (np. cukrzyca), wartości docelowe cholesterolu LDL powinny być mniejsze niż 2,6 mmol/l. Tymczasem wyniki HPS silnie sugerują, że wartość progowa, poniżej której redukcja cholesterolu LDL bezpiecznie zmniejsza ryzyko epizodu naczyniowego, może być mniejsza. W związku z tym ostatnio Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, w wytycznych postępowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, już zaproponowały, jako wartość docelową dla pacjentów z dużym ryzykiem incydentu wieńcowego, stężenie cholesterolu LDL $< 2,0$ mmol/l (77 mg/dl) (13). Jednak ostateczną odpowiedź, czy jest to w pełni uzasadnione, przyniosą dopiero badania kliniczne, z zastosowaniem statyn, podjęte w celu wyjaśnienia tego istotnego problemu. W toku realizacji są próby kliniczne, znane pod akronimami TNT, IDEAL czy SEARCH, z zastosowaniem dużych i mniejszych dawek atorwastatyny lub simwastatyny.

Do tego czasu nadal celem leczenia u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem incydentu wieńcowego pozostaje osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l. Grundy, (73 Kongres Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS), Salzburg 7–10 lipca 2002) sugeruje, że po ogłoszeniu wyników HPS trzeba to zrobić szybko, rozważając włączenie leku hipolipemizującego, jeśli poziom cholesterolu LDL jest równy lub wyższy niż 2,6 mmol/l. Ten pogląd jest zgodny z wspomnianymi wyżej zaleceniami AHA/ACC z roku 2001 na temat prewencji wtórnej (11), różni się natomiast od rekomendacji NCEP(ATP III), w których zastosowanie farmakoterapii bierze się pod uwagę, gdy cholesterol LDL jest równy lub przekracza 3,4 mmol/l (130 mg/dl). U pacjentów ze stężeniami

tego lipidu w granicach 100–129 mg/dl leczenie farmakologiczne nie jest obligatoryjne (10).

Wyniki HPS sugerują rozszerzenie stosowania statyn (w tym przypadku simwastatyny) poza ChNS, także na pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych oraz na chorych na cukrzycę. To badanie „statynowe”, przeprowadzone po raz pierwszy z udziałem dużej liczby kobiet a także osób starszych wykazało, że odnoszą one korzyść kliniczną, w postaci redukcji incydentów naczyniowych, taką samą jak mężczyźni i ludzie młodszy. Taka obserwacja u kobiet ma szczególną wartość wobec braku pozytywnego wpływu hormonalnej terapii zastępczej na ryzyko wieńcowe w dotychczas przeprowadzonych próbach klinicznych (14, 15).

Poza względną redukcją ryzyka (RRR) incydentów wieńcowych/naczyniowych (spadek w stosunku do placebo), w ocenie prawdziwej wartości metody terapeutycznej należy brać pod uwagę wskaźnik NNT. Oznacza on liczbę pacjentów, których należy leczyć przez określony czas, aby uniknąć jednego epizodu. NNT ma przewagę, w odniesieniu do względnej redukcji ryzyka, co ilustruje tab. 1. Jak widać z niej, w dwóch jednostkach chorobowych (X i Y) różniących się bardzo

	Wskaźnik epizodów		RRR	NNT
	placebo	leczenie		
Choroba X	2 na 10 2%	1 na 10 10%	50%	10
Choroba Y	2 na 10 000 (0,02%)	1 na 10 000 (0,01%)	50%	10 000

Tab. 1 Hipotetyczna ocena wyników prób klinicznych placebo vs leczenia (16).

RRR – względna redukcja ryzyka; NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć aktywnie, aby uniknąć 1 epizodu wieńcowego.

Badanie	LDL-cholesterol		Epizody wieńcowe (%)		RRR %	ARR %	NNT
	przed leczeniem	po leczeniu (↓ %)	statyna	placebo			
4S (w)	188	121 (34)	19,4	27,9	31	8,5	11
LIPID (w)	150	113 (25)	12,3	15,9	23	3,6	28
CARE (w)	139	100 (28)	10,2	13,2	23	3,0	33
HPS (p+w)	130	91 (29)	19,9*	25,4*	24	5,5	18
WOSCOP (p)	192	142 (26)	5,5	7,9	31	2,4	42
AFCAPS/Text CAPS (p)	150	114 (25)	3,5	5,5	37	2,0	49
HHS (p)	189	168 (11)	Fibrat 2,5	Placebo 3,9	36	1,4	72
VA-HIT (w)	111	111	17,3	21,7	22	4,4	23

Tab. 2 Efekty kliniczne leków hipolipemicznych.

4S – simwastatyna; LIPID, CARE i WOSCOP – prawastatyna; HPS – simwastatyna; AFCAPS/TextCAPS – lowastatyna; HHS i VA-HIT – gemfibrozyl; * – epizody naczyniowe; (p) – prewencja pierwotna; (w) – prewencja wtórna; RRR – redukcja względnej ryzyka; ARR – redukcja absolutnego ryzyka; NNT – liczba pacjentów, których aktywnie leczono, aby uniknąć 1 epizodu wieńcowego.

znacznie częściej występowania, można uzyskać taką samą względną redukcję ryzyka (w tym przypadku o 50%), stosując aktywne leczenie, w porównaniu z placebo, jednak liczba pacjentów których trzeba leczyć, aby osiągnąć taki wynik różni się w tym przypadku tysiącrotnie pomiędzy obu chorobami (16). Oczywiście jest, że bardziej opłacalne jest leczenie choroby X, gdzie wartość NNT była niższa.

W tabeli 2 przedstawiono efekty kliniczne leków hipolipemizujących, oceniane w dużych próbach klinicznych. Jak wynika z niej, w badaniach z zastosowaniem statyn, przy stosunkowo niewielkim zróżnicowaniu RRR, istnieją znaczne różnice wskaźnika NNT. Najbardziej opłacalne, ze względu na korzyść kliniczną, okazało się leczenie simwastatyną pacjentów z bardzo dużym ryzykiem (4S i HPS). W badaniu 4S przyjmowanie tego leku przez 11 pacjentów, a w HPS przez 18 w okresie 5 lat łączyło się z uniknięciem, odpowiednio jednego epizodu wieńcowego lub naczyniowego. Dla porównania, w przypadku próby klinicznej obejmującej ludzi z małym ryzykiem (bez ChNS i z umiarkowanym średnim stężeniem cholesterolu), jaką jest AFCAPS/TextCAPS, wskaźnik NNT dla leczonych przez 5 lat lowastatyną wynosi 49. Jak widać leczenie statyną jest opłacalne (korzyść/koszty) u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem wystąpienia incydentu naczyniowego, do których należą chorzy z ChNS, miażdżycą tętnic obwodowych lub cukrzycą.

Odrębnym problemem jest zastosowanie terapii statynowej w ostrych zespołach wieńcowych (ACS). Wiadomo bowiem, że największe ryzyko wystąpienia nawrotu po ACS obserwuje się w pierwszym miesiącu, jednak pierwsze próby wtórnej prewencji ze statynami dotyczyły pacjentów, którzy przeżyli kilka miesięcy po ACS (1,2,3). Pierwszym badaniem klinicznym, obejmującym 3086 pacjentów, w którym statynę podano wcześniej, bo w ciągu 24–96 godzin po przyjęciu do szpitala z powodu ACS, było MIRACL (17). Leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg dziennie, w porównaniu z placebo, wiązało się z redukcją epizodów niedokrwienych o 16% ($p=0,048$) w okresie 16 tygodni. Dotyczyło to łącznie zgonów, zawałów serca bez zgonu, zatrzymania pracy serca z resuscytacją i pogorszenia duszniccy. Trzeba jednak dodać, że główną zmianą na korzyść u przyjmujących atorwastatynę było zmniejszenie występowania pogorszenia duszniccy z obiektywnym dowodem niedokrwienia, wymagającego natychmiastowej ponownej hospitalizacji (różnica z placebo o 26%; $p=0,02$). Jak dotąd jest to jedyne opublikowane duże badanie kliniczne, poświęcone ocenie efektów zastosowania statyny w ACS.

Z retrospektywnej analizy badań klinicznych poświęconej innym problemom kardiologicznym, znanych pod akronimami GUSTO II i PURSUIT, wynika, że wcześnie zastosowanie leków hipolipemizujących (brak danych na temat ich specyfiki) łączy się z redukcją śmiertelności w okresie 30 dni o 56% ($p=0,001$), w porównaniu z pacjentami, którzy opuścili szpital bez terapii hipolipemizującej (18).

Retrospektywne dane z dwóch dużych rejestrów pacjentów w 58 szpitalach szwedzkich (RIKS-HIA) (19) oraz 54 szpitalach niemieckich (MITRA-2) (20) wskazują na korzyść kliniczną z wczesnego wprowadzenia statyn do terapii. W pierw-

szym z rejestrów roczna śmiertelność po ostrym zawale serca była o 25% ($p=0,001$) mniejsza w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano statyny przed wypisywaniem ze szpitala. Dane z MITRY-2 wskazują, że śmiertelność wewnątrzszpitalna, w związku z wczesnym zastosowaniem statyny, zmniejszyła się z 15,2% do 13,2% ($p<0,001$).

Na uwagę zasługują obserwacje pochodzące z badania PRISM (21). Przyjęci do szpitala pacjenci z ChNS i bólem wieńcowym w ciągu ostatnich 24 godzin, jeśli uprzednio przyjmowali statynę, mieli o 51% ($p=0,004$) mniej epizodów (zgon, zawał serca bez zgonu) w okresie następnych 30 dni. Jeśli po przyjęciu do szpitala zaprzestano leczenia statyną, to ryzyko tych incydentów wzrosło znacznie o 193% ($p=0,005$), w porównaniu z kontynuacją terapii. Natomiast rozpoczęcie leczenia statyną po wystąpieniu ACS było mniej skuteczne, gdyż obserwowano jedynie trend w kierunku redukcji zgonów i zawałów bez zgonu (14%; $p=0,22$). Autorzy pracy wyciągnęli słuszny wniosek ze swoich obserwacji: „Uprzednie leczenie statyną pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym łączy się z lepszym wynikiem klinicznym, przerwanie leczenia po wystąpieniu objawów znosi ten korzystny efekt”.

Zastanawiające są wyniki retrospektywnych obserwacji, pochodzących z badań SYMPHONY i SYMPHONY-2, poświęconych w zasadzie ocenie efektów klinicznych sibralfibranu oraz sibralfibranu w skojarzeniu z aspiryną, w porównaniu z samą aspiryną u pacjentów z ACS. Niestandaryzowane współczynniki śmiertelności sugerowały wprawdzie mniej zgonów o 42% w ciągu 90 dni u chorych, którzy wcześniej rozpoczęli leczenie statyną i o 48% w ciągu roku, to jednak nie było różnicy w okresie 90 dni, w odniesieniu do zgonów lub zawałów serca łącznie, bądź zgonów, zawałów serca, lub nawrotu ciężkiego niedokrwienia łącznie.

Po analizie wieloczynnikowej (standaryzacja), uwzględniającej 30 czynników, które mogą mieć wpływ na wczesne zastosowanie statyny, okazało się, że u pacjentów, którzy wcześniej rozpoczęli przyjmowanie tego leku nie było żadnej różnicy na korzyść w okresie 90 dni lub roku w porównaniu z tymi, u których takiej terapii nie zastosowano (22). Pogłębiona analiza wyników w podgrupie pacjentów z dostępnymi pomiarami stężeń lipidów wykazała, że większe ryzyko zgonu lub zgonu i zawału serca mieli chorzy z niskimi stężeniami cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, u których rozpoczęto wczesną terapię statyną. Natomiast lepsze wyniki obserwowano, gdy poziomy lipidów były wyższe.

Michels i Braunwald w artykule redakcyjnym, komentującym opisaną obserwację (23), wskazują na niedoskonałości analiz retrospektywnych, a wśród nich przede wszystkim brak randomizacji do grupy leczonej i kontrolnej. W obu grupach znajdują się pacjenci przypadkowi, którzy mogą różnić się pomiędzy sobą wieloma czynnikami. W związku z tym w takich analizach stosuje się metody statystyczne, mające na celu wyeliminowanie wpływu różnych dodatkowych czynników na wynik.

Autorzy komentarza podkreślają, że we wszystkich trzech obserwacjach retrospektywnych, tj. RIKS-HIA, GUSTO II i PURSUIT łącznie, oraz SYMPHONY, niestandardyzowane analizy wykazały znamiennej redukcję śmiertelności w związku z wczesnym zastosowaniem statyn u pacjentów z ACS. Natomiast po adiustacji stwierdzono znaczne „osłabienie” korzystnych wyników, co wskazuje na działanie czynników interferujących.

Obaj komentatorzy zwracają też uwagę, że w randomizowanym badaniu klinicznym MIRACL ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących atorwastatinę, wczesnie po ACS, było tylko o 6% mniejsze, niż u tych którzy przyjmowali placebo (17). W podsumowaniu, Michels i Braunwald podkreślają, że u pacjentów z ustaloną ChNS celem leczenia jest osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL poniżej 2,6 mmol/l i że to zalecenie jest rozsądne. Ponadto uważają oni, że skoro długotrwałe przestrzeganie terapii w dużym stopniu zależy od jej wprowadzenia przed opuszczeniem szpitala, co dotyczy również statyn, to takie postępowanie należy zalecać. W końcu stwierdzają, że wyniki dużych badań klinicznych, będących w toku realizacji (A to Z, PROVE IT), pogłębią wiedzę na temat roli wczesnej terapii statyną w prewencji chorób sercowo-naczyniowych.

Warto podkreślić, że komentarz ten odnosi się nie tylko do wyników SYMPHONY, ale także do wszystkich dotychczasowych informacji na omawiany temat, a uzasadnieniem dla zastosowania statyny wkrótce po ACS (jeszcze w szpitalu) nie jest twardy dowód na zmniejszenie wczesnej śmiertelności (gdyż takiego dotychczas nie ma), ale większa pewność, że ten lek będzie stosowany w praktyce lekarza rodzinnego.

Fibraty

Fibraty są lekami starszymi niż statyny i przed wprowadzeniem do użytku klinicznego statyn, tj. do roku 1986, były szeroko stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych. Powodem zmniejszenia zainteresowania klinicystów fibratami i przeniesienia go na statyny były dowody gromadzące się z dużych randomizowanych badań klinicznych (1, 2, 3, 4, 5), na redukcję epizodów wieńcowych, zgonów wieńcowych, a także zgonów ogółem pod wpływem tych leków. Co się tyczy fibratów, to dotychczas był niedostatek takich badań, w szczególności w odniesieniu do leków nowszej generacji niż bardzo stary klofibrat. Dopiero teraz pojawiają się dobrze zaplanowane badania, z właściwie ustalonym celem (24, 25).

Aby przedstawić wyniki ostatnio opublikowanych prób klinicznych z fibratami, należy przypomnieć szczególnie ich właściwości, w odniesieniu do wpływu na korektę zaburzeń lipidowych. Otóż w odróżnieniu od statyn, które przede wszystkim silnie zmniejszają stężenie cholesterolu LDL, fibraty zwiększają stężenie HDL i obniżają poziom trójglicerydów (TG). Niektóre z nich (fenofibrat i ci-

profibrat) ponadto w znaczącym stopniu redukują zawartość cholesterolu LDL w osoczu.

Przede wszystkim zdolność zwiększania przez fibraty stężenia cholesterolu HDL może być decydująca dla ich stosowania u pacjentów, u których to zaburzenie lipidowe jest dominujące, tym bardziej że po przywiązaniu słusznej wagi do redukcji cholesterolu LDL przychodzi czas na docenienie w praktyce lekarskiej działań, mających na celu wzrost stężenia antyaterogennej frakcji HDL.

Uzasadnienia dla takiego podejścia dostarczają wyniki randomizującego badania klinicznego VA-HIT, z udziałem 2531 chorych na ChNS, mających niskie poziomy cholesterolu HDL (średnia: 32 mg/dl), u których przez 5 lat stosowano gemfibrozyl lub placebo (24). Należy dodać, że aby uzyskać bezpośredni dowód na znaczenie wzrostu stężenia HDL dla redukcji incydentów wieńcowych, do badania przystąpili pacjenci z małym stężeniem cholesterolu LDL (średnia: 111 mg/dl).

Po 5 latach zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmujących gemfibrozyl znamiennej redukcję, o 22%, częstotliwość występowania zawału serca ze zgonem i bez zgonu, w porównaniu z placebo. Należy dodać, że nie było zmiany stężenia cholesterolu LDL, natomiast obserwowano wzrost cholesterolu HDL (o 6%) i spadek poziomu trójglicerydów (o 34%). Chociaż średnia zmiana stężenia cholesterolu HDL, w wyniku leczenia gemfibrozylem, była względnie mała, w porównaniu ze zmianą stężenia trójglicerydów, to właśnie poziom cholesterolu HDL osiągnięty podczas terapii, a nie trójglicerydów, był ważnym czynnikiem prognozującym wynik kliniczny (redukcja epizodów) (26). Tak więc VA-HIT po raz pierwszy dostarczyło bezpośredniego dowodu na to, że terapia fibratem może spowodować wzrost cholesterolu HDL i jednocześnie zmniejszyć występowanie epizodów wieńcowych u pacjentów z ChNS.

Z pogłębionej analizy wyników badania VA-HIT okazało się, że korzyść odnieśli przede wszystkim pacjenci z nadwagą i otyli oraz chorzy na cukrzycę i/lub osoby z hiperinsulinemią (27). Jak widać z tabeli 3. redukcja zawałów serca bez zgonu i zgonów wieńcowych u leczonych gemfibrozylem, w porównaniu z placebo, wynosiła 32% w przypadku nadwagi i 25% w przypadku otyłości. Pacjenci z BMI

Subpopulacja	Zawały serca i zgony wieńcowe	Zgony wieńcowe	Zgony ogółem	Udar mózgu
BMI <26,6	bez różnicy			
26,6-30,3	32% (Z)			
>30,3	25% (Z)			
Bez cukrzycy i bez HI	6% (p=0,63)			13% (NZ)
Hiperinsulinemia (HI)	30% (p=0,07)			
Cukrzyca	28% (p=0,009)	41% (p=0,015)		40% (p=0,046)
Cukrzyca i/lub HI			26% (p=0,02)	35% (Z)

Tab. 3 Wyniki kliniczne badania VA-HIT. Redukcja epizodów, w porównaniu z placebo. Analiza w podgrupach (27).

<26,6 kg/m² (pierwszy tercyl) nie skorzystali z leczenia. U chorych na cukrzycę lub u osób z hiperinsulinemią obserwowano zmniejszenie występowania zawałów serca bez zgonu i zgonów wieńcowych łącznie, odpowiednio o 28% i 30%, w porównaniu z placebo. U pozostałych pacjentów nie było różnicy pod tym względem. Należy dodać, że zgony wieńcowe u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą zmniejszyły się o 41% a udary mózgu o 40%. Ponadto w cukrzycy wystąpił spadek zgonów ogółem o 26%.

Rubins zwraca uwagę, że u uczestników badania o tym samym stężeniu HDL, ci pacjenci, którzy mieli również hiperinsulinemię, mieli więcej epizodów wieńcowych. Podobnie przy tym samym stężeniu trójglicerydów, jeśli współistniała hiperinsulinemia, to więcej było epizodów. W wyniku leczenia gemfibrozylem, przy tym samym stężeniu HDL, u chorych z hiperinsulinemią większa była redukcja epizodów, również przy tym samym stężeniu TG, ze współistniejącą hiperinsulinemią, obserwowano większy spadek występowania incydentów wieńcowych niż u pacjentów bez hiperinsulinemii. Należy dodać, że stężenie insuliny koreluje dodatnio z obwodem brzucha. Jeśli przekracza on 88 cm u kobiet i 102 cm u mężczyzn, to zwiększone jest ryzyko incydentu wieńcowego. Jest to jedna z istotnych cech zespołu metabolicznego (10).

Na zakończenie Rubins konkluduje, że największą korzyść z leczenia gemfibrozylem uzyskali ci pacjenci z obniżonym stężeniem cholesterolu HDL lub także zwiększonym poziomem TG, u których występowała cukrzyca i/lub hiperinsulinemia, oraz ci, którzy mieli nadwagę lub otyłość. Są to cechy zespołu metabolicznego (tab. 4) (10).

Warto też podkreślić, że ryzyko wystąpienia epizodu wieńcowego w populacji badania 4S (grupa placebo) jest podobne do ryzyka w badaniu VA-HIT (grupa placebo) i wynosi ono odpowiednio 27,9% i 21,7% (tabl. 1). Jak wiadomo oba badania dotyczą chorych na ChNS, różni je natomiast rodzaj zaburzeń lipidowych. W 4S pacjenci mieli duże stężenie cholesterolu LDL (hipercholesterolemia),

Otyłość brzuszna

– obwód w talii

M >102 cm

K >88 cm

Trójglicerydy ≥ 150 mg/dl**HDL-cholesterol**

M <40 mg/dl

K <50 mg/dl

RR $\geq 130/85$ mmHg**Glukoza na czczo ≥ 110 mg/dl**

Tab. 4 Cechy zespołu metabolicznego wg ATP III (10).

Zespół metaboliczny rozpoznaje się, jeśli występują ≥ 3 cechy.

M – mężczyźni; K – kobiety.

natomiast w VA-HIT zmniejszony poziom cholesterolu HDL. NNT dla 4S wynosi 11, a dla VA-HIT 23. Jest to wartość wprawdzie trochę większa niż w 4S, ale również trochę mniejsza, a więc lepsza, niż w takich znanych badaniach statynowych, dotyczących prewencji wtórnej, jak LIPID i CARE, gdzie NNT wynosi 28 i 33. Dla przypomnienia pacjenci w LIPID i CARE mieli jedynie umiarkowanie zwiększone stężenie cholesterolu LDL (tab.1).

Co się tyczy subpopulacji chorych na cukrzycę w badaniu VA-HIT, to wskaźnik NNT jest mały i wynosi tylko 12. Oznacza to, że spośród 12 chorych na tę chorobę (oraz ChNS), przyjmujących przez 5 lat gemfibrozyl, jeden pacjent uniknie epizodu wieńcowego. Porównując, dla subpopulacji z cukrzycą w badaniach CARE, LIPID i HPS wskaźnik NNT wynosi odpowiednio 37, 28 i 23. (Robins S.J. 73 Kongres EAS, Salzburg, 7–10 lipca, 2002).

Ostatnio opublikowano wyniki badania angiograficznego, pod akronimem DAIS (25). Weszli do niego pacjenci z cukrzycą typu 2 i charakterystycznymi dla niej zaburzeniami lipidowymi (zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, zwiększone stężenie TG i łagodnie zwiększony poziom cholesterolu LDL). Wszyscy uczestnicy badania mieli przynajmniej jedno widoczne w koronarografii ognisko miażdżycowe, aby można było ocenić jego losy. Połowa uczestników badania chorowała na ChNS, a 33% przebyło zabieg rewaskularyzacyjny. Tak więc DAIS było jednocześnie próbą pierwotnej, jak i wtórnej profilaktyki choroby tętnic wieńcowych. Średni okres obserwacji wyniósł 39 miesięcy.

<ul style="list-style-type: none"> • Oceń profil lipidowy (jeśli ACS, to w ciągu 24 godz.). • Główny cel leczenia: LDL-chol <100 mg/dl. Zastosować dietę (NKT<7% ogółu energii, cholesterol pokarmowy <200 mg/dzień), zachęcić do aktywności fizycznej i utrzymania właściwej masy ciała • Rozpocząć leczenie farmakologiczne wg następujących wskazań: 		
W badaniu wyjściowym		
<ul style="list-style-type: none"> • LDL-chol <100 mg/dl to dalsze leczenie obniżające LDL niepotrzebne 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-chol 100-129 mg/dl opcje terapeutyczne 1. statyna lub żywica 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-chol >130 mg/dl to zintensyfikować leczenie – statyna lub żywica
<ul style="list-style-type: none"> • LDL-chol <100 mg/dl, jeśli ↓HDL lub ↑TG to rozważyć: fibrat lub niacyna 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-chol 100-129 mg/dl, i ↓HDL lub ↑TG to 2. fibrat lub niacyna lub 3. farmakoterapia skojarzona (statyna + fibrat lub niacyna) 	

Tab. 5 Wytyczne AHA/ACC na temat prewencji wtórnej. Postępowanie z lipidami (11).

Jeśli TG >500 mg/dl, należy rozważyć terapię fibratem lub niacyną przed wdrożeniem statyny. Jeśli TG: 200-499 mg/dl, rozważyć terapię fibratem lub niacyną po wdrożeniu statyny. Przy wysokim stężeniu TG rozważyć dodatek kwasów tłuszczowych omega 3. Wg naszej opinii słuszniej byłoby rozważyć rozpoczęcie terapii fibratem, jeśli TG >400 mg/dl, następnie dodać statynę, bowiem od tej wartości zaczyna się znaczna trójglicerydemia. Jeśli TG: 200-399 mg/dl, rozważyć zastosowanie fibratu po wdrożeniu statyny. NKT – nasycone kwasy tłuszczowe.

W porównaniu z placebo leczenie fenofibratem mikronizowanym spowodowało znamienne korektę zaburzeń lipidowych, typowych dla cukrzycy typu 2. Badanie angiograficzne wykazało, że lek ten, w porównaniu z placebo, znamiennie opóźnił progresję miażdżycy tętnic wieńcowych. Zaobserwowano bowiem wolniejsze o 40% zmniejszanie się minimalnej średnicy światła tętnicy i o 42% wolniejsze pogłębianie się zwężenia. Oba te pomiary służą do oceny miażdżycy ogniskowej. Wystąpił także trend w kierunku zahamowania zmniejszenia się średniej średnicy światła segmentu naczynia. Pomiar ten odzwierciedla losy rozsiaanej miażdżycy tętnic wieńcowych. Tak więc DAIS dostarczyło dowodu na to, że leczenie fenofibratem mikronizowanym chorych na cukrzycę typu 2 zmniejsza zaburzenia lipidowe i jednocześnie zwalnia progresję miażdżycy tętnic wieńcowych.

Dalsza analiza wyników DAIS, przedstawiona przez prof. Taskinen podczas 73 Sympozjum EAS w Salzburgu (7–10 lipca, 2002), w której wzięto pod uwagę stężenie cholesterolu HDL i TG wykazała, że największa progresja miażdżycy tętnic wieńcowych wystąpiła u pacjentów z najniższym stężeniem cholesterolu HDL ($<0,95$ mmol/l) i najwyższym trójglicerydów ($>2,22$ mmol/l). Ponadto stwierdzono, że zahamowanie progresji było w największym stopniu związane z redukcją stężenia lipoprotein bogatych w TG i wzrostem poziomu cholesterolu HDL.

Ocena wpływu wielkości cząsteczek LDL i zawartości w nich cholesterolu wykazała, że małe gęste LDL były związane z większym ryzykiem progresji miażdżycy, przy każdym stężeniu cholesterolu LDL. Jednak najgorszą prognozę pod tym względem mieli pacjenci z małymi gęstymi LDL i najwyższym poziomem cholesterolu LDL. Z analizy wpływu wielkości cząsteczek LDL i stężenia TG na dalszy rozwój miażdżycy wynika, że małe gęste LDL, przy każdym poziomie TG, pogarszają rokowanie. Wzrost rozmiarów LDL, pod wpływem fenofibratu, ma korzystny wpływ na progresję miażdżycy (zahamowanie), jakkolwiek wyjaśnia tylko 10% korzyści.

Tak więc za spowolnienie progresji miażdżycy w badaniu DAIS u chorych na cukrzycę typu 2 odpowiada przede wszystkim redukcja stężenia lipoprotein bogatych w TG i wzrost poziomu cholesterolu HDL.

Oba przedstawione badania, z zastosowaniem fibratów, wykazują przydatność tych leków u chorych na ChNS, cukrzycę oraz u pacjentów z zespołem metabolicznym, jeśli obniżony jest poziom cholesterolu HDL i/lub zwiększony trójglicerydów.

Podsumowanie

W rozdziale, zgodnie z intencją Redaktora książki, przedstawiono wyniki najnowszych badań klinicznych dotyczących statyn i fibratów. Wytyczają one wskazania dla obu grup leków. Statyny są użyteczne w osiągnięciu docelowego

stężenia cholesterolu LDL (<2,6 mmol/l) u pacjentów z niedokrwinną chorobą serca i innymi chorobami naczyniowymi na tle miażdżycy (9, 10, 11) oraz u chorych na cukrzycę (11). Natomiast fibraty są zalecane również w ChNS (9, 11) i w cukrzycy (12), w celu redukcji stężenia trójglicerydów i zwiększenia poziomu cholesterolu HDL. Jako przykład w tabeli 5 przedstawiono postępowanie z lipidami, wg wytycznych AHA/ACC (11) na temat prewencji wtórnej.

Na zakończenie warto ustosunkować się do pojawiających się opinii, w świetle wyników badania HPS, o braku potrzeby oznaczania cholesterolu LDL u pacjentów z dużym ryzykiem incydentu wieńcowego, przed zastosowaniem statyny i późniejszego monitorowania tego parametru w trakcie terapii. Do tego zagadnienia odniósł się prof. Sacks na 73 Sympozjum EAS w Salzburgu (7–10 lipca, 2002). Według tego autorytetu znajomość wyjściowego stężenia cholesterolu LDL powinna być ważnym elementem rekomendacji, gdyż z badań klinicznych wynika, że redukcja ryzyka zależy od poziomu cholesterolu przed terapią i jest do tego poziomu proporcjonalna. Dokonana ostatnio przez Law i wsp. metaanaliza badań klinicznych ze statynami wykazała, że zmniejszenie występowania incydentów wieńcowych było tym większe, im większy był spadek cholesterolu LDL i dłuższy czas leczenia (28).

Z kolei potrzeba określenia docelowego stężenia jest uzasadniona z kilku powodów. Cel wymaga monitorowania stężenia lipidów, motywuje zarówno lekarza, jak i pacjenta do jego osiągnięcia oraz informuje lekarza czy zastosowane leczenie (lek i dawka) jest właściwe i jak zostało zmniejszone ryzyko. Ze swej strony powinniśmy dodać ponadto, że u znacznej części chorych na ChNS lub cukrzycę ważnym problemem, jeśli chodzi o zaburzenia lipidowe, nie tyle jest zwiększone stężenie cholesterolu LDL, co hipertriglicydemia i/lub niski poziom cholesterolu HDL. Chorzy tacy wymagają bądź leczenia fibratem, bądź częściej farmakoterapii skojarzonej (statyna + fibrat) (11).

Piśmiennictwo:

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344, 1383-1389.
2. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N.Engl.J.Med.*, 1998, 339, 1349-1357.
3. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp.: for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N.Engl.J.Med.*, 1996, 335, 1001-1009.
4. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. i wsp.: for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N.Engl.J.Med.*, 1995, 333, 1301-1307
5. Downs J.R., Clearfield M., Weis S., i wsp.: for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*, 1998, 279, 1615-1622.
6. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. i wsp.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

(ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, 1149-1158. 7. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur.Heart.J.*, 1999, 20, 725-741. 8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-22. 9. Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca. Rekomendacje Komisji Profilaktyki Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.*, 2000, 53, supl. I.

10. Adult Treatment Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497. 11. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 Update. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*, 2001, 104, 1577-1579. 12. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25, 574-577. 13. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.*, 2003, 21, 1011-1053. 14. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, 280, 605-613.

15. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*, 2002, 288, 321-333. 16. Moriarty P.M.: Using both „Relative Risk Reduction” and „Number Needed to Treat” in evaluating primary and secondary clinical trials of lipid reduction. *Am.J.Cardiol.*, 2001, 87, 1206-1208. 17. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. i wsp.: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndroms: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285, 430-436. 18. Aronow H.D., Topol E.J., Roe M.T. i wsp.: Effect of lipid lowering therapy on early mortality after acute coronary syndroms: an observational study. *Lancet*, 2001, 357, 1063-1068. 19. Steenstrand U., Vallentin L.: for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*, 2001, 285, 430-436.

20. Schiele R., Gitt A.K., Heer T. i wsp.: Early statin use in acute myocardial infarction is associated with a reduced hospital mortality: results of MITRA-2. *Circulation*, 2000, 102, II-435, Abstract 2117. 21. Heeschen Ch., Hamm Ch.W., Laufs U. i wsp. on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rate in patients with acute coronary syndroms. *Circulation*, 2002, 105, 1446-1452. 22. Newby L.K., Kristinsson A., Bhapkar M.V. i wsp.: Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndroms. *JAMA*, 2002, 287, 3087-3095. 23. Michels K.B., Braunwald E.: Estimating treatment effects from observational data. Dissonant and resonant notes from SYMPHONY trials. *JAMA*, 2002, 287, 3130-3132. 24. Rubins H.B., Robins S.L., Collins D. i wsp.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N.Eng.J.Med.*, 1999, 341, 410-418.

25. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001, 357, 905-910. 26. Robins S.J., Collins D., Wittes J.T. i wsp.: VA-HIT Study Group Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Interventional Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. *JAMA*, 2001, 285, 1585-1589. 27. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. i wsp.: Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 2597-2604. 28. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R.: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systemic review and meta-analysis. *Brit. Med. J.*, 2003, 326, 1423-1429.

Czy statyny powinny być stosowane u chorych z ostrym zespołem wieńcowym?

Waldemar Banasiak, Piotr Ponikowski

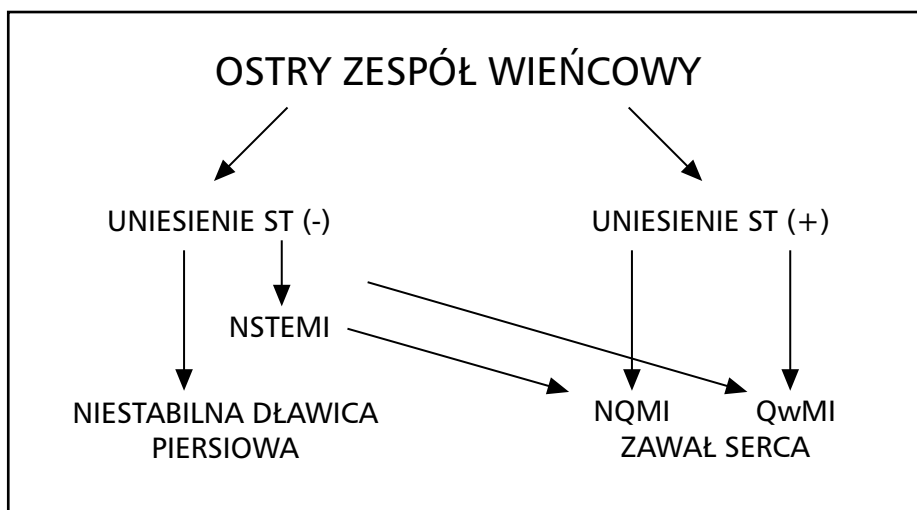
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław
Klinika Kardiologiczna

Nie ma we współczesnej kardiologii tematu, który byłby przedmiotem większego zainteresowania, aniżeli ostry zespół wieńcowy (ACS). Zwłaszcza w ostatnim roku dowiedzieliśmy się szczególnie dużo dzięki wynikom wielu prac, zarówno z zakresu nauk podstawowych jak i klinicznych, dotyczących patofizjologii, rozpoznawania, leczenia i rokowania. Czy na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat zaszły jakiegokolwiek zmiany w częstości występowania ACS? Okazuje się, że w populacji USA daje się zaobserwować trend zmniejszenia częstości występowania zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) o 20%, zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet, jednakże przy wzroście liczby przypadków niestabilnej choroby wieńcowej o 56% wśród mężczyzn i o 30% wśród kobiet (11). Wydaje się, że podobne tendencje daje się zauważyć w naszym kraju.

Aktualnie pacjent, u którego podejrzewamy ACS, może reprezentować różnorodną populację. Często jest to chory z pierwszorazowym incydentem dławicy piersiowej, ale może to być także chory z wieloletnią stabilną chorobą wieńcową, u którego doszło do destabilizacji. Czasami zdarza się, że pierwszym objawem ACS może być nagłe zatrzymanie krążenia. Ponadto wielokrotnie objawy niestabilności wieńcowej występują u chorego po zabiegach przeszłokornej rewaskularyzacji (PCI) lub po zabiegach przęślowania aortalno-wieńcowego (CABG), a także u chorych po przebytych zawałach mięśnia sercowego lub z objawami niewydolności serca. Posiadanie ww. informacji będzie w znacznym stopniu determinowało nasze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Aktualny podział ACS zaproponowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ułatwia praktyczne postępowanie lekarzom, którzy zajmują się na co dzień tymi pacjentami (ryc.1) (4). Zasadnicze znaczenie w postępowaniu z chorymi z ACS ma, oprócz wywiadu, wynik standardowego elektrokardiogramu. W przypadku, gdy dolegliwościom dławicowym towarzyszy uniesienie odcinka ST jest to kandydat do pierwotnej angioplastyki lub leczenia trombolitycznego. Najczęściej tego rodzaju przypadki zakończą się powstaniem zawału mięśnia sercowego z wykształceniem załamka Q, chociaż należy się liczyć, że ostatecznie może dojść do zawału serca bez załamka Q, jednakże w zdecydowanie mniejszej liczbie przypadków. Z kolei jeżeli wyjściowo nie mamy uniesienia odcinka ST (NSTEMI), wówczas najczęściej będą to chorzy, u których ostatecznie rozpoznamy niestabilną dławicę piersiową lub rzadziej zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, a czasami zawał

mięśnia sercowego z załamkiem Q. Jakie implikacje kliniczne wynikają z tego podziału? Takie mianowicie, że wstępnym roboczym rozpoznaniem u chorego z bólem dławicowym będzie ACS, z lub bez uniesienia odcinka ST, a dopiero na końcu, mając wyniki seryjnie wykonywanych badań elektrokardiograficznych, jak i oznaczeń stężeń markerów biochemicznych, będzie można postawić ostateczne rozpoznanie.

Dlaczego chorzy z ACS są przedmiotem tak intensywnych badań klinicznych? Powodów jest wiele, ale najważniejszy dotyczy faktu fatalnego rokowania, które jest bardzo złe zarówno w pierwszych godzinach, w pierwszej dobie, ale także w ciągu 30 dni, jak i 3 miesiący (4, 5). Ocenia się, że w pierwszych 30 dniach od wystąpienia objawów ACS dojdzie u ok. 70% chorych do groźnych incydentów sercowo-naczyniowych (nagłego zatrzymania krążenia, ponownego zawału serca lub powtórnej niestabilności wieńcowej). Dopiero po 3 miesiącach od incydentu ACS ryzyko wyrównuje się do poziomu ryzyka typowego dla pacjenta ze stabilną chorobą wieńcową. Dlatego każdy lekarz mający do czynienia z chorym zgłaszającym ból w klatce piersiowej powinien odpowiedzieć na kilka zasadniczych pytań, bowiem uzyskanie odpowiedzi na nie będzie miało decydujące znaczenie dla dalszych losów chorego. Pierwsze pytanie będzie dotyczyło faktu, czy zgłaszane dolegliwości bólowe są rzeczywistą manifestacją ACS. Jeżeli odpowiedź na to pytanie będzie twierdząca, wówczas należy dokonać zaszeregowania lub wykluczenia chorego z grupy wysokiego ryzyka. Już na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego, a także zmian w zapisie EKG oraz wyników oznaczeń stężeń markerów biochemicznych – można tego dokonać. Trzecim pytaniem, na które powinniśmy znaleźć odpowiedź jest decyzja odnośnie sposobu leczenia chorego z ACS, poprzez postępowanie zachowawcze lub inwazyjne.



Ryc. 1 Źródło: EHJ 2000, 21, 1502.

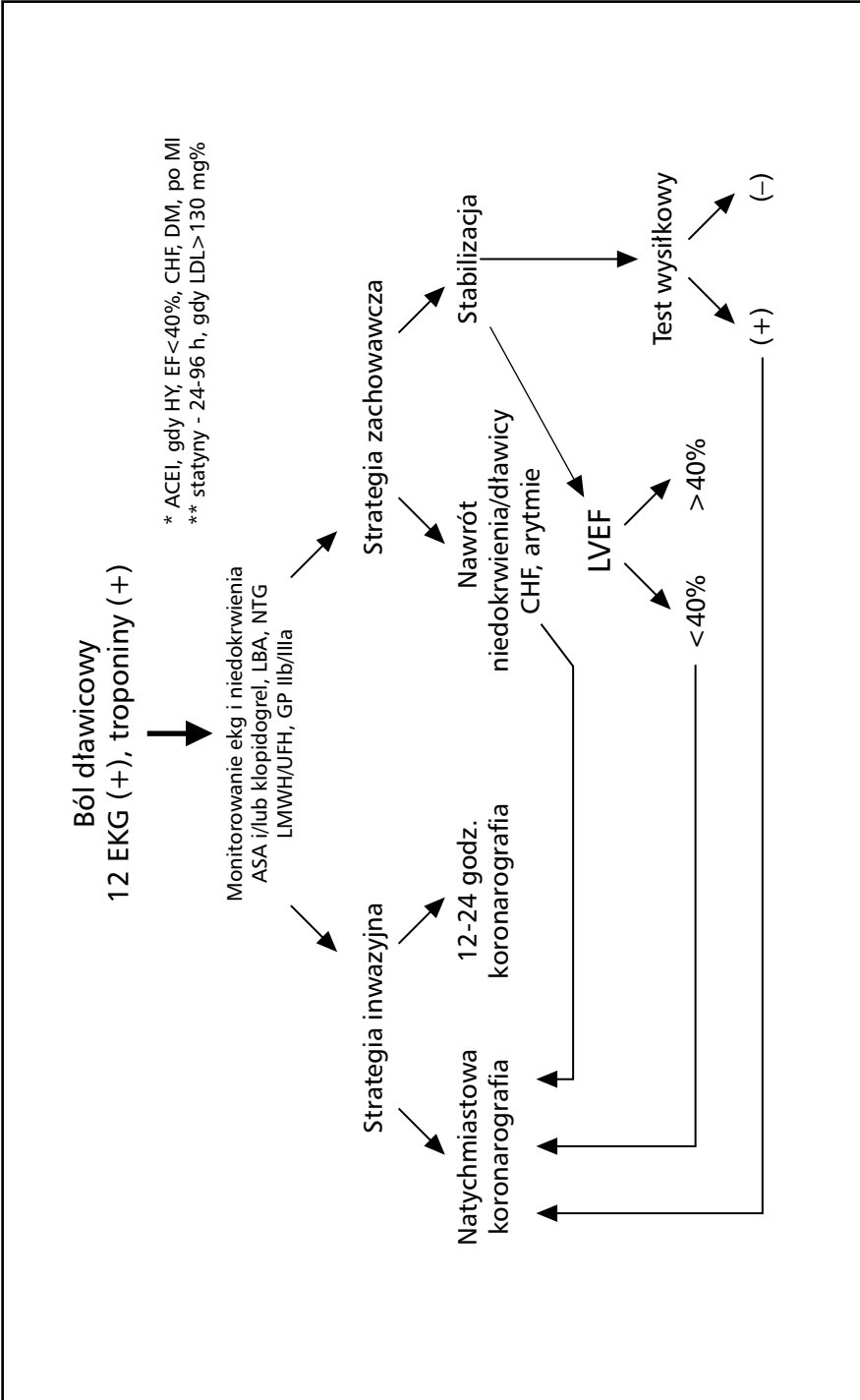
Kluczowym badaniem decydującym o losach chorego jest badanie elektrokardiograficzne. Warty podkreślenia jest fakt nie podejmowania decyzji o wypuszczeniu do domu chorego, u którego typowym dolegliwościami dławicowym nie towarzyszą zmiany w zapisie EKG. Taka sytuacja kliniczna dotyczy aż 30% chorych z ACS (4, 5). Generalnie należy kierować się zasadą, że w im większej liczbie odprowadzeń EKG występuje obniżenie i/lub uniesienie odcinka ST, tym rokowanie u takiego chorego jest zdecydowanie gorsze i powinno zakwalifikować się go do grupy wysokiego ryzyka.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej oznaczeń stężeń troponin (cTnI/cTnT) w sposób istotny zmieniło zasady postępowania z chorymi z ACS. Normalnie w surowicy nie rejestruje się jakichkolwiek stężeń cTnT/cTnI. Dlatego wzrost ich stężeń $>0,1$ ng/ml należy traktować jako wynik martwicy miocytów. Jakie to niesie za sobą konsekwencje? Przede wszystkim oczywiście olbrzymią liczbę rozpoznawanych zawałów serca. Ponadto istnieje problem, jakie postawić rozpoznanie u 30% chorych z NSTEMI, u których rejestrujemy podwyższone stężenia troponin przy prawidłowych stężeniach CK-MB (4). Czy rozpoznać niestabilność wieńcową, a może zawał serca bez załamka Q, a może mikrozawał? Mikrozawał jest zupełnie nowym pojęciem, coraz częściej wymienianym w literaturze, u podłoża którego leży przede wszystkim zjawisko mikrozatorowości materiałem z niestabilnej blaszki miażdżycowej. Przy wykorzystaniu dotychczas dostępnych metod laboratoryjnych mikrozawał był niemożliwy do rozpoznania.

Ponadto dzięki podwyższonym stężeniom troponin możemy oceniać we wczesnej fazie rokowanie u danego chorego (sam fakt podwyższenia stężeń troponin kwalifikuje chorego do grupy wysokiego ryzyka) oraz wyrokować odnośnie skuteczności zastosowanych leków, np. heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH), inhibitorów receptora glikoproteinowego GP IIb/IIIa, a także zabiegów PCI. Ponadto w związku z tym, że podwyższone stężenia troponin po przebytym zawale serca utrzymują się do 10–14 dni, możemy rozpoznawać jego przebycie w sytuacjach, gdy chory trafia do nas po kilku dniach od wystąpienia typowego bólu zawałowego. Uważa się, że oznaczanie stężeń transaminaz oraz dehydrogenazy mleczanowej nie powinno być aktualnie stosowane w diagnostyce chorych z ACS. Trwają nadal bardzo intensywne poszukiwania innych markerów, które będą świadczyć o zwiększonym ryzyku u chorych z ACS. Mamy coraz więcej danych na temat wykorzystania oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) nie tylko do oceny rokowania, ale także do oceny skuteczności postępowania terapeutycznego (13). Być może w najbliższym czasie doczekamy się wprowadzenia palety oznaczeń markerów biochemicznych, gdzie oprócz stężeń cTnT/cTnI i CRP będziemy oznaczać stężenie mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Okazuje się bowiem, że podwyższone stężenia troponin odpowiadają za martwicę miocytów, podwyższone stężenia CRP informują o nasilonym procesie zapalnym, a podwyższone stężenia BNP przewidują wystąpienie zaburzeń hemodynamicz-

nych. W badaniu OPUS-TIMI wykazano, że ryzyko wystąpienia zgonu, zawału serca i niewydolności serca ulega podwyższeniu w sytuacji wzrostu wymienionych markerów (14). Ryzyko to zwiększało się przy podwyższeniu jednego markera – 2,1-krotnie, przy dwóch – 3,1-krotnie i przy trzech – 3,7-krotnie zarówno w ciągu 30 dni, jak i 10 miesięcy. Czy ww. oznaczenia wejdą do standardu oznaczeń u chorych z ACS – być może niedaleka przyszłość postawi ostateczną odpowiedź.

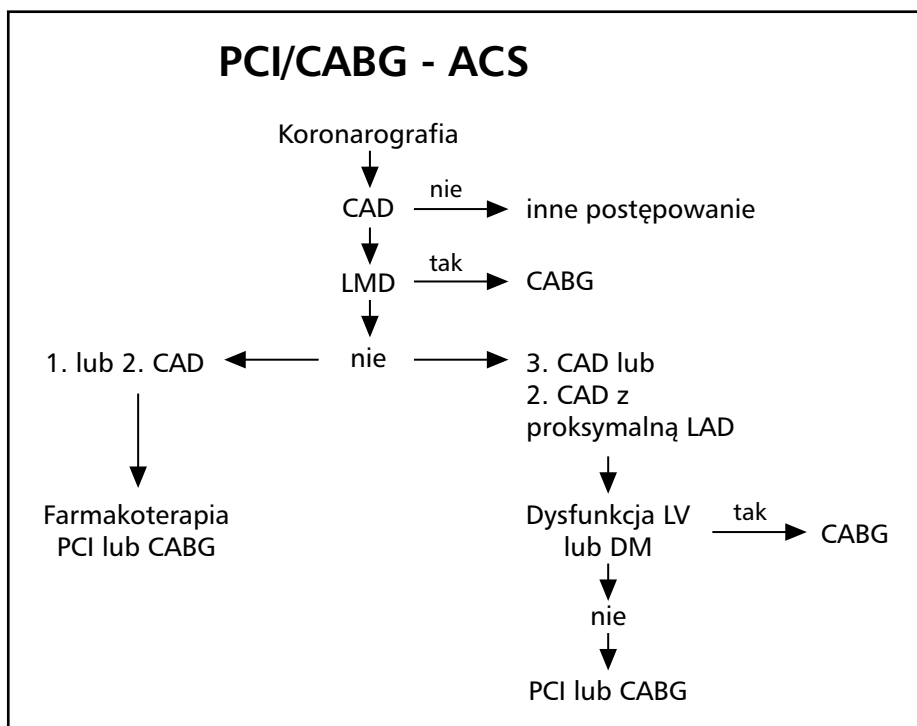
Podjęwając decyzję o rozpoczęciu leczenia chorego z ACS, musimy mieć zawsze w pamięci najnowsze wytyczne Amerykańskich lub Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ryc. 2) (4, 5). I tak, u chorego z typowym bólem dławicowym, po wykonaniu EKG i pobraniu krwi w celu oznaczenia wyjściowych stężeń troponin i CK-MB, powinniśmy zastosować kwas acetylosalicylowy i/lub klopidogrel, betabloker lub bloker kanału wapniowego, nitroglicerynę, LMWH lub heparynę standardową. W sytuacji, gdy u chorego stwierdza się nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, obniżoną frakcję wyrzutową lewej komory serca, stan po przebyciu w przeszłości zawału serca lub cukrzycę, powinniśmy dołączyć inhibitor enzymu konwertującego (ACEI). Również na tym etapie powinniśmy zastosować statynę w ciągu pierwszych 24–96 godz. Kolejnym krokiem jest podjęcie decyzji odnośnie wyboru terapii, która może być zachowawcza lub inwazyjna. Koronarografię można wykonać natychmiast po przyjęciu chorego do szpitala lub w ciągu 12–24 godz., kierując się stanem klinicznym chorego. Inwazyjne leczenie ACS powinno być wykonane w grupie chorych z wysokim ryzykiem, tzn. ból dławicowy z zaburzeniami hemodynamicznymi, groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca, przy podwyższonych stężeniach troponin, przy nawrocie dolegliwości dławicowych mimo standardowego leczenia, gdy stwierdza się obniżoną frakcję wyrzutową <40% oraz przebyty w przeszłości zabieg PCI lub CABG. W przypadku łatwej dostępności do pracowni hemodynamicznej do ww. leczenia powinniśmy dołączyć abciximab dożylnie po uzyskaniu wyniku badania koronarograficznego i zakwalifikowaniu do PCI. Jeżeli po koronarografii chory jest kandydatem do zabiegu CABG i do tego jest niestabilny, nie należy stosować abciximabu, aby nie wydłużyć choremu drogi do ewentualnego pilnego zabiegu CABG, a podać eptifibatid lub tirofoban. W przypadku, gdy podejmuje decyzję o wykonaniu PCI, do abciximabu dołączamy dawkę nasycającą klopidogrelu (300 mg), a następnie 75 mg/dobę przez przynajmniej 30 dni. Jeśli kwalifikujemy chorego do grupy wysokiego ryzyka i spodziewamy się opóźnienia w dotarciu chorego na stół hemodynamiczny lub nie istnieją takie możliwości z różnych przyczyn, należy rozpocząć dożylnie leczenie tirofibanem lub eptifibatidem. Strategia leczenia zachowawczego polega na próbie stabilizacji chorego na standardowym leczeniu, i w przypadku uzyskania poprawy stanu klinicznego – wykonania po 3 dniach próby wysiłkowej, która, gdy wypadnie dodatkowo, kwalifikuje chorego do koronarografii. Jeżeli jednakże dochodzi do nawrotu dolegli-



Ryc. 2 Źródło: Braunwald E. ACC/AHA Guidelines 2002.

wości dławicowych, objawów niewydolności serca lub pojawiają się groźne komorowe zaburzenia rytmu, wówczas należy w trybie pilnym wykonać koronarografię. Kandydatem do pilnej koronarografii będą chorzy, u których mimo stabilizacji klinicznej w badaniu echokardiograficznym stwierdza się frakcję wyrzutową <40%. Kiedy natomiast powinniśmy skierować chorego z ACS na zabieg CABG? Nie ma wątpliwości, że w sytuacji, gdy mamy istotne zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej, a także, gdy stwierdzamy chorobę trójnaczyńową lub dwunaczyńową, ze zmianą istotną w proksymalnym odcinku tętnicy międzykomorowej przedniej, a zmianom tym towarzyszy dysfunkcja lewej komory i/lub cukrzyca (ryc. 3).

Chcąc omówić kwestie związane ze stosowaniem statyn u chorych z ACS nie sposób nie odwołać się do osiągnięć nauk podstawowych, które przybliżyły nam nowe spojrzenie na patofizjologię miażdżycy. Aktualnie ponad wszelką wątpliwość wiemy, że u podłoża ACS leży zakrzepica (10). W zdecydowanej większości przypadków do zakrzepicy dochodzi w wyniku pęknięcia ochronnej pokrywy włóknistej zmiany miażdżycowej. W mniejszej liczbie przypadków zakrzepica powstaje w wyniku powierzchniowej nadżerki błony wewnętrznej. Także przy zupełnie zachowanej ciągłości śródbłonna może dojść do zakrzepicy będącej wyrazem



Ryc. 3 Źródło: Braunwald E. ACC/AHA Guidelines 2002.

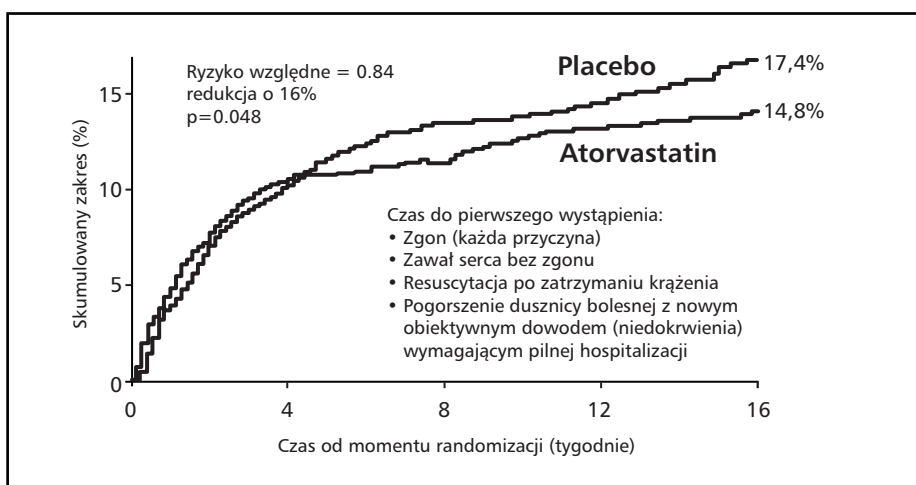
jej dysfunkcji. Generalnie można powiedzieć, że dysfunkcja śródbłonna w tym przypadku jest wyrazem zaburzenia równowagi między właściwościami fibrynolitycznymi i prozakrzepowymi. Co wobec tego może doprowadzić do dysfunkcji śródbłonna? Oczywiście oddziaływanie szeregu czynników ryzyka, takich jak: hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, ale także powtarzające się niedokrwienia, hipoksja czy zjawisko reperfuzji. Mamy dowody, że proces zapalny zapoczątkowuje wczesne stadia rozwoju miażdżycy. W tej wczesnej fazie miażdżycy dochodzi do ekspresji cząsteczek adhezyjnych komórek naczyniowych (VCAM-1), które aktywują leukocyty i zapoczątkowują migrację makrofagów do ściany naczynia. Nasilony proces zapalny w błonie wewnętrznej ściany naczyniowej pobudza rozrost komórek mięśni gładkich i aktywuje enzymy, które mogą rozkładać poszczególne składniki macierzy pozakomórkowej ściany naczynia, tzw. metaloproteinazy. Ponadto w miarę narastania zmian miażdżycowych dochodzi do nagromadzenia utlenionych lipoprotein o małej gęstości (LDL). Oczywiście ściana naczyniowa nie pozostaje obojętna na ww. procesy i w odpowiedzi dochodzi do odkładania się białek włóknkowych wzmacniających strukturę blaszek miażdżycowych, chroniąc je przed pęknięciem.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej statyn (inhibitory reduktazy HMG CoA) uważane jest za jedno z większych osiągnięć medycyny i porównywane jest przez wielu do odkrycia antybiotyków. W początkowych latach stosowania tej grupy leków okazało się, że bardzo skutecznie obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL, mniej więcej o 20–30% i to zarówno w ramach prewencji wtórnej, jak i pierwotnej. Tym korzystnym zmianom lipidogramu towarzyszyło zmniejszenie śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20–40% (4, 5). Wydawało się wówczas, że za tak korzystne działania statyn odpowiedzialna jest regresja zmian miażdżycowych. Jednakże takiego związku nie udało się potwierdzić, bowiem wykazano dużą dysproporcję między niewielką regresją zmian miażdżycowych w koronarografii, rzędu 1–3%, a korzyściami klinicznymi pod postacią zmniejszenia o 25–75% częstości występowania zgonów, zawałów serca, niestabilności wieńcowej czy konieczności wykonywania zabiegów rewaskularyzacyjnych (19). A więc to inne niż obniżające stężenie cholesterolu właściwości statyn decydują o ich korzyściach klinicznych. Te inne właściwości określono mianem pleiotropowego ich działania. Zebraliśmy w ostatnich latach szereg dowodów na przeciwzapalne działanie statyn, poprzez zmniejszenie adhezji leukocytów do ściany naczyniowej i ograniczanie napływu makrofagów, a także hamowanie aktywności metaloproteinaz. Ponadto statyny pobudzają syntezę kolagenu i zmniejszają mechaniczne naprężanie otoczki włóknistej blaszki miażdżycowej. Poprzez zwiększenie ekspresji aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1) i czynnika tkankowego poprawiają równowagę między procesami prozakrzepowymi i profibrynolitycznymi. Niedawno ukazały się wyniki badań na zwierzętach, w których wykazano, że atorwastatyna i ceriawastatyna mają bardzo znaczący

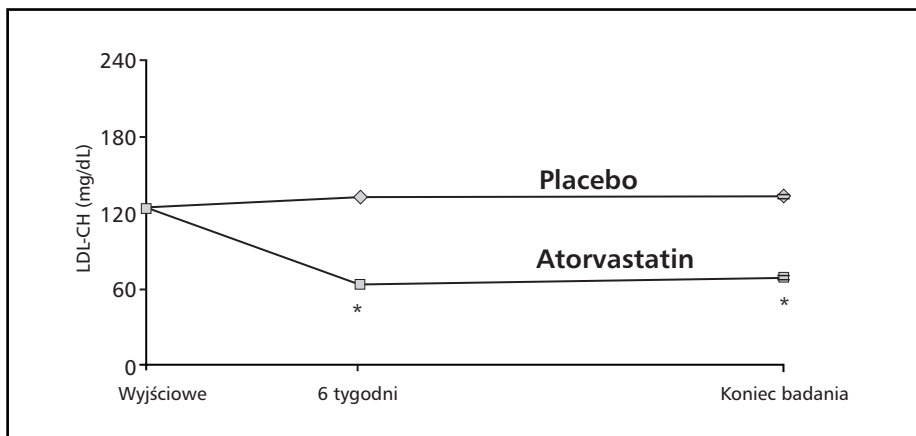
wpływ na zjawisko angiogenezy (20). Mianowicie w niskich stężeniach pobudzają proliferację, różnicowanie i migrację komórek śródbłonka, a w wyższych stężeniach hamują ww. zmiany. Wymienione działania statyn były zupełnie niezależne od ich wpływu na stężenie LDL-cholesterolu. Jeżeli wyniki tego badania potwierdzone zostaną w badaniach na ludziach, będzie to istotny dowód w dyskusji, jaka dawka statyny powinna być stosowana u chorych z ACS i w okresie stabilnej choroby wieńcowej. Musimy sobie jednak uświadomić, że poszczególne ww. korzystne zmiany patobiologiczne w ścianie chorego naczynia pod wpływem zastosowanego leczenia statyną odbywają się w różnym czasie (1). Zmiany funkcji śródbłonka w ciągu miesiąca, zmniejszenie ryzyka zakrzepicy w ciągu 3–6 miesięcy, natomiast korzystne zmiany ilości lipidów i makrofagów w blaszce miażdżycowej obserwuje się co najmniej po 6 miesiącach. Z kolei ewidentne korzyści kliniczne ujawniają się dopiero po 6–18 miesiącach leczenia statyną, co sugeruje dosyć długi okres utajenia od pojawienia się pierwszych korzystnych działań na poziomie śródbłonka do klinicznej redukcji liczby zawałów serca i zgonów.

Uzyskaliśmy szereg dowodów z badań eksperymentalnych na korzystne działania statyn w momencie destabilizacji blaszki miażdżycowej. Czy były to wystarczająco mocne dowody, aby można było oczekiwać korzyści klinicznych zastosowania tych leków u chorych z ACS? Na to pytanie miało odpowiedzieć badanie MIRACL (The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study), w którym u chorych z niestabilną dławicą piersiową i zawałem serca bez załamka Q oceniano efekty zastosowania 80 mg atorwastatyny (do standardowej terapii) podanej w 24 do 96 godzin od przyjęcia chorych do szpitala (15). Okres obserwacji wynosił 16 tygodni i oceniano częstość występowania łącznego punktu końcowego: zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, nagłe zatrzymanie krążenia z resuscytacją oraz nawracające niedokrwienie mięśnia sercowego potwierdzone obiektywnie i wymagające ponownej hospitalizacji. Porównywane grupy chorych były leczone z uwzględnieniem najnowszych standardów. Niewielki procent pacjentów przyjmował inhibitory GP IIb/IIIa, odpowiednio 1,2% *versus* 0,9%, co nie powinno dziwić z uwagi na fakt ugruntowania się pozycji tej grupy leków w leczeniu chorych z ACS dopiero w ostatnich 2 latach. Po 16 tygodniach łączony punkt końcowy wystąpił istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych przyjmujących atorwastatynę, aniżeli w grupie przyjmujących placebo (14,8% *versus* 17,4%, $p < 0,048$) (ryc. 4). Jak należało się spodziewać, w grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono znamienne niższe stężenia LDL-cholesterolu, które najniższe wartości osiągnęły w 6. tygodniu terapii i utrzymywały się na niezmiennym poziomie do końca badania, tzn. 16. tygodnia (ryc. 5). Główne korzyści w tym badaniu wynikały z faktu rzadszego nawrotu niedokrwienia, które musiało być potwierdzone metodami obiektywnymi, a które było przyczyną pilnej hospitalizacji. Brak różnic znamienych

statystycznie w ocenie innych punktów końcowych spowodowany był prawdopodobnie małą liczebnością badanej grupy chorych. W badaniu tym stwierdzono redukcję udarów mózgowych o 50% w grupie chorych przyjmujących atorwastatinę (ryc. 6). Właśnie korzystny wpływ statyn na redukcję udarów mózgowych podkreślany był w innych badaniach dotyczących prewencji pierwotnej jak i wtórnej. Wyniki toczących się aktualnie badań powinny jednoznacznie rozstrzygnąć o konieczności stosowania tej grupy leków u chorych z incydentami mózgowymi. Natomiast wnioski wypływające z badania MIRACL są bardzo istotne z praktycznego punktu widzenia dla wielu tysięcy chorych z ACS. Jeżeli ich wy-

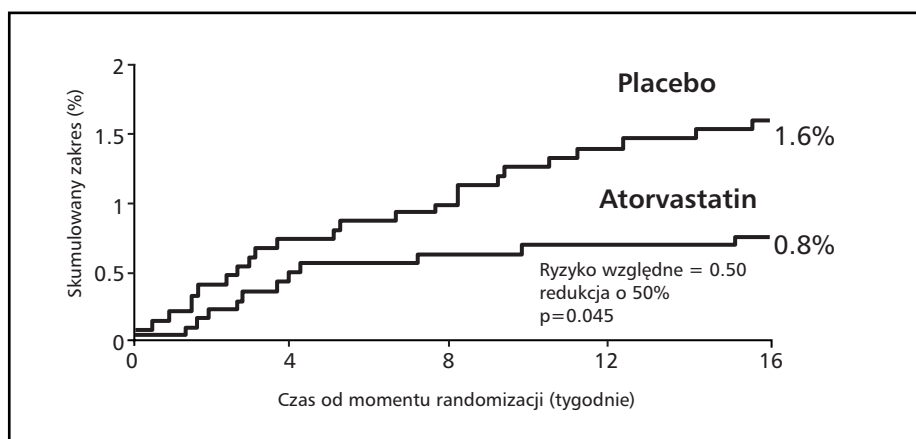


Ryc. 4 MIRACL: redukcja pierwotnego punktu końcowego. Schwartz GG. i wsp. JAMA 2001, 285, 1711.



Ryc. 5 MIRACL: wartości LDL-C w surowicy w punkcie wyjścia, po 6 i 16 tygodniach.
* p<0.0001 vs placebo po 6 i 16 tygodniach. Schwartz GG. i wsp. JAMA 2001, 285, 1711.

niki zostaną potwierdzone w innych badaniach, wówczas statyny wejdą do standardu leczenia chorych z ACS. Z kolei w niezbyt dużym badaniu L-CAD (The Lipid Coronary Artery Disease study), obejmującym 126 chorych z ACS, randomizowano średnio w 6. dobie po incydencie wieńcowym do leczenia prawastatyną tak, aby osiągnąć stężenie LDL-cholesterolu <130 mg% (2). Oceniano łączny punkt końcowy (całkowita śmiertelność, zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca nie zakończony zgonem, zabieg rewaskularyzacyjny, udar mózgowy, pierwszy raz stwierdzone objawy miażdżycy tętnic kończyn dolnych) w ciągu 24 miesięcy terapii. Okazało się, że w grupie leczonej prawastatyną znacznie rzadziej rejestrowano po tym okresie występowanie łączonego punktu końcowego. tj. 23% versus 52%, $p<0,005$. Mamy także dowody korzystnego działania statyn u chorych z ACS pochodzące z analizy *post hoc* badania GUSTO IIb i PURSUIT, obejmującego 20 809 chorych (3). W retrospektywnej analizie wykazano, że ok. 1/5 pacjentów z tych badań przyjmowała leki hipolipemizujące (w większości statyny), co skutkowało dla tej grupy zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego o 56% w ciągu 30 dni i o 52% w ciągu 6 miesięcy. Również wyniki szwedzkiego badania rejestracyjnego (RIKS-HIA), dotyczącego chorych po ostrym zawałce serca, u których oceniano wpływ leczenia statyną na występowanie śmiertelności w okresie 12 miesięcy, wskazują na korzyści z takiego postępowania (17). Badaniem objęto ponad 20 000 chorych leczonych w 58 szpitalach w latach 1995–1998. Okazało się, że w grupie chorych przyjmujących statynę śmiertelność roczna była istotnie statystycznie niższa i wynosiła odpowiednio 4% versus 9,3%, przy $p<0,001$. Ta korzystna redukcja śmiertelności okazała się niezależna od wieku, płci, schorzeń współistniejących oraz stosowanego leczenia. Dane uzyskane z tego badania powinny stanowić przyczynek do szybkiego zaprojektowania badania potwierdzającego w sposób prospektywny tak korzyst-



Ryc. 6 MIRACL: udar ze zgonem lub bez zgonu. Schwartz GG. i wsp. JAMA 2001, 285, 1711.

ne efekty zastosowania statyny u chorych z ostrym zawałem serca. O tym, że warto podawać statyny chorym z ACS, mogą również pośrednio świadczyć wyniki badań dotyczących stosowania statyn u chorych poddanych zabiegom PCI. Zmiażdżenie blaszki miażdżycowej w wyniku zabiegu PCI jest przecież stworzeniem sytuacji patofizjologicznej podobnej do tej, która występuje spontanicznie u chorych z ACS. Chan i wsp. analizowali grupę 5 052 chorych poddanych zabiegowi PCI, z których 26,5% było przed zabiegiem leczonych statyną (6). Okazało się, że w grupie leczonej statyną zarejestrowano istotne zmniejszenie śmiertelności, zarówno w ciągu 30 dni, jak i 6 miesięcy, odpowiednio 0,8% *versus* 1,5%, $p < 0,048$ i 2,4% *versus* 3,6%, $p < 0,046$. Również wyniki badania LIPS (Lescol Intervention Prevention Study), obejmującego 1 677 chorych wskazują, że przyjmowanie fluwastatyny w dawce 80 mg/d po zabiegu przezskórnej rewaskularyzacji w okresie 3,9 lat w sposób znamieny statystycznie redukuje częstość incydentów sercowo-naczyniowych (łączony punkt końcowy: zgon, nieśmiertelny zawał serca, udar mózgu), odpowiednio 21,4% vs 26,7%, $p < 0,0063$ (16). Wartym podkreślenia jest, że w grupie badanej średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 200 mg%, a cholesterolu LDL 132 mg%. Korzystny kliniczny efekt fluwastatyny ujawnił się niezależnie od wyjściowych stężeń cholesterolu jak i płci. Szczególnie korzyści z leczenia fluwastatyną odnieśli pacjenci z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową. Ostatnio ukazała się analiza dotycząca wpływu wczesnego, do 7 dni, stosowania statyny u chorych z ACS, dotycząca 12 365 chorych z badania SYMPHONY i SYMPHONY 2 (Sibrafiban vs Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes) (12). Statynę po ostrym incydencie wieńcowym włączano średnio w 2. dobie i oceniano częstość występowania zgonu, zgonu lub zawału serca, zgonu, zawału serca i nawracającego ciężkiego niedokrwienia po 90 dniach i zgonów po roku. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano korzyści z wczesnego stosowania statyn u chorych z ACS. Ponadto autorzy podnoszą możliwe nasilenie ryzyka u chorych z ACS i niskimi stężeniami całkowitego cholesterolu i LDL cholesterolu, u których zastosowano statyny. Podsumowaniem wyników tego badania jest rekomendowanie na dzień dzisiejszy stosowania statyn u chorych z ACS w sytuacjach, gdy stężenie cholesterolu LDL jest > 130 mg%.

Stosując coraz szerzej statyny, również u chorych z ACS, należy zadać sobie pytanie, na ile ich nagłe odstawienie może mieć jakiegokolwiek znaczenie kliniczne? Posiadamy bowiem dowody pochodzące z badań na zwierzętach, wskazujące, że nagłe zaprzestanie leczenia statynami doprowadza do zjawiska „z odbicia” związanego z pogorszeniem produkcji i biodostępności tlenu azotu (9). Również mamy pierwszy dowód pochodzący z badań na chorych ze stabilną chorobą wieńcową, że nagłe odstawienie simwastatyny zwiększa 3-krotnie powikłania zakrzepowe w naczyniach (18). W ostatnio opublikowanym badaniu, będącym subanalizą badania PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syn-

drome Management), wykazano jednoznacznie, że wcześniejsze przyjmowanie statyny, przed epizodem ACS, redukuje o 55% częstość incydentów sercowo-naczyniowych w pierwszych 30 dniach po epizodzie i jest niezależne od stężenia wyjściowego cholesterolu, w porównaniu z grupą chorych nie przyjmujących statyny (8). Z kolei włączenie statyny w momencie trwania dolegliwości dławicowych wykazało jedynie 14% redukcję zgonu i zawału serca nie zakończonego zgonem. Nagłe odstawienie statyny po wystąpieniu epizodu ACS związane jest z 3,2-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, w porównaniu z chorymi, u których kontynuujemy terapię. Co więcej, to ryzyko także zwiększa się 1,7-krotnie w grupie chorych, u których odstawiono statynę, w porównaniu do chorych, którzy w ogóle nie byli leczeni statyną. Wyniki tego badania zapewne będą wymagały jeszcze potwierdzenia, jednakże wydaje się, że rozpoczętej terapii statyną, zwłaszcza u chorych z ACS, nie powinno przerywać się nagle. Ponadto największe korzyści uzyskamy w grupie chorych z ACS, którzy byli wcześniej leczeni statyną. Pomimo niezbyt dużych korzyści krótkoterminowych związanych z włączeniem statyny po wystąpieniu ACS, wydaje się, że warto dołączyć statynę do standardowego leczenia w związku z jej dobrymi efektami długoterminowymi.

Pomimo bardzo bogatej wiedzy płynącej z wielu badań dotyczących stosowania statyn w szeregu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, ich częstość stosowania w codziennej praktyce lekarskiej jest nadal bardzo niezadowolająca. Dane pochodzące z rejestru amerykańskiego MEDICARE, obejmujące 138 000 chorych po ostrym zawale serca w okresie od 07.1998 do 06.1999 wskazują, że tylko 31,7% przyjmowało leki hipolipemizujące (7). Również dane pochodzące z rejestru szwedzkiego RIKS-HIA, obejmującego 19 599 chorych z ostrym zawałem serca w okresie 1995–1998 wskazały, że tylko co 3. badany przyjmował statynę (17). Wyniki tych dwóch rejestrów powinny nam uświadomić potrzebę edukacji nie tylko pacjentów, którzy mogą skorzystać z tej grupy leków, ale także szerokiej rzeszy lekarzy, do których codziennie zgłaszają się ci chorzy.

Czy na podstawie przytoczonych wyników badań można rekomendować zastosowanie statyn u chorych z ACS, po przyjęciu do szpitala, razem z innymi lekami dotychczas rutynowo stosowanymi? Jeśli tak – to jak powinniśmy je stosować? Wydaje się, że uaktualnione w marcu br. wytyczne Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych doraźnie rozstrzygają tę kwestię w oczekiwaniu na wyniki badań będących w toku (5). Mianowicie zaleca się, aby statyny stosować u chorych z ACS, w tym po zabiegach rewaskularyzacyjnych, między 24 a 96. godziną od przyjęcia do szpitala i kontynuować po wypisie, jeżeli stężenie LDL-cholesterolu wynosi >130 mg%.

Jako podsumowanie chciałbym przytoczyć słowa wypowiedziane przez Eugene Braunwalda, na zakończenie spotkania ekspertów Amerykańskich Towarzystw Kardiologicznych w marcu 2002 roku, ustalających nowe wytyczne postępowania

nia z chorymi z ACS: „...unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction...clopidogrel, fast cathlab, early statins...”.

Piśmiennictwo:

1. Ambrose JA. i wsp. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002,105,2000.
2. Arntz HR. i wsp. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized lipid-coronary artery disease (L-CAD) study). *Am. J. Cardiol.* 2000, 86, 1293.
3. Aronow i wsp. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001, 357, 1063.
4. Bertrand ME. i wsp. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndrome without ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000, 21, 1406.
5. Braunwald E. i wsp. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. American Collegage of Cardiology – www.acc.org.
6. Chan AW. i wsp. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002, 105, 691.
7. Fonarow HD. i wsp. for the National Registry of Myocardial Infarction 3 Participants. Use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2001, 103, 38.
8. Heschel C. i wsp. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002, 105, 1446.
9. Laufs U. i wsp. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of rho GTPase gene transcription. *Circulation* 2000, 102, 3104.
10. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001, 104, 365.
11. McGovern PG. i wsp. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity and medical care from 1985 through 1997. The Minnesota Heart Survey. *Circulation* 2001, 103, 3056.
12. Newby LK. i wsp. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002, 287, 3087.
13. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for definitive clinical trial. *Eur. Heart J.* 2001,22,2135.
14. Sabatine MS. i wsp. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002, 105, 1760.
15. Schwartz GC. i wsp. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285, 1711.
16. Serruys PW. i wsp. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: A randomized controlled clinical trial. *JAMA* 2002, 287, 3215.
17. Stenestrand U. i wsp. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001, 285, 430.
18. Thomas M. i wsp. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998, 352, 1830.
19. Vos J. i wsp. Progression and regression of coronary atherosclerosis: a review of trials by quantitative angioplasty. In: Fuster V. Syndromes of atherosclerosis: correlations of clinical imaging and pathology. Armonk, NY: Futura Publishing 1996, 437.
20. Weis M. i wsp. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002, 105, 739.

Inhibitory konwertazy angiotensyny – szczególne miejsce w terapii, nowe wskazania

Iwonna Grzywanowska-Laniewska, Mirosław Dłużniewski

II Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Warszawie

Katedra i Klinika Kardiologii

Pojawienie się blokerów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) dokonało przełomu w farmakoterapii chorób układu krążenia. Od chwili wprowadzenia w późnych latach 70., ACE-I stały się podstawowym lekiem w leczeniu szeregu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Początkowo, do końca lat 80., stosowano je w nadciśnieniu tętniczym, później w niewydolności serca, zapobieganiu powikłaniom po zawale serca i powikłaniom nerkowym u chorych z cukrzycą.

Tak szerokie zastosowanie ACE-I wynika z różnorodności ich korzystnych oddziaływań na układ krążenia i metabolizm oraz udowodnionego, w dużych próbach klinicznych, zmniejszenia śmiertelności i poprawy jakości życia w zastoinowej niewydolności serca.

Historia odkryć związanych z układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) i powstaniem ACE-I:

- 1898 – presyjne działanie wyciągu z nerek królika (Tigerstadt, Bergman);
- 1934 – wykrycie reniny (Goldblatt);
- 1950–1956 – wykrycie angiotensyny I, angiotensyny II i enzymu przekształcającego angiotensynę (Skeggs);
- 1966 – wykrycie leków hamujących ACE (Fereira, Vane);
- 1970 – wyizolowanie z jadu brazylijskiej żmii teprotynu, pierwszego inhibitora ACE;
- 1975 – synteza kaptoprilu (Ondetti, Cushman, Rubin);
- 1977 – pierwsze doniesienia o skuteczności klinicznej kaptoprilu (Ferguson i wsp.);
- 1978 – kaptopril w niewydolności serca (Curtis i wsp., Gavras i wsp.);
- 1980–1993 – wprowadzenie wielu leków ACE-I.

Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron

Lokalizacja składowych układu enzymatycznego RAA (reniny, angiotensynogenu, konwertazy – enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (ACE), angiotensyny I, angiotensyny II) pozwoliła na wyodrębnienie dwóch ukła-

dów RAA: osoczowego (krążącego) i tkankowego (miejscowego). Około 90% układu RAA jest umiejscowione tkankowo – głównie w śródbłonku naczyń, ale także w sercu, płucach, nerkach, jelitach, jądrach, układzie nerwowym, nadnerczach, makrofagach i wielu innych tkankach i narządach. Pozostałe 10% znajduje się w osoczu. Uważa się, że krążący układ RAA działa w stanach ostrych (krwotok, odwodnienie), zaś miejscowy w stanach przewlekłych. Osoczowy układ RAA reguluje ciśnienie krwi oraz gospodarkę wodno-elektrolitową, a tkankowy wpływa na funkcje właściwe dla danego narządu.

W układzie krążenia pełni ważną rolę w modulowaniu czynności zdrowego serca i naczyń oraz bierze udział w rozwoju i symptomatologii niewydolności serca.

Układ RAA jest ściśle związany z układem kalikreina-bradykinina. ACE powoduje rozkład bradykininy do jej nieaktywnych związków, znosząc tym samym jej stymulujący wpływ na śródbłonek i działanie przeciwzakrzepowe.

Mechanizmy działania Ang II	Skutki działania Ang II w organizmie
skurcz naczyń (bezpośrednio i poprzez inne substancje naczyniokurczące)	wzrost ciśnienia tętniczego oporu obwodowego obciążenia wstępnego i następczego spadek diurezy spadek miejscowego przepływu krwi
zmiany hormonalne: – wzrost aldosteronu – wzrost wazopresyny – wzrost ADH	retencja sodu i wody wzrost pragnienia
aktywacja układu adrenergicznego hamowanie odruchu z baroreceptorów	tachykardia + jw. obniżona stabilność elektryczna serca osłabione odruchy sercowo-naczyniowe
zwiększenie siły skurczu serca	wzrost zapotrzebowania na tlen przerost mięśnia sercowego
przerost kardiomiocytów, komórek mięśni gładkich naczyń, fibroblastów	przebudowa i odkształcanie serca i naczyń zwłóknienie serca
modulacja odczynu zapalnego	działanie prozapalne działanie promiażdżycowe destabilizacja blaszki miażdżycowej
hamowanie aktywności fibrynolitycznej osocza	wzrost gotowości zakrzepowej

Tab. 1 Mechanizmy i skutki działania Ang II.

Rola bradykininy

Bradykinina stymuluje produkcję i wydzielanie prostacykliny (PGI₂), tlenku azotu (NO), czynnika hiperpolaryzującego (EDHF) i fibrynolitycznego aktywatora plazminogenu (t-PA). Wykazuje działanie (bezpośrednio i pośrednio):

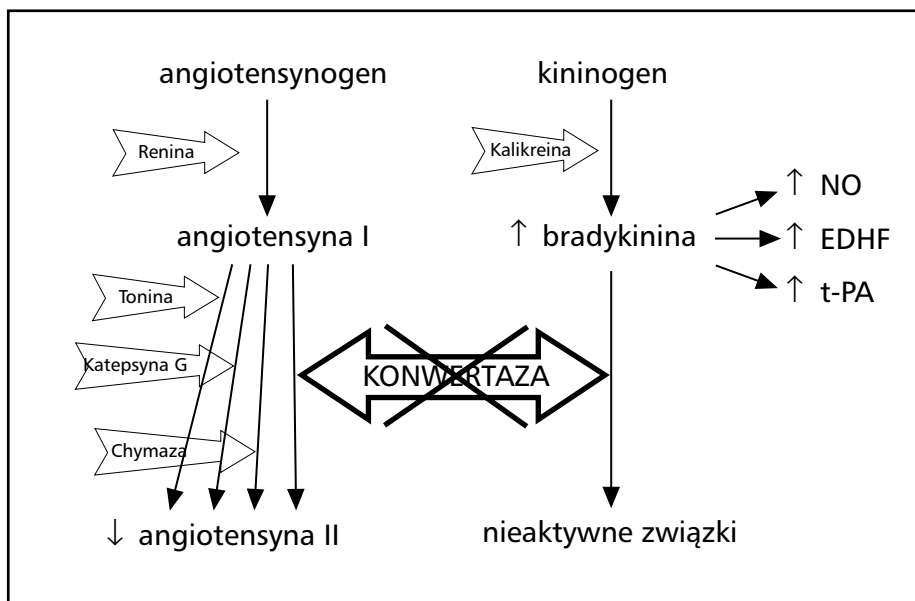
- naczyniorozszerzające,
- przeciwplatekcyjne,
- przeciwzakrzepowe,
- trombolityczne,
- przeciwzapalne,
- antyproliferacyjne.

Mechanizm działania ACE-I

Zasadniczym mechanizmem działania ACE-I jest blokowanie aktywnego centrum enzymu konwertującego, co prowadzi do spadku syntezy angiotensyny II oraz zahamowania rozpadu bradykininy (Ryc. 1).

Istnieją alternatywne szlaki powstawania Ang II (najbardziej znany jest chymazowy), które nie są blokowane przez ACE-I.

Leki blokujące konwertazę obniżają stężenie Ang II i podnoszą stężenie bradykininy zarówno w układzie tkankowym, jak i osoczym.



Ryc. 1 Schemat działania ACE-I.

A zatem zastosowanie ACE-I w istotny sposób niweluje skutki działania Ang II, a nasila działanie endogennej bradykininy.

Główne efekty biologiczne ACE-I

1. Rozkurcz naczyń krwionośnych (zniesienie bezpośredniego działania Ang II, spadek aktywności endoteliny śródbłonkowej, obecność bradykininy);
2. Spadek produkcji katecholamin (szczególnie noradrenaliny) przez korę nadnerczy, zwoje współczulne, OUN oraz zmniejszenie wrażliwości receptorów postsynaptycznych na NA;
3. Utrata sodu i wody a zatrzymywanie potasu poprzez zahamowanie produkcji aldosteronu, wazopresyny i angiotensyny, zahamowanie aktywności ośrodka pragnienia;
4. Poprawa diurezy oraz ochrona kłębuszka nerkowego przed skokami ciśnienia tętniczego poprzez rozszerzenie w większym stopniu tętniczki odprowadzającej od doprowadzającej;
5. Hamowanie rozrostu fibroblastów, mięśni gładkich naczyń, przerostu mięśnia sercowego, zapobieganie jego przebudowie i odkształcaniu.

Kliniczne skutki działania ACE-I w organizmie

1. WPŁYW NA UKŁAD KRAŻENIA

- zmniejszenie oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego bez zmian częstości tętna;
- zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, wzrost objętości wyrzutowej serca;
- zmiana struktury serca i naczyń (zmniejszenie masy, regresja przerostu lewej komory, regresja zwłóknienia okołonaczyniowego, działanie antyproliferacyjne);
- poprawa przepływu tkankowego krwi;
- przywrócenie odruchu z baroreceptorów;
- poprawa stabilności elektrycznej serca (redukcja zaburzeń rytmu serca).

2. WPŁYW NA GOSPODARKĘ WODNO-ELEKTROLITOWĄ

- zwiększenie diurezy;
- zwiększenie stężenia potasu.

3. WPŁYW NA METABOLIZM

- wzrost wrażliwości na insulinę;
- poprawa tolerancji glukozy;

– niewielki wzrost HDL-cholesterolu, bez wpływu na poziom LDL cholesterolu i trójglicerydów.

4. WPŁYW NA UKŁAD KRZEPNIĘCIA

– zmniejszenie aktywności i agregacji płytek;
– wzrost aktywności fibrynolitycznej osocza.

Nadciśnienie tętnicze	pierwotne, wtórne; w tym naczyniowo-nerkowe (także diagnostyka), z przerostem lewej komory, przełom nadciśnieniowy, z zaburzeniami metabolicznymi: – z cukrzycą, – hiperlipidemią, – hiperurykemią, dną moczanową, u chorych z chorobami naczyń obwodowych, u chorych z chorobami układu oddechowego.
Niewydolność serca	skurczowa rozkurczowa
Zawał serca	ściany przedniej, rozległy, kolejny zawał serca, z niewydolnością serca, z dysfunkcją lewej komory bez cech niewydolności serca, z nadciśnieniem tętniczym.
Choroba wieńcowa	z niewydolnością serca, z nadciśnieniem tętniczym, u chorych wysokiego ryzyka powikłań naczyniowo-sercowych(?)
Zapobieganie powikłaniom sercowo-naczyniowym w grupie chorych wysokiego ryzyka Cukrzyca	po przebytych zawale serca, z cukrzycą, z innymi czynnikami ryzyka (?), u osób starszych, typ I z mikroalbuminurią, typ II z mikroalbuminurią.
Nefropatie	cukrzycowa, nadciśnieniowa, z białkomoczem.
Stan po udarze mózgu	z nadciśnieniem tętniczym, bez nadciśnienia tętniczego (?).

Tab. 2 Kliniczne wskazania do stosowania ACE-I.

5. DZIAŁANIE PRZECIWMIAŻDŻYCOWE

- stabilizacja blaszki miażdżycowej;
- działanie przeciwzapalne;
- działanie antyoksydacyjne.

6. Hamujący WPŁYW NA UKŁAD ADRENERGICZNY

Wskazania do stosowania ACE-I

Początkowo leki te stosowano w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Najpierw za wskazanie uważano nadciśnienie z dużą aktywnością reninową osocza, ale później potwierdzono również ich skuteczność u chorych z prawidłowym poziomem reniny. Ogromne znaczenie miało zastosowanie ACE-I w leczeniu niewydolności serca; okazały się skuteczne nawet w niewydolności odpornej na dotychczasową terapię. Ostatnio, dzięki wprowadzeniu nowych preparatów i przeprowadzeniu szeregu badań klinicznych, pojawiły się nowe wskazania do ich stosowania.

Nadciśnienie tętnicze

Leki tej grupy są skuteczne w leczeniu nadciśnienia wszystkich stopni wg WHO. Działanie hipotensyjne ACE-I obserwuje się zarówno wśród chorych z wysoką, jak i niską aktywnością reninową osocza, bowiem nie zależy ono jedynie od hamowania układu RAA. Dobra odpowiedź hipotensyjna na leki tej grupy zależy od genotypu, np. ich skuteczność wśród chorych rasy czarnej jest znacznie mniejsza. Blokery konwertazy zastosowane u chorych z przerostem lewej komory powodują jego regresję. Leki te wykorzystywane są w czasie diagnostyki nadciśnienia naczyniowo-nerkowego. W przypadku zwężenia tętnicy nerkowej podanie kaptoprilu zmniejsza przepływ przez nerkę zaopatrywaną przez zwężoną tętnicę. W czasie scyntygrafii nerek uwidacznia się wówczas asymetria w perfuzji obu nerek. W przypadku podejrzenia zwężenia obu tętnic nerkowych lub tętnicy jedynej nerki test ten nie powinien być wykorzystywany, bowiem może wywołać ostrą niewydolność nerek. W czasie przełomu nadciśnieniowego można stosować doraźnie (podjęzykowo lub doustnie) kaptopril, bowiem jest on substancją aktywną a nie prolekiem, jak większość preparatów ACE-I. Zalecana dawka to 12,5–25 mg, efekt hipotensyjny występuje po ok.15–30 min. ACE-I w leczeniu nadciśnienia tętniczego są wskazane w przypadku współistnienia zaburzeń metabolicznych: w cukrzycy hamują rozwój nefropatii cukrzycowej i zmniejszają insulinooporność w hiperurikemii czy dnie moczanowej zwiększając wydalanie moczanów przez nerki, w hiperlipidemii pozostają obojętne lub wręcz poprawiają profil lipidowy. Leki te mogą bezpiecznie być

stosowane w leczeniu nadciśnienia u chorych z chorobami naczyń obwodowych (w miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych obserwowano nawet wydłużenie dystansu chromania) oraz u chorych ze stanami skurczowymi oskrzeli.

Niewydolność serca

ACE-I są obecnie, u chorych z niewydolnością serca spowodowaną upośledzeniem funkcji skurczowej, lekami pierwszego wyboru. Ich działanie obejmuje wszystkie ogniwa patofizjologiczne rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Szereg badań klinicznych, począwszy od przełomowego SAVE (1992) po opublikowaną w numerze 355. Lancetu w 2000 r. metaanalizę 12 763 pacjentów, udowodniło, że zastosowanie ACE-I zmniejsza śmiertelność ogólną i częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Leki te łagodzą objawy i zapobiegają progresji niewydolności serca, poprawiają tolerancję wysiłku, klasę czynnościową NYHA. Poprawiają rokowanie u chorych z cechami niewydolności serca w ostrej fazie zawału. Leczenie ACE-I należy rozpoczynać od małych dawek, dążąc do maksymalnej dobrze tolerowanej, starając się osiągnąć dawki stosowane w dużych próbach klinicznych. Leki te mogą być stosowane w monoterapii jak i w skojarzeniu z diuretykami, naporstnicą, nitratami czy innymi wazodilatatorami. Szczególnie korzystne, choć wymagające uwagi, jest połączenie ACE-I z diuretykami. Diuretyki aktywują układ RAA, dając tym samym substrat do działania ACE-I. Jednak w przypadku wcześniejszej terapii lekami odwadniającymi podanie blokerów konwertazy może spowodować znaczną, groźną hipotonię. Właściwym jest rozpoczęcie leczenia od ACE-I i w razie potrzeby dołączenie leków odwadniających. Jeżeli chory już otrzymuje diuretyk, należy dawkę tego leku zmniejszyć lub, o ile jest to możliwe, lek odstawić. W czasie zwiększania dawki należy kontrolować ciśnienie tętnicze, funkcję nerek, poziom elektrolitów. Ryzyko hiperkaliemii przy stosowaniu diuretyków oszczędzających potas zależy od dawki tych ostatnich. Zwykle przy podawaniu 25 mg spironolaktonu jest bardzo niewielkie. ACE-I powinny być stosowane u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory, nawet bez objawów niewydolności serca. Pojawia się coraz więcej danych potwierdzających korzystny wpływ ACE-I na rozkurczową niewydolność serca.

Cukrzyca

Cukrzyca często przebiega z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że stosowanie wówczas ACE-I opóźniają rozwój nefropatii cukrzycowej oraz makroangiopatii, nie wywierając niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, a nawet zwiększając wrażliwość na insulinę. Powinny też być stosowane w cukrzycy bez nadciśnie-

nia tętniczego, bowiem wówczas również zmniejszają mikroalbuminurię, hamują rozwój nefropatii cukrzycowej bez obniżenia ciśnienia systemowego.

Nefropatie

Cukrzycowa i nadciśnieniowa zostały omówione wyżej. Nadto udowodniono, że inhibitory ACE spowalniają rozwój niewydolności nerek u chorych z innymi patologiami nerek przebiegającymi z białkomoczem lub bez niego.

Zawał serca i choroba wieńcowa

ACE-I mają hamujący wpływ na rozwój niekorzystnej przebudowy serca i naczyń u chorych po zawale serca (ISIS-4, SAVE). Szczególne wskazanie stanowi rozległy zawał ściany przedniej lub z obniżoną frakcją wyrzucania, nawet bez cech jawnej niewydolności serca. Zaobserwowano bowiem, że u chorych z opisanymi wyżej uszkodzeniami szybko dochodzi do przebudowy i rozstrzeni lewej komory, a następnie rozwoju niewydolności serca. Kolejny zawał serca czy niewydolność serca, wikłająca ostrą fazę zawału, również stanowią wskazanie do stosowania ACE-I. Nie ustalono jednoznacznie czasu rozpoczęcia terapii u chorych z zawałem serca. Przy wysokim ciśnieniu tętniczym terapia może być rozpoczęta od razu (choć od małych dawek). W przypadku normotensji właściwszym jest rozpoczęcie leczenia od 3. doby, wówczas bowiem dochodzi do największej aktywacji układu RAA.

Według standardów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, ACE-I w chorobie wieńcowej należy stosować:

- u wszystkich chorych po zawale serca z objawami niewydolności serca,
- u chorych po rozległym zawale serca bez cech jawnej niewydolności serca, ale ze stwierdzoną dysfunkcją lewej komory,
- u chorych po zawale serca, u których rozpoczęto podawanie ACEI w ostrej fazie zawału (kontynuacja leczenia),
- u wszystkich chorych z niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory i z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

ACE-I należy także stosować:

- u chorych z kolejnym zawałem serca,
- u chorych z chorobą niedokrwinną serca przebiegającą z nadciśnieniem tętniczym i/lub niewydolnością serca.

Podstawowym mechanizmem skuteczności ACE-I w chorobie wieńcowej jest poprawa funkcji śródbłonna tętnic nasierdziowych i korzystna modulacja neurohor-

monalna. Wydaje się, że szczególnie mocno w tym zakresie działają ACE-I hamujące tkankową konwertazę.

Przesłanki do stosowania ACE-I w chorobie wieńcowej to:

- poprawa hemodynamiki (przez zmniejszenie obciążenia serca) bez przyspieszania czynności serca; poprawia to bilans tlenowy,
- poszerzenie tętnic wieńcowych,
- redukcja zaburzeń rytmu (spadek aktywności adrenergicznej, poprawa hemodynamiki, spadek ilości wolnych rodników),
- zmniejszenie aktywacji i agregacji płytek,
- nasilenie fibrynolizy,
- zapobieganie niekorzystnej przebudowie serca i naczyń,
- działanie przeciwmiażdżycowe.

Dowodów na działanie przeciwmiażdżycowe dostarczyło badanie SECURE, w którym zaobserwowano zmniejszenie progresji zmian miażdżycowych w tętnicy szyjnej u chorych leczonych wysoką dawką ramiprilu. Było ono wykonywane w ramach programu HOPE, w którym leczono ramipilem vs placebo chorych z grup wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W grupie leczonej aktywnie po 5 latach zaobserwowano redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 25%, spadek częstości zawałów serca o 20%, a udarów mózgu o 32%. A zatem ACE-I (tylko ramipril?) to również leki wieńcowe, do stosowania u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oraz z licznymi czynnikami ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych.

Stan po udarze mózgu

Udar mózgu jest najgroźniejszą chorobą układu naczyniowego. Badanie HOPE i PROGRESS dowiodły, że stosowanie ACE-I zmniejsza ryzyko udaru mózgu, zarówno pierwszego jak i ponownego. W badaniu PROGRESS w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym leczenie perindoprilem zmniejszało ryzyko względne udarów o 33%, a w grupie chorych z normotensją o 22%. Korzystne wyniki uzyskano w przypadku udarów niedokrwiniowych i krwotocznych. Stosowanie ACE-I po udarze mózgu wymaga rozwagi i ostrożności, ale zawsze powinno być brane pod uwagę.

Podsumowanie wskazań do stosowania ACE-I

ZAWSZE należy rozważyć zastosowanie ACE-I u chorych:

- z niewydolnością serca,
- po przebyłym zawale serca,
- z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą,

- z chorobą wieńcową i cukrzycą,
- nadciśnieniem tętniczym i białkomoczem,
- z nefropatią cukrzycową,
- z nadciśnieniem tętniczym i po udarze mózgu.

TYLKO w obecności przeciwwskazań nie stosuje się tych leków.

Przeciwwskazania do stosowania ACE-I

Ciąża

ACE-I nie mogą być stosowane w ciąży. Podawane w II i III trymestrze działają embriopatycznie i powodują groźne powikłania: niewydolność nerek, anurię, deformację twarzy i czaszki, niedorozwój płuc, obumieranie płodu, małowodzie. Nie powinny być stosowane również w I trymestrze ciąży; jeżeli już są, to szybko odstawione zwykle nie stanowią zagrożenia dla płodu i ciąży. Nie wolno tych leków stosować także u kobiet karmiących, bowiem przenikają do mleka w dużym stężeniu.

Zwężenie tętnicy nerkowej, obustronne lub jedynej nerki

Filtracja kłębuszkowa w niedokrwionej nerce utrzymywana jest dzięki skurczowi – pod wpływem Ang II – tętniczki odprowadzającej, co zapewnia odpowiednie ciśnienie filtracyjne. Zniesienie tego mechanizmu po podaniu ACE-I prowadzi do nagłego spadku filtracji i szybko narastającej niewydolności nerek. Za chorych z możliwością tej patologii należy uznać osoby starsze, z uogólnionymi zmianami miażdżycowymi.

Obrzęk naczynioruchowy

Po przebytych epizodzie obrzęku naczynioruchowego po ACE-I nie należy podejmować kolejnych prób stosowania leku.

Stenoza aortalna oraz inne patologie utrudniające odpływ krwi z lewej komory (koarkatacja aorty, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu)

W wyniku spadku oporu obwodowego dochodzi do nasilenia gradientu w drodze odpływu lewej komory; powoduje to spadek rzutu serca i nasilenie ob-

jawów chorobowych. Wyjątek stanowi leczenie zaawansowanej niewydolności serca w przypadku nieoperacyjnej stenozы aortalnej (podawać ostrożnie!).

Niewydolność nerek

U chorych z niewydolnością serca lub hipowolemią, ACE-I mogą pogorszyć czynność nerek, bowiem zależy ona w dużym stopniu od obkurczenia tętniczki odprowadzającej. Podawanie leku zależy od stopnia niewydolności nerek (graniczna wartość kreatyniny 2,5 mg%), wymaga redukcji dawki (zwykle o połowę)

BEZWZGLĘDNE	cięża i laktacja zwężenie tętnicy nerkowej (obustronne lub jedynej czynnej nerki) reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy)
WZGLĘDNE	stenozа zastawki aorty koarktacja aorty kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu niewydolność nerek hipowolemia, hipontremia

Tab. 3 Przeciwwskazania do stosowania ACE-I.

Objaw	Częstość występowania
kaszel	1,6-25%
hipotonia	2-7%
zaczerwienienie skóry	2-10%
zaburzenia smaku	1-4%
bóle głowy	1-5%
pogorszenie funkcji nerek	0,5-3%
hiperkaliemia	0,4-4%
białkomocz	0,5-3%
obrzęk naczynioruchowy	0,2-0,4%
neutropenia	0,01-0,2%
bóle mięśniowe	
hepatopatia	
neuropatia	

Tab. 4 Objawy uboczne.

i monitorowania azotemii. W nefropatii cukrzycowej i nadciśnieniowej hamują progresję choroby.

Hipowolemia, hiponatremia

W stanach tych dochodzi do znacznej aktywacji układu RAA jako mechanizmu kompensacyjnego. Zniesienie tej reakcji może objawiać się gwałtowną hipotonią.

Objawy niepożądane przy stosowaniu ACE-I

W praktyce występują dwa główne działania niepożądane: hipotonia i kaszel.

Hipotonia

Hipotonia obserwowana jest szczególnie u chorych z niewydolnością serca, leczonych diuretykami oraz w innych stanach przebiegających z wysoką aktywnością układu RAA. Ryzyko wystąpienia hipotonii zmniejsza: odstawienie diuretyku na 2–3 dni przed włączeniem ACE-I, redukcja jego dawki lub rozpoczęcie terapii ACE-I od małych dawek.

Kaszel

Suchy, męczący kaszel może wystąpić zarówno na początku terapii, jak i po 24 miesiącach! Postulowany mechanizm jego wystąpienia to wzrost poziomu bradykininy i/lub substancji P w tkankach. Kaszel może ustąpić samoistnie (u połowy chorych). W celu jego złagodzenia można dołączyć do stosowanego leczenia kromoglikan sodu lub nifedypinę (mała dawka). Skuteczne w leczeniu kaszlu bywają też preparaty NLPZ, choć zmniejszają efekt hipotensyjny.

Leczenie blokerami konwertazy – uwagi praktyczne

Przed rozpoczęciem terapii:

- ocena stopnia nawodnienia chorego,
- pomiar ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej i stojącej,
- ocena stanu zastawek serca,

- oznaczenie poziomu kreatyniny i jonogramu (uwaga na sól!),
- odstawienie leków moczopędnych (o ile jest to możliwe),
- indywidualny dobór preparatu.

Początek terapii:

- rozpoczęcie od małych dawek leku,
- ocena ciśnienia tętniczego i tętna 2–3 godz. po podaniu pierwszej dawki leku,
- stopniowe zwiększanie dawki leku co 7–14 dni,
- kontrola jonogramu i parametrów wydolności nerek po ok. 10–14 dniach leczenia.

Diuretyki	Oszczędzające potas – ryzyko hiperkaliemii; przy stosowaniu dawki 25 mg spironolaktanu na dobę to niebezpieczeństwo jest bardzo małe Pętlowe, tiazydy – addycyjne działanie hipotensyjne, zwiększone ryzyko efektu pierwszej dawki (znaczna hipotonia), zmniejszenie utraty K ⁺ , zapobieganie wzrostowi poziomu kwasu moczowego
β-blokery	Niewielkie zwiększenie efektu hipotensyjnego w NT, właściwe skojarzenie w NS
Digoxin	Korzystne skojarzenie w NS. Ostrożnie u chorych z zaawansowaną NS (możliwość pogorszenia funkcji nerek i kumulacji naporstnicy)
NLPZ	Oslabienie efektu hipotensyjnego ACE-I, (blokowanie syntezy naczyniorozszerzających prostaglandyn). Możliwość upośledzenia funkcji nerek, zwłaszcza u chorych z upośledzoną perfuzją nerek (niewydolność serca, marskość wątroby). Większe ryzyko hiperkaliemii z indometacyną
Kwas acetylosalicylowy	Nie zaobserwowano niekorzystnych interakcji z ACE-I przy stosowaniu małych dawek ASA
Insulina Doustne leki hipoglikemizujące	ACE-I zwiększają wrażliwość na insulinę, co może nasilać ryzyko hipoglikemii zarówno w czasie leczenia insuliną, jak i doustnymi preparatami hipoglikemizującymi
Ca-blokery	Addycyjne działanie hipotensyjne oraz zmniejszające mikroalbuminurię w nefropatii cukrzycowej
Procainamid Hydralazyna Leki immunosupresyjne	Większe ryzyko uszkodzenia szpiku i neutropenii
Tiklopidyna Klopidogrel	Nie zaobserwowano niekorzystnych interakcji
Leki przeciwkrzepliwie	Nie zaobserwowano niekorzystnych interakcji
α-blokery	Zwiększone ryzyko hipotonii

Tab. 5 Interakcje ACE-I z innymi lekami.

Dawkę leku zwiększa się co kilka dni pod kontrolą parametrów hemodynamicznych (ciśnienie tętnicze, tętno, diureza), dążąc do dawki optymalnej dla każdego pacjenta – głównie rozumianej jako utrzymanie pożądanej wartości ciśnienia tętniczego.

Jednocześnie trzeba podkreślić, że pełne korzyści terapii mogą pojawić się tylko przy zalecaniu określonych, stosowanych w dużych badaniach klinicznych dawek ACE-I.

Wybór preparatu ACE-I winien zależeć od indywidualizacji leczenia u danego chorego i ostatecznie od doświadczenia własnego lekarza.

Interakcje ACE-I

Interakcje preparatów ACE-I z innymi lekami dotyczą głównie wzmożonego lub osłabionego efektu hipotensyjnego, hiperkaliemii, zaburzeń wchłaniania.

Preparaty dostępne w Polsce

W lecznictwie dostępnych jest wiele preparatów ACE-I, różniących się między sobą budową chemiczną, farmakokinetyką, powinowactwem do krążącej i tkankowej frakcji konwertazy, powinowactwem tkankowym i stopniem penetracji tkankowej oraz właściwościami farmakologicznymi i wskazaniami rejestracyjnymi.

Podział ACE-I na „osoczowe” – hamujące głównie krążącą, osoczną konwertazę i „tkankowe” – wiążące frakcję konwertazy osadzoną w tkankach i naczyniach (przede wszystkim w śródbłonku naczyń), być może tłumaczy różnice w niektórych mechanizmach ich działania. Inhibitory „osoczowe” działają mniej swoiście tkankowo, podczas gdy „tkankowe” wykazują wyraźne działanie śródbłonkowe, potęgując autokryny wpływ endogennej bradykininy na śródbłonek. Pojawia się wówczas łańcuch przemian chemicznych i uwalniają substancje naczyniorozszerzające, przeciwplytkowe, trombolityczne, przeciwwzakrzepowe, antymitotyczne.

Mimo że różnice działania ACE-I w zależności od stopnia ich powinowactwa do danej frakcji konwertazy znalazły potwierdzenie w niektórych próbach klinicznych, nadal istnieją kontrowersje co do słuszności takiego podziału. Przypomina się, że pierwsze badania nad blokerami konwertazy, które przyniosły tak obiecujące wyniki i spowodowały entuzjazm dla tej grupy leków, prowadzone były na preparatach „osoczowych”.

W Polsce obecnie zarejestrowanych jest 11 preparatów ACE-I. Są to (w porządku alfabetycznym): benazepril, chinapril, cilazapril, enalapril, fosinopril, kaptopril, lisinopril, moexipril, perindopril, ramipril oraz trandolapril.

Lek/preparaty zarejestrowane w Polsce	Dawki (początkowa-maksymalna/dobę; częstość podawania/dobę)	Cechy charakterystyczne
BENZAEPRIŁ (Lotensin tab. 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NT: 10–40 mg NS: 5–40 mg 1–2x/d	Rejestracja: NT. Prolek, wydalany przez nerki, biologiczny okres półtrwania 10–11 h, niska lipofilność, duże powinowactwo tkankowe, bezpieczny w podeszłym wieku. W AIPRI wydłużał czas do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek.
CHINAPRIŁ (Accupro tab. 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NT: 10–20 mg, 1–2x/d NS: 2,5–40 mg, 2x/d >65 rż max. do 20 mg/d	Rejestracja: NT, NS. Prolek, pokarm bez wpływu na wchłanianie, metabolizowany głównie w wątrobie; pełny efekt hemodynamiczny po 1–2 tyg. stosowania, efekt hipotensyjny utrzymuje się ponad 24 h, można podawać na noc, wysoka lipofilność, „tkankowy”, stymuluje angiogenezę, udowodniony wpływ na śródbłonek (TREND).
CILAZAPRIŁ (Inhibace tab. 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg)	NT: 1–5 mg, 1x/d NS: 0,5–2,5 mg 1x/d	Rejestracja: NT, NS. Prolek, wchłanianie bez związku z posiłkiem, nie wiąże się z białkami, wydalany przez nerki w postaci niezmienionej, niska lipofilność.
ENALAPRIŁ (Benalapril, Ednyt, Enalapril, Enap, Enapress, Enarenal, Mapryl, Olivin, Renitec tab. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NT; 5–20 mg, 2x/d NS: 2,5–10 mg/d, 1–2x/d	Rejestracja: NT, NS. Prolek, okres półtrwania ok. 11 h, wydalany z moczem i kałem, niska lipofilność, „osoczowy”. Konieczny indywidualny dobór dawki w niewydolności serca, nerek i w wieku podeszłym. Wpływ na śmiertelność w grupie chorych z niewydolnością serca (CONSENSUS, SOLVD); spadek ryzyka zawału u chorych z cukrzycą i nadciśnieniem (ABCD).
FOSINOPRIŁ (Monopril tab. 10 mg, 20 mg)	NT: 10–40 mg, 1x/d NS: 5–40 mg, 1x/d	Rejestracja: NT, NS. Prolek, z grupą fosforolową, metabolizowany w wątrobie i w ścianie jelita, silnie wiążący się z białkami, długi okres półtrwania 12–14 h, wysoka lipofilność i penetracja

Ciąg dalszy na następnej stronie

		tkankowa (OUN), wydalany przez nerki i wątrobę (proporcjonalnie do wydolności narządowej), lek z wyboru przy uszkodzonej czynności nerek. Poprawa klasy NYHA w badaniu FEST, spadek ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z NT i cukrzycą (FACET).
KAPTOPRIL (Angiopress, Capoten, Captopril, Tensiomin tab. 12,5 mg, 25 mg, 50 mg)	NT: 25–150 mg, 2–3x/d NS: 6,25–150 mg, 3x/d	Rejestracja: NT, NS. Zawierający grupę sulfhidrylową, niska lipofilność, stosowany w postaci aktywnej metabolizowany, wydalany z moczem, wpływ posiłków na wchłanianie, duża biodostępność po podaniu podjęzykowym, redukcja dawki w niewydolności nerek; duże stężenie w OUN, poprawia nastrój, wpływ na śmiertelność w pozawałowej niewydolności serca (SAVE, ISIS-4); w nefropatii w przebiegu cukrzycy i chorób autoimmunologicznych, w diagnostyce nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, spadek ryzyka powikłań naczyniowych w NT i cukrzycy (CAPPP).
LISINOPRIL (Diroton, Prinivil, tab. 5mg, 10 mg, 20 mg)	NT: 10–80 mg, 1x/d NS: 2,5–20 mg, 1x/d	Rejestracja: NT. Stosowany i wydalany (przez nerki) w postaci aktywnej, hydrofilny, „osoczowy”, łatwo przenika do tkanek, okres półtrwania ok. 12 h, możliwość kumulacji, konieczna redukcja dawki w przewlekłej terapii; spadek śmiertelności po zawale (GISSI-3).
MOEXIPRIL (Cardiotensin tab. 7,5 mg, 15 mg)	NT: 7,5–30 mg, 1–2x/d	Rejestracja: NT. Prolek, podawać 1 h przed posiłkiem, pełny efekt hemodynamiczny po 2–4 tyg. terapii, wydalany z moczem i kałem; redukcja dawki u chorych z niewydolnością nerek i wątroby oraz w wieku podeszłym; bezpieczny u kobiet z NT w okresie menopauzy (MADAM)
PERINDOPRIL (Prestarium)	NT: 4–8 mg, 1x/d NS: 2–4 mg, 1x/d	Rejestracja: NT, NS; prolek, wysoka lipofilność, wydalany głównie z moczem;

Ciąg dalszy na następnej stronie

tab. 2 mg, 4 mg)		podawać rano, redukcja dawki w niewydolności serca i w wieku podeszłym. Wpływ na śródbłonek, redukcja częstości kolejnych udarów mózgu (PROGRES)
RAMIPRIL (Tritace tab. 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg)	NT: 2,5–5 mg, 1x/d NS: 1,25–10 mg, 1x/d	Rejestracja: NT, NS, stan po zawale serca. Prolek, wysoka lipofilność, „tkankowy”; wydalany z moczem i kałem; maks. efekt hemodynamiczny 3-6 h po podaniu; redukcja dawki w niewydolności nerek, serca i w wieku podeszłym; redukcja śmiertelności po zawale serca (AIRE, AIREX) oraz w grupach chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (HOPE); spadek powikłań cukrzycowych (HOPE).
TRANDOLAPRIL (Gopten kaps 0,5 mg, 2 mg)	NT: 1–4 mg, 1x/d Dysfunkcja LK po zawale: już w 1. dobie 0,5mg, 1x/d, rano	Rejestracja: NT, dysfunkcja skurczowa LK po zawale serca. Prolek, wysoka lipofilność, maks. efekt hemodynamiczny 8-12 h, utrzymuje się 24 h; wydalany głównie z kałem, także z moczem; redukcja dawki w niewydolności wątroby i ciężkiej niewydolności nerek, spadek śmiertelności po zawale serca (TRACE).

Tab. 5 Preparaty ACE-I zarejestrowane w Polsce – charakterystyka i dawkowanie. NT – nadciśnienie tętnicze, NS – niewydolność serca.

Wszystkie one we wskazaniach rejestracyjnych mają nadciśnienie tętnicze, osiem – niewydolność serca, a dwa – pozawałową dysfunkcję skurczową lewej komory.

Pięć z nich (enalapryl, kaptopryl, lisinopril, ramipril, trandolapril) zostało przebadanych w prospektywnych, długotrwałych, randomizowanych badaniach, które udowodniły, że leki te zmniejszają śmiertelność i chorobowość w przebiegu niewydolności serca oraz w okresie pozawałowym.

Dla dwóch (chinapril, perindopril) udowodniono poprawę funkcji śródbłonna.

Jedynie dla ramiprilu wykazano, że zmniejsza śmiertelność wśród chorych z grupy dużego ryzyka, także z cukrzycą.

Dla ramiprilu, fosinoprilu i trandolaprilu przeprowadzono też badania dokumentujące bezpieczeństwo i zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory.

Badanie	LEK	Grupa badana i wyniki
AIRE The Acute Infarction Ramipril Efficacy Lancet 1993,342,821	ramipryl/placebo	n=1968, lek 3–10 dni po zawale, w grupie chorych z pozawałową niewydolnością serca otrzymujących ramipryl redukcja śmiertelności o 27%
SAVE Survival And Ventricular Enlargement Study J Am Coll Cardiol 1997,27,229	kaptopryl/placebo	n=2231, lek 3–16 dni po zawale, ocena wpływu leku na przeżywalność i funkcję lewej komory; 19% redukcja śmiertelności oraz redukcja incydentów kardiologicznych w grupie otrzymującej kaptopryl
ISIS-4 Fourth International Study of Infarct Survival Am J Cardiol 1991,68,87D Lancet 1995,345,669	kaptopryl/placebo	n=58050, w grupie otrzymującej kaptopryl po zawale serca 7% redukcja śmiertelności po 5 tyg. obserwacji
TRACE Trandolapril Cardiac Evaluation N Engl J Med 1995,333,1670	trandolapryl/placebo	n=6676, po zawale serca spadek śmiertelności zgonu z przyczyn sercowych o 25%, rozwoju ciężkiej niewydolności serca o 29%, w 3-letniej obserwacji w grupie leczonej trandolaprylem
GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 J Am Coll Cardiol 1996,27,337	lisinopryl i/lub azotany vs placebo	n=19394, 6 tyg. po zawale serca w grupie leczonej lisinoprylem redukcja śmiertelności o 11%, po 6 miesiącach także spadek śmiertelności i częstości rozwoju niewydolności serca; szczególnie korzyści u chorych z cukrzycą
HOPE Heart Outcomes Prevention Evaluation study ramiprylem N Engl J Med 2000,342,145 22%	ramipryl/placebo	n=9541, w grupie chorych wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, leczonych w 5-letniej obserwacji, stwierdzono redukcję wszystkich powikłań naczyniowych (zawał serca, udar mózgu, zgon); 20% zmniejszenie ryzyka zawału, 26% redukcję ryzyka nagłego zgonu sercowego, 32% redukcję ryzyka udaru mózgowego; szczególnie korzyści u chorych z cukrzycą
CONSENSUS COoperative North Scandinavian Enalapril Survival Study N Engl J Med 1992,327,678	enalapryl/placebo	n=253, w 6-miesięcznej obserwacji w grupie chorych z niewydolnością serca leczonych enalaprylem stwierdzono 40% spadek śmier- telności, po roku 31% redukcję śmiertelności

Ciąg dalszy na następnej stronie

AIPRI the ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency J Cardiovasc Pharmacol 1999, 33,16	benazepril/placebo	n=583, w 3-letniej obserwacji benazepril istotnie przedłużał czas do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek
TREND Trial on Reversing Endothelial Dysfunction Circulation 1996,94,258	chinapril/placebo	n=129, po 6 miesiącach w grupie leczonej obserwowano poprawę funkcji śródbłonna ocenianą reakcją naczyń wieńcowych na acetylocholinę
PROGRESS Progress Collaborative Group Randomized trial of a perindopril-based Blood-pressure-lowering regimen amnog 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet, 2001, 358,1033-41	perindopril/placebo	n=6105, z niedokrwinnym lub krwotocznym udarem mózgu; w grupie leczonej aktywnie obniżenie ryzyka ponownego udaru mózgu niedokrwinnego o 24%, krwotocznego o 50%

Tab. 6 Najważniejsze badania naukowe dotyczące ACE-I.

Obecnie trwają badania kolejnych preparatów, jednak żadne z nich nie porównują skuteczności w zapobieganiu powikłaniom narządowym i bezpieczeństwa stosowania „head to head”.

Na pewno preparaty ACE-I różnią się między sobą znacznie właściwościami farmakokinetycznymi, skutecznością terapii hipotensyjnej, stopniem wchłaniania po posiłku. Dla przykładu, enalapril wchłania się niezależnie od posiłku; kaptopril powinien być podany godzinę przed jedzeniem.

Podsumowanie

Układ RAA to jeden z najważniejszych mechanizmów odpowiedzialnych za homeostazę organizmu. Sprzężony jest czynnościowo z układem kalikreinowo-prostaglandynowym. Reguluje ciśnienie tętnicze krwi i gospodarkę wodno-elektrolitową. Lokalne układy RAA, zlokalizowane w licznych tkankach i narządach, regulują napięcie ścian naczyń i wpływają na funkcje danego narządu.

Leki blokujące konwertazę angiotensyny powodują zmiany hormonalne (głównie zmniejszenie stężenia Ang II, wazopresyny, aldosteronu i zwiększenie poziomu kinin), hemodynamiczne (spadek oporu obwodowego, ciśnienia tętniczego, zwiększenie przepływu krwi w narządach), obniżają napięcie układu adrenergicznego, działają antyproliferacyjnie i przeciwmiażdżycowo; korzystnie, choć w niewielkim stopniu, wpływają na profil metaboliczny.

Blokery ACE są obecnie podstawowym lekiem w terapii chorób układu krążenia. Stosowane są w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, w zapobieganiu powikłaniom po zawale serca i powikłaniom nerkowym u chorych z cukrzycą. Udowodniono, że zmniejszają śmiertelność w grupie chorych z niewydolnością serca i pozawałową dysfunkcją lewej komory. Potwierdzono skuteczność ACE-I w chorobach na podłożu miażdżycowym (zawał serca, udar mózgu, incydenty wieńcowe).

Poszczególne preparaty ACE-I różnią się między sobą pod względem farmakokinetycznym, wielkością cząstki i jej budową, powinowactwem do tkanek, lipofilnością.

Wiedza o różnicach i cechach charakterystycznych danego preparatu pozwala na indywidualizację wyboru leku w zależności od konkretnej sytuacji klinicznej.

Piśmiennictwo:

1. Adamska-Dyniewska H. (red.): Leki hamujące enzym przekształcający angiotensynę – działanie i zastosowanie kliniczne. Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Łódź 1992.
2. Braunwald E. (red.): Heart Disease. 3. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
4. Chaturvedi N., Sjøle A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
5. Cloough D.P., Collis M.G., Conway J., et al. Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of sympathetic nervous system. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1410-1414.
6. Drzewoski J. Farmakologia kliniczna inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz leków blokujących receptor dla angiotensyny II. W: Drzewoski J, Luciak M. (red). Zarys patofizjologii i diagnostyki nadciśnienia tętniczego oraz farmakologii klinicznej leków hipotensyjnych. Medical Press, Gdańsk 1998: 85-97.
7. Edwards T.B. Adverse effects of ACE inhibitors. *Ann Intern Med* 1993; 118: 314.
8. Fabre J-E., Rivard A., Magner M., et al. Tissue inhibition of angiotensin converting enzyme activity stimulates angiogenesis in vivo. *Circulation* 1999; 99: 3043-3049.
9. Ferrari R. Effect of ACE inhibition on myocardial ischemia. *Eur Heart J* 1998, 19: J30-J35.
10. Giec L: Antagoniści receptorów angiotensyny. W Giec L. Herman Z.S. (red.): Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wydawnictwo Lek. PZWL, Warszawa wydanie IV 1998; 205-208.
11. Gryglewski R.J. Między bradykininą a angiotensyną – komentarz redakcyjny. *J Am Coll Cardiol – wydanie polskie*. 2000; 1: 78-79.
12. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., Lanke J., Hedner T., Niklason A. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 61.
13. Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects on angiotensin converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-1118.
14. Kelly J.G., O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of the newer ACE inhibitors: a review. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 177-196.
15. Malik R.A., Williams S, Abbot C, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352:1978-1981.
16. Mancini G.B. i wsp.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996, 94:258-65.
17. Opie L.H.: Inhibitory konwertazy angiotensyny. Postęp trwa. Wydanie III. Via Medica, Gdańsk, 2000.
18. Opolski G., Filipiak K.J.: Leki hamujące układ renina angiotensyna aldosteron. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław, 2000.
19. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H., et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
20. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H., et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
21. Peters H., Ritz E. Dosing angiotensin II blockers – beyond the blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2568-2570.
22. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A., et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left

ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of SAVE. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677. **23.** Porush J.G., Berl T, Anzalone D.A., et al. Multi-center collaborative trial of angiotensin II receptor antagonism on morbidity, mortality and renal function in hypertensive type II diabetes patients with nephropathy. *Am J Hypertes* 1998; 11: 73A. **24.** Progress Collaborative Group Randomized trial of a perindopril-based Blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 2001, 358, 1033-1041.

25. Ruggenenti P., Perma A., Gherardi G., et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364. **26.** Ruggenenti P., Perna P., Gherardi G., et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-364. **27.** Sakaguchi K., Chai S.Y., Jackson B., et al. Inhibition of tissue angiotensin converting enzyme: quantitation by autoradiography. *Hypertension* 1988; 11: 230-238. **28.** Salmon P., Brown M.A. Renal artery stenosis and peripheral vascular disease: implications for ACE inhibitor therapy. *Lancet* 1990; 336: 321. **29.** SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293-302.

30. Standardy PTK. *Kardiologia Polska*, 1997. **31.** The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429-1435. **32.** The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153. **33.** Yusuf S., Lonn E. Anti-ischemic effects of ACE-inhibitors: review of current clinical evidences and ongoing clinical trials. *Eur Heart J* 1998, 19: J36-J44. **34.** Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart OutcomesPrevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342: 145-153.

Jak chronić pacjenta przed interakcjami leków stosowanych w chorobach układu krążenia

Julita Chojnowska-Jeziarska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zakład Farmakologii i Terapii Monitorowanej z Oddziałem Chorób Wewnętrznych

Znajomość mechanizmów interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków stosowanych w kardiologii pozwala na uniknięcie potencjalnych zagrożeń wynikających z ich kojarzenia. Najwięcej groźnych interakcji farmakokinetycznych występuje w fazie metabolizmu wątrobowego, któremu przede wszystkim podlegają leki lipofilne. Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp wiedzy dotyczącej interakcji lekowych. Zawdzięczamy go w dużej mierze poznaniu roli izoenzymów cytochromu P450 w metabolizmie leków. Cytochrom P450 jest układem genów kodujących metabolizm jelitowo-wątrobowy. Składa się on z wielu izoenzymów (CYP), które zgrupowano w dwanaście rodów oznaczonych liczbami arabskimi. Rody składają się z rodzin oznaczonych kolejnymi literami, a te, z kolei, z poszczególnych genów oznaczonych liczbami arabskimi (1, 2).

W metabolizmie leków bierze udział sześć głównych izoenzymów: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4. Lek, który jest metabolizowany przez dany izoenzym lub jest jego inhibitorem bądź stymulatorem, może wchodzić w interakcje z każdym innym lekiem, który jest również jego substratem, inhibitorem lub induktorem. Lek może być równocześnie substratem i inhibitorem jednego lub kilku izoenzymów. Szczególnie niebezpieczne jest łączenie inhibitorów z innymi lekami będącymi substratami tego samego izoenzymu (1). Polimorfizm genetyczny zwiększa częstość występowania interakcji typu metabolicznego. Osoby z genetycznie uwarunkowaną powolną biotransformacją w obrębie danego izoenzymu są wyjątkowo podatne na występowanie niepożądanych interakcji przy kojarzeniu leków. W biotransformacji leków kardiologicznych najważniejszą rolę odgrywają trzy izoenzymy: CYP 3A4, CYP 2D6 i CYP 2C9. Znajomość tego zagadnienia może pozwolić na bezpieczniejsze kojarzenie leków i uniknięcie potencjalnych interakcji.

Na niepożądane interakcje lekowe są narażeni zwłaszcza ludzie starsi, używający wielu leków. Dane z literatury wskazują, że 10% do 17% ostrych hospitalizacji ludzi starszych w Stanach Zjednoczonych następuje z przyczyn działań niepożądanych leków, wynikających z interakcji lekowych (3).

Interakcje lekowe cechuje duża zmienność osobnicza w nasileniu objawów. Wynika ona z przyczyn związanych z pacjentem lub z lekiem. Stopień nasilenia interakcji związany z pacjentem może być wynikiem chorób, zwłaszcza nerek (upośledzenie eliminacji leku) lub wątroby (zmniejszenie zdolności do metaboli-

zmu leków), rodzaju diety (może ona wpływać na absorpcję i eliminację leków). Przykładem wpływu diety jest hamowanie jelitowego CYP 3A4 przez sok grejfrutowy, co powoduje wzrost stężenia we krwi leków metabolizowanych przy udziale tego izoenzymu, takich jak np. antagoniści wapnia czy statyny. W przypadku soku grejfrutowego silnym inhibitorem CYP 3A4 są zawarte w nim bioflawonoidy (naringenina) oraz furanokumaryny. Sok pomarańczowy nie wpływa na CYP 3A4, ale mało wiadomo o wpływie na ten CYP innych owoców cytrusowych (1). Palenie papierosów stymuluje aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450, zwłaszcza CYP 1A2, co w konsekwencji powoduje konieczność zwiększenia dawek leków, np. teofiliny. Wpływ alkoholu na metabolizm leków zmienia się w zależności od przyjętej jego ilości, czasu trwania nałogu i odstępu czasu między spożyciem alkoholu a leku. Ostre zatrucie alkoholem prowadzi do hamowania metabolizmu leków i wzrostu ich stężenia we krwi, i w konsekwencji często do ujawnienia działań toksycznych równocześnie podawanych leków. Przewlekłe spożycie alkoholu prowadzi do wzmożonej syntezy enzymów metabolizujących leki. Dlatego u przewlekłych alkoholików metabolizm leków może być zarówno zwolniony (w okresach ostrego zatrucia), jak i przyspieszony w okresie trzeźwości (1). Sytuację tę komplikuje dodatkowo postępujące uszkodzenie wątroby i sprawności metabolizmu leków.

Zmienność osobnicza nasilenia interakcji lekowych zależy od wielkości dawek leków, czasu trwania leczenia, kolejności i drogi ich stosowania.

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia podlegają intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu przy udziale cytochromu P450, szczególnie CYP 3A4 (tab. 1) i są grupą leków wchodzących w liczne interakcje metaboliczne z innymi substratami, inhibitorami i induktorami tego enzymu (2, 3). Inhibitory CYP 3A4 w wyniku hamowania metabolizmu antagonistów wapnia (tab. 2) powodują wzrost ich stężenia we krwi, prowadząc do następstw klinicznych w postaci hipotonii, zawrotów i bólów głowy, zaburzeń czynności serca, obrzęków obwodowych (2, 3, 4). Te objawy kliniczne zostały opisane po równoczesnym stosowaniu antagonistów wapnia z erytromycyną. Podanie erytromycyny (2 x 250 mg/24 h) pacjentom otrzymującym felodypinę (10 mg/24 h), spowodowało 3-krotny wzrost stężenia felodypiny we krwi, z objawami klinicznymi. Stosowanie łączne antagonistów wapnia z przeciwgrzybiczymi azolami powodowało wystąpienie działań niepożądanych. Opisano 8-krotny wzrost AUC felodypiny w czasie jej stosowania z itrakonazolem (200 mg/24 h) z objawami ze strony układu krążenia. Badania wykazały, że wypicie szklanki (200–250 ml) soku grejfrutowego przed zażyciem felodypiny lub nifedypiny, nimodypiny czy werapamilu, powodowało znaczny wzrost

	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2C9
substraty	<p>Antagoniści wapnia Diltiazem Werapamil Nifedypina Felodypina inne blokery kanałów wapniowych</p> <p>Steroidy 17β- estradiol 17α-etynyloestradiol</p> <p>L. antyarytmiczne Chinidyna Lidokaina Dizopiramid</p> <p>L. immunosupresyjne Cyklosporyna A Takrolimus</p> <p>Statyny Atorwastatyna Atorwastatyna Simwastatyna</p> <p>Steroidy 17β- estradiol 17α-etynyloestradiol Hydrokortyzon Progesteron Testosteron</p> <p>Inne Losartan Midazolam Diazepam Haloperidol Sibutramina</p>	<p>Beta blokery Alprenolol Metoprolol Propranolol Karwedilol Tymolol inne lipofilne</p> <p>L. przeciwidepresyjne Amityrylina Nortryptylina Fluoksetyna Chlorpromazyne</p> <p>Neuroleptyki Haloperydol Tiorydazyne</p> <p>L. antyarytmiczne Enkainid Flekainid Meksyletyna Propafenon</p> <p>Opioidy Morfina Kodeina Tramadol</p> <p>Inne Perheksylina Tamoksyfen Fenformina 4-hydroksyamfetamina Fenacetyne</p>	<p>NLPZ Diklofenak Ibuprofen Mefenamid Naproksen Piroksykam Rofekoksyb</p> <p>Antagoniści receptora angiotensyn II Losartan Irbesartan Walsartan</p> <p>L. przeciwcukrzycowe Tolbutamid Glipizyd Glimepiryd</p> <p>Inne s-Warfaryna Fluwastatyna</p>
inhibitory	<p>Ketokonazol Itrakonazol Flukonazol Cymetydyna Sok grejfrutowy Erytromycyna Klarytromycyna</p> <p>Diltiazem Werapamil Cyklosporyna Indinawir Ritonawir Sakwinawir Nefozodon</p>	<p>Chinidyna Amiodaron Cymetydyna Propafenon Tiorydazyne Fluoksetyna</p> <p>Paroksetyna Haloperydol Kokaina Ritonawir Klomipramina Norfluoksetyna</p>	<p>Flukonazol Cymetydyna Amiodaron Fluwastatyna Fluoksetyna Metronidazol Ketokonazol</p>
induktory	<p>Rifampicyna Barbiturany Fenytoina</p> <p>Karbamazepina Alkohol</p>	<p>Wysoce oporny na indukcję</p>	<p>Rifampicyna Barbiturany Fenytoina</p>

Tab. 1 Leki o potencjalnych możliwościach wchodzenia w interakcje metaboliczne z lekami kardiologicznymi metabolizowanymi przy udziale izoenzymów cytochromu P450.

stężenia tych leków we krwi, z objawami niepożądanymi (2). Cymetydyna hamuje metabolizm antagonistów wapnia, głównie pochodnych dihydropirydyny. Podanie cymetydyny, 800–1200 mg/24 h, znamienne zwiększa stężenie we krwi nifedypiny (AUC z 381 do 687 ng/mLh) i powoduje zmiany czynności serca. Uważa się, że dawka nifedypiny powinna być zredukowana o 50% u pacjentów leczonych cymetydyną (3). W piśmiennictwie panuje opinia, że należy monitorować odpowiedź farmakodynamiczną antagonistów wapnia u osób otrzymujących równocześnie cymetydynę.

Antagoniści wapnia	Leki zmieniające metabolizm antagonistów wapnia	Następstwa kliniczne
Amlodypina Felodypina Isradypina Nikardypina Nifedypina Nimodypina Nisoldypina Werapamil	Sok grejpfrutowy 200 ml/d Erytromycyna Itrakonazol Ketokonazol Cymetydyna Indinawir Nelfinawir Ritonawir Sakwinawir	↑ stężenia antagonistów wapnia w surowicy hipotonia, zawroty i bóle głowy, obrzęki obwodowe
Diltiazem Werapamil Nifedypina	Rifampicyna Fenobarbital	↓ stężenia antagonistów wapnia w surowicy osłabienie działań leczniczych

Tab. 2 Kliniczne znamienne interakcje metaboliczne antagonistów wapnia.

Inne leki	Antagoniści wapnia	Następstwa kliniczne
Cyklosporyna Takrolimus	Diltiazem Amlodypina Werapamil Nifedypina (tylko u dzieci)	↑ stężenia w surowicy cyklosporyny, Takrolimusa, objawy toksyczne
Midazolam	Diltiazem	↑ stężenia Midazolamu objawy toksyczne
Buspiron	Diltiazem Werapamil	↑ stężenia Buspironu objawy toksyczne
Lowastatyna Simwastatyna Atorwastatyna	Diltiazem Werapamil Pochodne dihydropirydyny w mniejszym stopniu	↑ stężenia statyn w surowicy możliwość miopatii

Tab. 3 Klinicznie znamienne interakcje farmakokinetyczne antagonistów wapnia. Hamowanie metabolizmu różnych leków przez antagonistów wapnia.

Induktory CYP 3A4 mogą przyspieszać metabolizm antagonistów wapnia i zmniejszać ich skuteczność terapeutyczną. Rifampicyna, 600 mg/24 h, stosowana przez 12 dni, znosi wpływ werapamilu (2 x 120 mg/24 h, podawanego doustnie) na przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Opisano zmniejszenie biodostępności nifedypiny i nisoldypiny (3) u leczonych rifampiciną. Donoszono również o zmniejszeniu skuteczności terapeutycznej felodypiny u osób otrzymujących karbamazepinę lub fenytoinę czy fenobarbital (4).

Niektóre leki z grupy antagonistów wapnia, zwłaszcza te, które są substratami i inhibitorami CYP 3A4, mogą hamować metabolizm innych konkurencyjnych substratów tego izoenzymu i ujawniać ich działania toksyczne (tab. 3). Antagoniści wapnia hamują metabolizm cyklosporyny A. Najsilniejsze w tym względzie działanie wykazuje diltiazem; biodostępność cyklosporyny A zwiększa już 10 mg diltiazemu. Wykazano również wzrost stężenia cyklosporyny we krwi po stosowaniu amlodypiny (o 25–40%), werapamilu i nifedypiny. Uważa się, że dla uniknięcia objawów toksycznych należy zmniejszyć o 1/3 do 1/2 dawkę cyklosporyny A (3). U dzieci po przeszczepie nerek leczonych antagonistami wapnia należy monitorować stężenie cyklosporyny A (4). Lek z grupy antagonistów wapnia mogą zwiększać biodostępność statyn metabolizowanych przy udziale CYP 3A4 i ujawniać ich działania toksyczne w postaci miopatii, a nawet rhabdomyolizy (3).

Antagoniści wapnia	Leki wchodzące w interakcje	Farmakokinetyczne	Farmakodynamiczne
Werapamil Diltiazem	Digoksyna	↑ stężenia digoksyny objawy toksyczne	↑ ujemnego działania chrono- i dromotropowego digoksyny bradykardia zaburzenia przewodzenia
Felodypina Nitrendypina	Digoskyna	↑ stężenia digoksyny objawy toksyczne	
Werapamil Diltiazem	Antyarytmiczne Chinidyna Dizopiramid Amiodaron	możliwość interakcji metabolicznych	bradykardia zaburzenia przewodzenia hipotonia niewydolność krążenia
Werapamil Diltiazem	Beta-blokery		Beta-blokery nasilają depresyjny wpływ na układ bodźco-przewodzący i kurczliwość mięśnia serca bradykardia zaburzenia przewodzenia hipotonia niewydolność krążenia

Tab. 4 Interakcje antagonistów wapnia o dużym znaczeniu klinicznym.

Szczególnie często obserwowano rabdomiolizę po skojarzeniu mibefradilu, silnego inhibitora CYP 3A4, z simwastatyną i atorwastatyną. Mibefradil został wycofany z użycia z powodu wchodzenia w niebezpieczną interakcję z ponad 25 lekami (3). Opisano przypadek rabdomiolizy po skojarzeniu diltiazemu z lowastatyną. Wykazano, że werapamil znamienne zwiększa stężenie we krwi simwastatyny. W przypadku konieczności kojarzenia statyn z antagonistami wapnia zaleca się stosowanie fluwastatyny (metabolizowanej głównie przy udziale CYP 2C9) lub prawastatyny – leku o nieznamionym metabolizmie wątrobowym (5). Wykazano, że diltiazem hamuje metabolizm niektórych leków stosowanych w anestezji – np. midazolamu (3). Werapamil trzykrotnie, zaś diltiazem sześciokrotnie zwiększają AUC buspironu (Spamilan) (3).

Leki z grupy antagonistów wapnia mogą również wchodzić w interakcje farmakodynamiczne. Do ważnych klinicznie należą interakcje – głównie werapamilu i diltiazemu z digoksyną, beta-adrenolitykami, lekami antyarytmicznymi, zwłaszcza amiodaronem i chinidyną; tab. 4 (4).

Leki beta adrenolityczne

β -blokery są dominująco metabolizowane przez CYP 2D6 – izoenzym o bardzo rozległym działaniu, przez który są metabolizowane leki antyarytmiczne, przeciwdepresyjne, neuroleptyki i inne, zaś jego inhibitorami są niektóre leki antyarytmiczne (amiodaron, chinidyna, propafenon) i inne leki, jak cymetydyna, fluoksetyna; tab. 1 (2, 3). Metabolizmowi wątrobowemu, przy udziale izoenzymów cytochromu P450, ulegają przede wszystkim β -blokery lipofilne (propranolol, metoprolol i inne) (tab. 5) i one wchodzi w interakcje metaboliczne z innymi lekami będącymi inhibitorami lub kompetywnymi substratami CYP 2D6. W odróżnieniu od β -blokerów hydrofilnych, które w niewielkim stopniu podlegają metabolizmowi wątrobowemu, w większości są one w postaci nieziennej wydane przez nerki; dlatego rzadziej wchodzi w interakcje metaboliczne. Najsilniej lipofilnym β -blokerem i najczęściej wchodzącym w interakcje jest propranolol. Lek ten jest nie tylko metabolizowany przez CYP 2D6, ale również przez 1A2 i 2C19, co istotnie zwiększa możliwość interakcji.

CYP 2D6 wykazuje polimorfizm genetyczny. W populacji kaukaskiej 5–10% osób należy do wolno metabolizujących (PM), co stwarza większą możliwość interakcji. Wykazano, że przy tej samej dawce metoprololu, u osób wolno metabolizujących, AUC metoprololu było 6 razy większe, a czas półtrwania ($T_{1/2}$) 3 razy dłuższy niż u metabolizujących szybko (EM). Dodatkowo selektywny wpływ metoprololu na receptory beta ma charakter względny i może zniknąć w obecności dużych stężeń leku u wolno metabolizujących.

Niebezpieczne interakcje metaboliczne i farmakodynamiczne obserwowano pomiędzy β -blokerami a lekami antyarytmicznymi hamującymi metabolizm wątrobowy β -adrenolityków (tab. 5). Chinidyna zwiększa stężenie propranololu we krwi o 100%. U osób otrzymujących maleonian tymololu w postaci kropli do

Beta blokery	Leki wchodzące w interakcje	Farmakokinetyczne	Farmakodynamiczne	Następstwa kliniczne
Lipofilne: Alprenolol Bisoprolol Karwedilol Labetolol Metoprolol Nebivolol Propranolol Pindolol Tymolol	Leki Antyarytmiczne Amiodaron Chinidyna Propafenon Lidokaina	↓ metabolizm i ↑ stężenia we krwi lipofilnych beta-blokerów	Beta blokery nasilają wpływ depresyjny na układ bódźco-przewodzący i kurczliwość mięśnia sercowego.	Hipotonia bradykardia, migotanie komór, zatrzymanie krążenia
	Neuroleptyki Haloperidol Tiorydazyna	↓ metabolizm	Synergizm działania na receptory adrenergiczne	Hipotonia działanie, kardiotoksyczne
	Leki Przeciwdepresyjne Amitryptylina Nortryptylina Zwł. SSRI: Fluoksetyna Sertalina	↓ metabolizm		Hipotonia Nasilenie działania betaadrenolitycznego
	Leki anti-HIV Ritonawir			
	Leki gastrologiczne cymetydyna	↑ stężenia propranololu o 50%		
	Anestezja	↓ metabolizm		
Nieslektywne beta blokery Propranolol	Doustne leki przeciwcukrzycowe		– hamują wydzielanie insuliny – obniżają insulino-wrażliwość tkanek obwodowych	Pogorszenie kontroli metabolicznej cukrzycy
			Maskowanie objawów hipoglikemii	Zwiększenie ryzyka hipoglikemii
Beta blokery	Digoksyna		↑ wpływu depresyjnego na układ bódźco-przewodzący	Bradykardia zaburzenia przewodzenia
Beta blokery	NLPZ		Zahamowanie syntezy prostaglandyn	↓ działania hipotensyjnego

Tab. 5 Niepożądane interakcje leków beta adrenolitycznych.
SSRI – selektywne inhibitory wychwytu serotoniny.

oczu podanie chinidyny powodowało dodatkową redukcję czynności serca i ciśnienia śródgałkowego; identyczne objawy obserwowano po podaniu innego inhibitora – CYP 2D6-cymetydyny (3).

Amiodaron, propafenon, enkainid i flekainid zwiększają stężenie lipofilnych β -blokerów. Dodatkowo propranolol zwiększa AUC propafenonu o ponad 200%. Propranolol obniża wątrobowy przepływ krwi i o 25 % zwiększa stężenie lidokainy.

Leki β -adrenolityczne mogą wchodzić w niepożądane interakcje z innymi lekami hipotensyjnymi. Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny (nifedypina, nikardypina, felodypina) – mogą zwiększać stężenie we krwi propranololu. Werapamil i diltiazem, poza niekorzystnymi interakcjami farmakodynamicznymi z β -blokerami (tab. 3), mogą również powodować interakcje farmakokinetyczne. Donoszono o wzroście stężenia we krwi metoprololu i propranololu u leczonych werapamilem i diltiazemem o 25%. Dodatkowo metoprolol obniża klirens werapamilu (3). β -blokerzy mogą nasilać hipotonię ortostatyczną po α -blokerach (prazosyna, doksazosyna). Hydralazyna może zwiększać stężenie propranololu (o 300%), metoprololu (o 50%) i powodować hipotonię. Kojarzenie nieselektywnych β -blokerów z klonidyną może osłabiać hipotensyjne działanie klonidyny i nasilać gwałtowny wzrost ciśnienia z odstawienia klonidyny (rebound phenomenon) (6, 7).

Inhibitory ACE	Leki wchodzące w interakcje	Następstwa kliniczne
Inhibitory ACE	Diuretyki pętlowe tiazydowe	Hipotonia (osoby z hiponatriemią, hipowolemią), ostra niewydolność nerek
	Diuretyki oszczędzające potas	Hiperkaliemia
Kaptopryl	Furosemid	↓ efektu diuretycznego furosemidu
Inhibitory ACE	NLPZ (zwłaszcza Indometacyna, Naproksen, słabiej Ibuprofen)	↓ działanie hipotensyjne inhibitorów ACE (Indometacyna o 34%)
Inhibitory ACE	Aspiryna	↓ efektu hipotensyjnego inhibitora ACE
Inhibitory ACE	Leki przeciwcukrzycowe	Hipoglikemia u osób z cukrzycą
Inhibitory ACE	Sole litu	Działanie toksyczne litu (↓ wydalania nerkowego litu)
Inhibitory ACE	Cyklosporyna	Ostra niewydolność nerek (po transplantacji nerek)
Inhibitory ACE	Neuroleptyki	Hipotonia
	Anestezja	Hipotonia

Tab. 6 Interakcje inhibitorów ACE o dużym znaczeniu klinicznym.

Do ważnych klinicznie interakcji farmakodynamicznych beta-blokerów należą interakcje z glikozydami naparstnicy (nasilenie wpływu depresyjnego na układ bodźco-przewodzący), doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (możliwość pogorszenia metabolicznej kontroli cukrzycy, maskowanie objawów hipoglikemii), z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (zmniejszenie działania hipotensyjnego beta-blokerów) (7).

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Inhibitory konwertazy angiotensyny należą do leków stosunkowo bezpiecznych pod względem wchodzenia w interakcje typu metabolicznego (6). Obserwowane interakcje tej grupy leków głównie należą do interakcji farmakodynamicznych; (tab. 6). Do klinicznie ważnych należy zaliczyć interakcje inhibitorów ACE z lekami moczopędnymi (pętlowymi i tiazydowymi) (8). To skojarzenie u osób z hiponatremią i hipowolemią może prowadzić do ciężkich hipotonii i ostrej niewydolności nerek. Łączne stosowanie inhibitorów ACE z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (spironolakton, amilorid, tiamteren), jak i preparatami zawierającymi potas – może prowadzić do hiperkaliemii (6). W piśmiennictwie podkreśla się, że dla zachowania bezpieczeństwa dawki spironolaktonu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorami ACE nie powinny przekraczać 25 mg/24 h. Duże znaczenie kliniczne mają interakcje inhibitorów ACE z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), a zwłaszcza z aspiryną, ze względu na dużą częstość stosowania tego skojarzenia. NLPZ, poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn mogą osłabiać efekty hemodynamiczne i hipotensyjne inhibitorów ACE, a tym samym zmniejszać ich skuteczność kliniczną (9). Spośród NLPZ najsilniej zmniejsza działanie hipotensyjne inhibitorów ACE indometacyna i naproksen. Opisano to w stosunku do kaptoprylu, enalaprylu, lizinoprylu i perindoprylu. Słabsze działanie wykazują w tym względzie ibuprofen i sulindak. W piśmiennictwie panują sprzeczne opinie na temat istotności klinicznej interakcji inhibitorów ACE z małymi dawkami aspiryny (10). Przeważają opinie, że niskie dawki aspiryny 250 mg/24 h i poniżej nie zmniejszają skuteczności klinicznej inhibitorów ACE (10). Inhibitory ACE, poprzez poprawę insulinowrażliwości tkanek, u chorych z cukrzycą (obu typów), w skojarzeniu z lekami hipoglikemizującymi mogą przyczyniać się do wystąpienia hipoglikemii.

Interakcje inhibitorów ACE z lekami neuroleptycznymi (synergizm działania farmakologicznego) mogą wywołać hipotonię.

Łączne stosowanie inhibitorów ACE z solami litu może prowadzić do wzrostu stężenia litu we krwi (wskutek zmniejszenia jego wydalania nerkowego) i ujawniania się działań toksycznych (6). U chorych po przeszczepie nerek skojarzenie

cyklosporyny A z inhibitorami konwertazy może prowadzić do ciężkiej niewydolności nerek (6).

Antagoniści receptora angiotensyny II – sartany

Wykazują korzystny profil interakcji lekowych (6, 11). Możliwość wystąpienia interakcji metabolicznych sartanów jest niewielka, ponieważ udział cytochromu P450 w metabolizmie tych leków jest nieznaczący (11). Wyjątek stanowi losartan, który jako jedyny z tej grupy leków jest metabolizowany przez dwa izoenzymy: CYP 2C9 i CYP 3A4. Wykazano, że flukonazol (silny inhibitor obu tych enzymów) hamuje metabolizm losartanu i zwiększa jego stężenie we krwi (12). Inne inhibitory CYP 3A4, itrakonazol i erytromycyna, jak również CYP 2C9 fluwastatyna, nie zmieniają stężeń losartanu, natomiast sok grejfrutowy zmniejsza metabolizm losartanu (13). Badania kliniczne nie wykazały dotychczas groźnych interakcji sartanów (11). Nie stwierdzono interakcji przy równoczesnym stosowaniu sartanów z warfaryną, cymetydyną, amlodypiną, nifedypiną i digoksyną, z wyjątkiem telmisartanu, o którym donoszono, że zmiennie wpływał na zwiększenie stężenia digoksyny. Niektóre sartany (kandesartan) mogą powodować wzrost stężenia litu w osoczu. Zalecana jest ostrożność i monitorowanie stężenia litu (11) u osób leczonych tą grupą leków i otrzymujących lit. Farmakodynamiczne interakcje sartanów z innymi lekami hipotensyjnymi są na ogół korzystne i są one wykorzystywane w terapii. Tylko wyjątkowo mogą być one niekorzystne i powodować hipotonię. Sartany stosowane łącznie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas mogą czasami powodować hiperkaliemię. Wykazano, że indometacyna może osłabiać efekt hipotensyjny losartanu (w mniejszym stopniu niż inhibitory ACE), zaś małe dawki apiryny (<325 mg/24 h) nie wpływały na działanie hipotensyjne losartanu u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Inhibitory reduktazy HMG CoA – statyny

Niepożądane interakcje statyn wynikają przede wszystkim z ich metabolizmu wątrobowego, który odbywa się przy udziale izoenzymów cytochromu P 450; (tab. 1) (2). Poszczególne statyny różnią się między sobą siłą interakcji, co wpływa z różnic farmakologicznych, zwłaszcza dotyczących ich metabolizmu (14). Leki te są w większości metabolizowane przez CYP 3A4, przy czym lowa-, simwa- i atorwastatyna są wyłącznie metabolizowane przez ten izoenzym, zaś cerywastatyna przez 2 izoenzymy: CYP 3A4 i 2C8. Prawastatyna, jako hydrofilna, jest metabolizowana tylko w niewielkim stopniu przez CYP 3A4 (15), dzięki czemu interakcje z udziałem prawastatyny są słabiej wyrażone niż z innymi statynami metabolizo-

wanymi przez CYP 3A4. Fluwastatyna jest dominująco metabolizowana przez CYP 2C9-izoenzym o mniejszym zasięgu działania niż CYP 3A4; przez ten ostatni jest również metabolizowana w niewielkim stopniu. W wyniku tego, jak i korzystnej farmakokinetyki (krótki czas półtrwania, brak krążących metabolitów), interakcje wynikające z jej metabolizmu są słabsze i występują znacznie rzadziej niż w przypadku innych statyn (5). Fluwastatyna jest substratem i równocześnie inhibitorem CYP 2C9. Zastosowana w skojarzeniu z lekami będącymi również jego substratami jak: S-warfaryna, tolbutamid, diklofenak, fenytoina – może hamować ich metabolizm i nasilać działanie. W praktyce interakcje te występują bardzo rzadko. Stosowanie łączne ze statynami innego leku, będącego inhibitorem lub kompetytywnym substratem CYP 3A4, może zwalniać metabolizm statyn, powodować wzrost ich stężenia we krwi i ujawniać działania niepożądane. Najgroźniejsze z nich – to działania toksyczne na mięśnie szkieletowe o różnym nasileniu objawów: mialgia, miopatia, rhabdomyoliza (16). Występowanie objawów mięśniowych wykazuje zależność od dawki statyn i koreluje z ich wyższym stężeniem we krwi. Przy stosowaniu statyn w monoterapii miopatia (określana na podstawie objawów klinicznych i 10-krotnego wzrostu stężenia kinazy kreatynowej – CK) występuje u 0,1–0,5% leczonych osób. W przypadku terapii skojarzonej z lekami metabolizowanymi przez CYP 3A4 lub hamującymi ten enzym, częstość występowania miopatii wzrasta dziesięciokrotnie (17). Bez klinicznych interwencji miopatia może przeistoczyć się w groźną dla życia rhabdomyolizę. Rhabdomyoliza jest ostrym, piorunującym stanem klinicznym, z destrukcją mięśni szkieletowych, mioglobinemią i mioglobinurią, bardzo dużym wzrostem CK, z ciężkimi powikłaniami klinicznymi w postaci wewnątrznaczyniowego wykrzepiania, kwasicy metabolicznej, niewydolności krążeniowo-oddechowej i nerek (16).

W 2002 roku ukazała się w piśmiennictwie retrospektywna analiza przypadków rhabdomyolizy związanej z użyciem statyn, na podstawie zgłoszonych do The Adverse Event Reporting System (AERS) przy The Food and Drug Administration (FDA), wszystkich przypadków od listopada 1997 roku do marca 2000 roku (17).

Wszystkie przypadki rhabdomyolizy	Śmiertelne	Wymagające hospitalizacji	Zagrażające życiu
601	38	459	120

Skojarzenie statyn z:

mibefradilem	fibratami	cyklosporyną A	antybiotykami makrolidowymi	azolami p.-grzybiczymi	niacyną	nefazodonem
99	80	51	42	12	4	4

Tab. 7 Przypadki rhabdomyolizy związanej z leczeniem statynami; zgodnie z The Adverse Event Reporting System (AERS) przy The Food and Drug Administration (FDA), od listopada 1997 do marca 2000 roku (17).

Analiza objęła 601 przypadków rabdomiolizy; 1/3 z nich wystąpiła w trakcie leczenia simwastatyną, 1/3 – cerywastatyną, 1/8 – atorwastatyną, 1/8 – prawastatyną, 1/15 – lowastatyną i tylko 10 przypadków było związanych z terapią fluwastatyną (tab. 7). 38 przypadków zakończyło się zgonem (tj. 6,3%), u 120 wystąpiło zagrożenie życia, 459 – wymagało hospitalizacji. Najczęściej rabdomiolizę obserwowano po skojarzeniu statyn z mibefradilem – 99 przypadków (w tym 48 z simwastatyną i 45 z atorwastatyną). Mibefradil, o czym już wspomniano przy omawianiu antagonistów wapnia, ze względu na powodowanie groźnych interakcji z licznymi lekami został wycofany z użycia. W następnej kolejności najliczniej obserwowano występowanie rabdomiolizy po skojarzeniu statyn z fibratami – 80 przypadków; występowały one przy stosowaniu wszystkich statyn, najczęściej po simwastatynie (33 przypadki) i cerywastatynie (22 przypadki). Połączenie cyklosporyny A ze statynami było przyczyną rabdomiolizy u 51 osób, obserwowano ją przy użyciu wszystkich statyn z wyjątkiem fluwastatyny, najczęściej po simwastatynie (31 przypadków). Antybiotyki makrolidowe w skojarzeniu ze statynami spowodowały rabdomiolizę u 42 osób, ze wszystkimi statynami oprócz fluwastatyny, najczęściej z atorwastatyną (13 przypadków) i z lowastatyną (11 przypadków). Azole przeciwgrzybicze w połączeniu ze statynami przyczyniły się do wystąpienia 12 przypadków rabdomiolizy, najczęściej u leczonych lowastatyną (6 przypadków). Przedstawiona analiza wystąpienia rabdomiolizy obejmowała materiał do marca 2000 roku. W następnym okresie stwierdzono znaczący wzrost wskaźnika rabdomiolizy w wyniku wprowadzenia do użycia w 2000 r. wysokich dawek cerywastatyny – 0,8 mg/24 h. Do tego czasu stosowano cerywastatynę w najwyższej dawce dobowej 0,4 mg. Rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek była przyczyną 31 zgonów w Stanach Zjednoczonych i 21 na świecie, poza Stanami. W większości zakończonych zgonem przypadków rabdomiolizy pacjenci otrzymywali cerywastatynę (w dawce 0,8 mg/24 h) i równocześnie gemfibrozyl. Stało się to powodem wycofania cerywastatyny z użycia w sierpniu 2001 roku (18).

Z wszystkich fibratów najczęściej skojarzenie gemfibrozylu ze statynami było przyczyną toksycznych działań mięśniowych.

Nowe badania pozwoliły stwierdzić, że poza charakterem farmakodynamicznym interakcja ta ma częściowo również charakter farmakokinetyczny. Gemfibrozyl, stosowany łącznie z lowastatyną jak i simwastatyną, powodował wzrost stężeń we krwi aktywnych metabolitów tych leków (19). W pierwszym okresie po wprowadzeniu do szerokiego użycia pierwszej statyny – lowastatyny – w 1987 r., ogłoszono 12 przypadków miopatii i rabdomiolizy po stosowaniu jej łącznie z gemfibrozylem. Stosowanie leczenia skojarzonego statynami z fibratami, tak skutecznego w ciężkich mieszanych hiperlipidemiach, jest obciążone niebezpieczeństwem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. W piśmiennictwie uważa się, że skojarzenie statyny – fibraty może być podjęte po przeprowadzeniu analizy ryzy-

ka i korzyści, tylko wtedy kiedy korzyści znacznie przewyższą ryzyko takiego postępowania (20). Dobór statyny i fibratu (nie może to być gemfibrozyl) musi być głęboko przemyślany. Należy przy tym uwzględnić czynniki usposabiające do wystąpienia miopatii, jak zaawansowany wiek, płeć żeńska, choroby nerek lub wątroby, cukrzyca, niedoczynność tarczycy, operacje, urazy, nadużywanie alkoholu i ciężkie ćwiczenia fizyczne (20).

Niebezpieczeństwo wystąpienia toksycznych powikłań mięśniowych związanych z terapią statynami znacznie wzrasta, jeżeli chory używa równocześnie kilku leków wpływających na metabolizm statyn i dodatkowo spożywa sok grejfrutowy. Jak wykazały badania u zdrowych ochotników, 3 szklaneczki soku grejfrutowego dziennie zwiększają pięciokrotnie stężenie we krwi lowastatyny, prawie siedmiokrotnie – simwastatyny (21).

Z innych leków hipolipemizujących kwas nikotynowy, w połączeniu z lowastatyną i simwastatyną, był przyczyną wystąpienia rhabdmiolizy w pojedynczych przypadkach (17).

W ostatnich latach zwrócono uwagę na niekorzystne, zagrażające życiu interakcje sildenafilu (Viagra) z azotanami (6). Sildenafil hamuje fosfodiesterazę (PDE 5) znajdującą się w męskich narządach płciowych, co powoduje miejscowe uwalnianie tlenu azotu i doprowadza do wzvodu. Niewielkie ilości PDE5 znajdują się w naczyniach krążenia ogólnego. Jeżeli łącznie z sildenafilem zostaną podane nitraty (krótko- i długodziałające), wówczas dochodzi do nagłego wzrostu ilości NO w naczyniach, ich rozszerzenia i gwałtownej hipotensji. Ta interakcja była przyczyną ponad 60 nagłych zgonów w Stanach Zjednoczonych (6). Nitraty w żadnej postaci nie powinny być używane w ciągu 24 godzin po podaniu sildenafilu. Nie wykazano niekorzystnych interakcji pomiędzy sildenafilem a beta i alfa blokerami, antagonistami wapnia, diuretykami i inhibitorami ACE (22).

Piśmiennictwo:

1. Hansten P.D.: Understanding, drug – drug interactions. *Science Med.* 1998, 5, 16-25.
2. Michalets E.P.: Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998, 18, 84-112.
3. Flockhart D.A., Tanus-Santos J.E.: Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch.Intern.Med.* 2002, 162, 405-412.
4. Flynn J.T., Pasko D.A.: Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2000, 15, 302-316.
5. Chojnowska-Jeziarska J.: Niepożądane interakcje leków hipolipemicznych. *Pol. Merk. Lek.* 2000, 9, 618-620.
6. Ansderson J.R., Nawarskas J.J.: Cardiovascular drug-drug interactions. *Cardiol. Clin.* 2001, 19, 215-233.
7. Blaufarb I., Pfeifer T.M., Frishman WH: Beta-blockers. Drug interactions of clinical significance. *Drug. Saf.* 1995, 13, 359-370.
8. Piepho R.W.: Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2000, 57, suppl.1, 3-7.
9. Polonia J.: Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997, 88 suppl. 3, 47-51.
10. Meune C., Mahe I., Mourad J.J. i wsp.: Interaction between angiotensin-converting enzyme inhibitors and aspirin: a review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 56, 609-620.
11. Burnier M.: Angiotensin II type 1 receptor blockers, *Circulation* 2001, 103, 904-912.
12. Kaukonen K.M., Olkkola K.T., Neuvonen P.J.: Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur.J.Clin. Pharmacol.* 1998, 53, 445-449.

13. Zaidenstein R., Soback S., Gips M. i wsp.: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E 3174 in healthy volunteers. *Ther. Drug. Monit.* 2001, 23, 369-373. 14. Bays H.E., Dujovne C.A.: Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Safety* 1998, 19, 355-371.
15. Bottorff M., Hansten P.: Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 2273-2280. 16. Ucar M., Mjorndal T., Dahlqvist R.: HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Safety* 2000, 22, 441-457. 17. Omar M.A., Wilson J.P.: FDA Adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann. Pharmacother.* 2002, 36, 288-295. 18. Sica D.A., Gehr T.W.B.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis: considerations in the renal failure patient. *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* 2002, 11, 123-133. 19. Kyrklund C., Backman J.T., Kivistö K.T. i wsp.: Plasma concentrations of active lovastatin acid are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69, 340-345.
20. Shek A., Ferrill M.J.: Statin-fibrate combination therapy. *Ann. Pharmacother.* 2001, 35, 908-917. 21. White C.M.: An evaluation of CYP 3A4 drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Formulary* 2000, 35, 343-352. 22. Webb D.J., Freestone S, Allen M.J., Muirhead G.J.: Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am. J. Cardiol.* 1999, 83, 21C-28 C.

Czy istnieje potrzeba innego spojrzenia na chorobę wieńcową u kobiet?

Zdzisława Kornacewicz-Jach

Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

Klinika Kardiologii

Wstęp

Przekonanie, że choroby serca, a zwłaszcza choroba wieńcowa, spotyka wyłącznie mężczyzn, bardzo długo pokutowało w opinii społeczeństwa, ale i niezadko lekarzy.

Do ważnych, obecnie już cytowanych jako klasyczne badań epidemiologicznych rekrutowano wyłącznie mężczyzn, np. Western Collaborative Group Study, The Physicians Health Study, czy nawet dużo późniejszych, dotyczących prewencji pierwotnej – West of Scotland Coronary Prevention Study.

A przecież już starożytni (Hipokrates i Seneka) zwrócili uwagę, że choroby przypisywane mężczyznom mogą występować u kobiet, i nie dotyczy to wyłącznie łysienia i dny moczanowej, ale również chorób serca.

W Stanach Zjednoczonych choroba niedokrwienna serca (ChNS) jest główną przyczyną śmierci kobiet w wieku powyżej 50 lat i trzecią co do częstości przyczyną ich zgonów w ogóle (1). Podobne proporcje stają się aktualne dla Europy.

W Polsce, niestety, nie dysponujemy aktualnymi danymi; ostatnie oficjalne i kompletne dane pochodzą z 1996 roku. Choroby układu krążenia w 1996 roku wśród kobiet w Polsce były przyczyną 101 560 (57,1%) wszystkich zgonów (177 756). Wśród mężczyzn w 1996 roku było 195 856 zgonów, z czego 93 228 zgonów (47,6%) było spowodowanych chorobami układu krążenia (2).

Różnice anatomiczne i fizjopatologiczne

Serce u kobiet waży przeciętnie około 20 g mniej niż u mężczyzn. Naczynia wieńcowe mają mniejszą średnicę, a ich przebieg jest bardziej kręty i częściej śródmięśniowy, a wytwarzane krążenie oboczne mniej rozwinięte. U kobiet częściej występują blaszki w jednym lub dwóch naczyniach, zwłaszcza młodych; u mężczyzn częściej są liczniejsze.

Blaszka miażdżycowa, wbrew licznym spekulacjom, zarówno pod względem makroskopowym, jak i histopatologicznym jest podobnie zbudowana u obu płci. Te same mechanizmy są odpowiedzialne za jej pęknięcie. Wystąpienie skurczu naczyniowego (spazmu) występuje z podobną częstością u kobiet jak i mężczyzn.

Spontaniczne dyssekcje ściany naczynia wyjątkowo spotykane są w czasie ciąży i porodu.

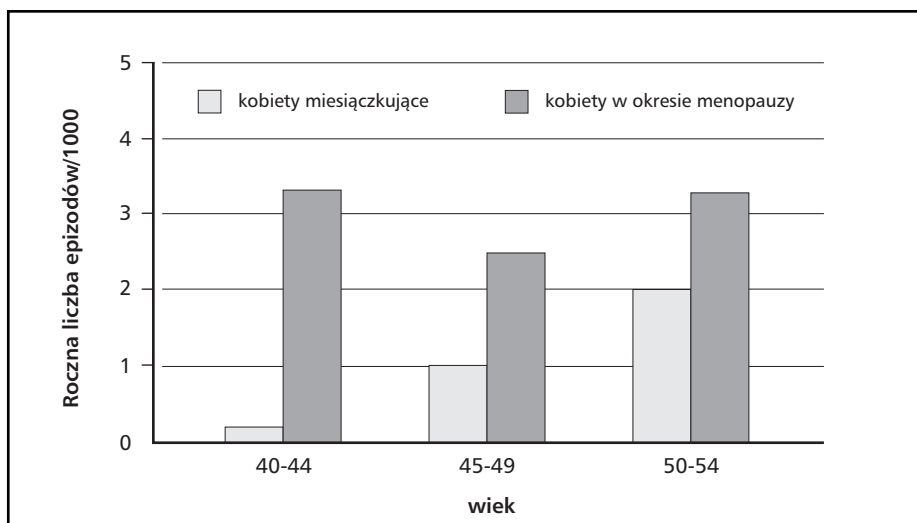
Czynniki ryzyka

Płeć męska jest czynnikiem ryzyka ChNS w młodym wieku. Kobiety w wieku przedmenopauzalnym, jeżeli nie są chore na cukrzycę lub nałogowo nie palą dużej liczby papierosów (inne obciążenia dużo rzadsze), są chronione przed ChNS.

Pierwsze objawy dusznicy bolesnej występują u kobiet 10 lat później, a pierwszy zawał serca 20 lat później niż u mężczyzn (3).

Wiek (lata)	Zawał serca		Choroba wieńcowa		Dusznica bolesna	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
35-44	2		5	1	1	<1
45-54	5	1	11	4	3	2
55-64	9	3	21	11	7	6
65-74	13	5	26	14	6	6
75-84	19	10	32	22	5	7
85-94		12	25	23		
35-64	6	2	14	6	4	3
65-94	14	7	27	17	6	6

Tab. 1 Występowanie epizodów sercowo-naczyniowych w zależności od płci i wieku w 36-letniej obserwacji Framingham.



Tab. 2 Wpływ menopauzy na częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych u kobiet w 18-letniej obserwacji Framingham.

W tabeli 1 przedstawiono 36-letnią obserwację częstości występowania choroby wieńcowej, zawału serca i objawów dusznicy bolesnej w badaniach Framingham. Wyniki dotyczą populacji 5209 osób (mężczyzn i kobiet) obserwo-

Czynniki ryzyka	Mężczyźni	Kobiety
Całkowity poziom cholesterolu	+ + +	+ + +
LDL-chol	+ + +	+ + +
HDL-chol	+ +	+ + +
Trójglicerydy	+	+ +
ApoA-I	+ + +	+ + +
ApoB	+ + +	+ + +
Apo(a)	+ +	+ (+)
Palenie tytoniu	+ +	+ + (+)
Cukrzyca	+ +	+ + +
Otyłość		
BMI	+ +	+ +
WHR	+ + +	+ + +
Nadciśnienie tętnicze	+ +	+ +
Przerost lewej komory serca	+ +	+ + +
Wywiad rodzinny	+ +	+ + (+)
Homocysteina	+	+
Hormony		+ + +
Fibrynogen	+ +	+ +
Stan zapalny (CRP)	+	+ +
Infekcja (HP, ChP)	-	-
Czynniki psychosocjalne	+	+

Tab. 3 Najważniejsze poznane czynniki ryzyka występowania choroby niedokrwiennej serca.

Apo (a) – apolipoproteina a, apoA-I – apolipoproteina A-I, apoB – apolipoproteina B, BMI – body mass index, ChP – *Chlamydia pneumoniae*, HP – *Helicobacter pylori*, WHR – waist hip ratio; dodatkowy plus ma za zadanie podkreślenie sily działania. Tabela wg (5).

Czynniki ryzyka	Skorelowana dla wieku częstość występowania na 1000 osób badanej populacji		Skorelowany dla wieku wskaźnik ryzyka	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Cholesterol całkowity 240 mg/dl vs 200mg/dl	34	15	1,9****	1,8****
Nadciśnienie tętnicze	45	21	2,0****	2,2****
Cukrzyca	39	42	1,5****	3,7****
Przerost lewej komory w EKG	79	55	3,0****	4,6****
Palenie tytoniu	33	13	1,5****	1,1 ^{NS}

Tab. 4 Siła oddziaływania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w 36-letniej obserwacji w badaniach Framingham.

**** – $p < 0,001$, NS – not significant; wg (4).

wanych od 1948 roku, którzy byli w wieku 30–62 lat w momencie rozpoczęcia obserwacji (4).

Częstość występowania choroby wieńcowej wzrasta z wiekiem; u kobiet rasy białej menopauza występująca około 50. roku życia jest znamienym czynnikiem ryzyka tej choroby (tab. 2) (4).

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych są podobne u kobiet i mężczyzn. Jednak niewątpliwie ochronnej roli estrogenów zawdzięczają młode kobiety znamienne rzadsze występowanie chorób sercowo-naczyniowych.

W tabeli 3 przedstawiono najważniejsze poznane czynniki ryzyka dla kobiet i mężczyzn.

Czynniki ryzyka	Częstość występowania		Łączna liczebność badanej grupy
	n		
BMI \geq 30	n	1632	6247
	%	26,12	
Dodatni wywiad rodzinny	n	2170	6294
	%	34,48	
Czynne palaczki tytoniu	n	2941	4209
	%	69,87	
Cukrzyca	n	320	6152
	%	5,20	
Nadciśnienie tętnicze	n	2509	6041
	%	41,53	
Chol-całk. >200 mg/dl	n	3625	5827
	%	62,21	
Chol-HDL <40 mg/dl	n	763	5241
	%	14,56	
Chol-LDL >130 mg/dl	n	2669	5211
	%	51,22	
TG >200 mg/dl	n	647	5716
	%	11,32	
Choroba wieńcowa już rozpoznana (1)	n	495	6243
	%	7,93	

Tab. 5 Częstość występowania badanych czynników ryzyka w grupie 50-letnich kobiet Pomorza Zachodniego (1) – obejmuje chorobę wieńcową w każdej postaci, również przebyte zawały serca i zabiegi rewaskularyzacji.

Badanie	Wyjściowy poziom chol-LDL (średnia)	Statyna	Czas obserwacji (lata)	N kobiety/ mężczyźni	Względne obniżenie epizodów s-n (%)
4S	188 mg/dl	simwastatyna	5,4	827 / 3617	34% dla całej grupy
CARE	139 mg/dl	prawastatyna	5,0	576 / 3583	21% mężczyźni 43% kobiety

Tab. 6 Korzystny wpływ statyn na obniżenie epizodów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej.

W 30-letniej obserwacji w badaniach Framingham największe różnice w sile oddziaływania na częstość występowania epizodów sercowo-naczyniowych stwierdzono dla cukrzycy i przerostu lewej komory serca. Tabela 4 przedstawia wyniki tych obserwacji.

W badaniach własnych, przeprowadzonych w 2001 roku w grupie ponad 6 000 50-letnich kobiet (urodzonych w 1951 roku), mieszkanek Pomorza Zachodniego, oceniliśmy częstość występowania wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Tabela 5 przedstawia uzyskane wyniki.

Przedstawione wyniki wskazują na bardzo duże obciążenie kobiet czynnikami ryzyka choroby wieńcowej serca i pozwalają przewidywać dużą zachorowalność na ChNS wśród tej grupy kobiet w najbliższym dziesięcioleciu.

Poziom cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL jest podobny u kobiet i mężczyzn do około 20.–30. roku życia. W trzeciej dekadzie życia poziom tych związków wzrasta szybciej u mężczyzn. Dopiero około 50. roku życia u kobiet, wraz z wystąpieniem menopauzy, dochodzi do wzrostu cholesterolu LDL; za odpowiedzialne są głównie estrogeny. Obniżenie ich poziomu w tym okresie życia kobiety zmniejsza aktywność dla receptora LDL. Podwyższony poziom cholesterolu LDL jest bardzo ważnym czynnikiem ryzyka zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn. Obniżenie jego poziomu poprzez zastosowanie statyn w prewencji pierwotnej (w badaniu The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study – AFCAPS/TextCAPS, w którym uczestniczyło 997 kobiet) jak i wtórnej (w badaniu The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) i The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) wykazało znamienne korzyści płynące z zastosowania statyn u kobiet. Potwierdziło to również najnowsze badanie, MRC-BHF Heart Protection Study (6).

Obniżenie poziomu cholesterolu HDL uważa się za najważniejszy czynnik ryzyka u kobiet związany z menopauzą, potwierdzają to głównie badania epidemiologiczne (7). Niestety nie ma potwierdzenia w badaniach klinicznych, że aktywna interwencja dla podniesienia poziomu cholesterolu HDL u kobiet przynosi wymierne korzyści. Potwierdzenie takie mamy dla mężczyzn. W badaniu VA-HIT (The Veterans Affairs Cooperative Studies Program High – Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) wykazano, że nawet niewielki wzrost poziomu cholesterolu HDL u mężczyzn, z prawidłowym poziomem cholesterolu LDL, ma znamienny wpływ na obniżenie ryzyka występowania groźnych epizodów sercowo-naczyniowych.

Podwyższony poziom trójglicerydów powoduje zwiększenie ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Metaanaliza dotycząca poziomu trójglicerydów wśród 46 000 mężczyzn i 11 000 kobiet, po uwzględnieniu wpływu cholesterolu HDL, wykazała wzrost ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego odpowiednio o 14% u mężczyzn i 37% u kobiet (8). Znaczenie wysokiego poziomu trójglicerydów i obniżonego poziomu cholesterolu HDL podkreśla silnie III Raport Zespołu Ekspertów Narodowego Programu Edukacyjne-

go Profilaktyki Cholesterolowej, zwłaszcza w kontekście coraz częstszego występowania zespołu metabolicznego – zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn (9).

Lipoproteina (a) jest niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. U kobiet jej poziom wzrasta głównie po okresie menopauzy. Jedynymi lekami, które obniżają poziom lipoproteiny (a) są kwas nikotynowy i hormonalna terapia zastępcza. Szereg badań wskazuje, że podwyższony poziom lipoproteiny (a) ma mniejsze znaczenie jako czynnik ryzyka u kobiet niż u mężczyzn, a związane jest to przede wszystkim ze stale wyższym poziomem estrogenów w całej żeńskiej populacji.

Cukrzyca jest silnym czynnikiem ryzyka. Blisko 75–80% dorosłych osób chorych na cukrzycę umiera z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. W porównaniu do mężczyzn z cukrzycą, gdzie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wzrasta 2–3-krotnie, u kobiet wzrasta aż nawet 7-krotnie. Wystąpienie cukrzycy znosi wszystkie korzyści związane z korzystnym działaniem żeńskich hormonów na epidemiologię ChNS u kobiet (10).

Niewątpliwie najsilniejszym czynnikiem różniącym, mającym wpływ na epidemiologię choroby wieńcowej u kobiet i mężczyzn, są hormony.

Oddziaływanie estrogenów na układ krążenia odbywa się poprzez receptory estrogenowe; dotychczas najlepiej poznanymi są α (ER- α) i β (ER- β). Występują nie tylko w układzie krążenia, ale również w kościach, wątrobie, mózgu, a przede wszystkim w układzie rozrodczym. W wątrobie sprzyjają zmianie ekspresji genów odpowiedzialnych za gospodarkę lipidową i tworzenie korzystnego profilu lipidowego. Obniżają poziom cholesterolu LDL, podwyższają poziom cholesterolu HDL i obniżają poziom apolipoproteiny (a), obniżają poziom homocysteiny, poziom fibrynogenu, zwiększają wrażliwość na insulinę, ale powodują również zmiany niekorzystne, jak wzrost ekspresji genów białek układu krzepnięcia i/lub spadek stężenia białek układu fibrynolizy (wzrost stężenia czynnika VII i fragmentów 1 i 2 protrombiny, odporności na aktywne białko C i spadek stężenia antytrombiny III) oraz wzrost stężenia białka CRP. Wpływają na zależną od receptora ER- α śródbłonkową syntezę tlenku azotu, co w sposób szybki i bezpośredni wpływa na czynność rozkurczową naczyń. W przewlekłym działaniu zmniejszają akumulację lipidów w makrofagach i ograniczają rozwój blaszki miażdżycowej. Ponadto estrogeny hamują rozrost błony wewnętrznej i przemieszczenie komórek mięśni gładkich, sprzyjają angiogenezie i mają właściwości antyoksydacyjne (11, 12, 13).

Różnice obrazu klinicznego choroby niedokrwiennej serca u kobiet i mężczyzn

Różnice obrazu klinicznego choroby niedokrwiennej serca u obu płci wynikają z różnic anatomicznych i fizjologicznych, ale również w dużym stopniu z tego

powodu, że kobiety w momencie zachorowania na ChNS są starsze przynajmniej 10 lat od mężczyzn i obciążone większą ilością czynników ryzyka w momencie obserwacji.

Kobiety o wiele częściej niż mężczyźni skarżą się na bóle w klatce piersiowej. Ból w klatce piersiowej znacznie słabiej u kobiet niż u mężczyzn koreluje ze znaczącymi zmianami w naczyniach wieńcowych. W badaniu CASS (Coronary Artery Surgery Study), kiedy przyjęto kryterium bólu w kwalifikacji do koronarografii, aż u 50% badanych kobiet koronarografia nie wykazała zmian w naczyniach nasierdziowych, podczas, gdy u mężczyzn tylko u 17% badanych (14).

Spoczynkowy elektrokardiogram ma jeszcze mniejszą wartość diagnostyczną niż u mężczyzn z powodu częstego występowania nieswoistych zaburzeń okresu repolaryzacji. Również klasyczna elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, ze względu na częste występowanie wyników fałszywie dodatnich, nie ma dużego znaczenia diagnostycznego, ponad 90% wyników fałszywie dodatnich dotyczy odprowadzeń znad ściany dolnej. Dopiero w kontekście wywiadu; „typowego”, powysiłkowego bólu zamostkowego, krótkiego czasu od rozpoczęcia próby do wystąpienia zmian ST w ekg wysiłkowym i u kobiety obciążonej licznymi czynnikami ryzyka należy liczyć się z dużym prawdopodobieństwem potwierdzenia istnienia choroby niedokrwiennej serca.

W chwili obecnej podkreśla się duże znaczenie dla rozpoznania ChNS u kobiet obciążeniowego badania echokardiograficznego; echokardiografii wysiłkowej, ale przede wszystkim ze względu na łatwość wykonywania i interpretacji uzyskanych obrazów echokardiografii dobutaminowej (częściej), dypirydamolowej i adenozykowej (rzadziej). Czułość próby dobutaminowej wynosi od 76 do 96%, a jej specyficzność 60–95%.

Co roku mniej kobiet niż mężczyzn poddawanych jest koronarografii i leczeniu inwazyjnemu, a jeżeli, to przy bardziej zaawansowanych zmianach, pomimo że choroby układu krążenia – a wśród nich choroba wieńcowa serca – są najczęstszą przyczyną śmierci i inwalidztwa wśród kobiet. Niespecyficzność bólu, mniejsza specyficzność nieinwazyjnych testów diagnostycznych, starszy wiek, są przyczyną nie tak agresywnego, jak u mężczyzn, podejścia diagnostycznego i terapeutycznego do kobiet z dławicą piersiową. W ostatnich czasach wraz ze zwiększeniem dostępności do badań inwazyjnych, podwyższenia statusu ekonomicznego i społecznego (praca i konieczność bycia sprawnym) oraz – a może przede wszystkim – zmiana nastawienia i zdobycie doświadczenia klinicznego przez lekarzy, spowodowała zmianę tej sytuacji. O ile w momencie rozpoczęcia badań inwazyjnych serca w Ośrodku Szczecińskim (lata 80.), kobiety stanowiły 20% osób zakwalifikowanych do koronarografii, to obecnie liczba ta przekracza 40%.

Wcześniej obserwowano w pracowni hemodynamicznych donosiły również o większej ilości powikłań u kobiet w czasie badań diagnostycznych, które wiązały przede wszystkim z małym kalibrem naczyń wieńcowych i większą gotowością

do spazmu naczyń u kobiet. Obecne obserwacje nie potwierdzają tych stwierdzeń, i mimo że średnia wieku diagnozowanych kobiet jest wyższa, a ilość towarzyszących czynników ryzyka, zwłaszcza cukrzycy – większa, wraz z doświadczeniem ośrodka a również postępowaniem technologicznym (np. rozszerzacze i cewniki o mniejszym przekroju), ilość powikłań przy zabiegach dla obu płci jest podobna.

Również częstość powikłań w zabiegach angioplastyki wieńcowej i występowania restenozy po nich nie zależy od płci.

Podobne tendencje obserwuje się w wynikach leczenia operacyjnego choroby wieńcowej u kobiet. Mimo utrzymywania się niekorzystnej, dla kobiet sytuacji gorszego wyjściowego stanu zdrowia zarówno natychmiastowe jak i odległe efekty leczenia są coraz lepsze i porównywalne dla tych uzyskanych wśród mężczyzn. Obszerne dane The National Cardiac Surgery Database of the Society of Thoracic Surgeons, ogłoszone w 1995 roku, porównywały wyniki leczenia operacyjnego CABG 97 153 kobiet i 247 760 mężczyzn w latach 1994–1996. Ogólna śmiertelność w grupie kobiet wynosiła 4,52% i odpowiednio 2,61% w grupie mężczyzn; nawet po uwzględnieniu wieku i czynników ryzyka była ona większa w grupie kobiet. Już 3 lata później ogłoszone badanie BARI (15) wykazało, że wskaźnik śmiertelności szpitalnej dla obu płci był podobny (1,3% u kobiet i 1,4% u mężczyzn). Również w obserwacji odległej po 5,4 latach od CABG śmiertelność ogólna wśród kobiet i mężczyzn była podobna (12,8% vs 12,0% NS). Własne obserwacje pacjentek operowanych w Ośrodku Szczecińskim wskazują także na znaczny postęp w leczeniu operacyjnym ChNS kobiet.

Zawał serca, niezależnie od wieku, częstszego występowania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, czasu dotarcia do szpitala czy różnic w zastosowanym leczeniu, uważa się nadal za większe zagrożenie życia i przyczynę groźnych powikłań u kobiet niż u mężczyzn.

Potwierdzono to w szeregu dużych, ogólnie znanych, uważanych za klasyczne, badań klinicznych na przestrzeni ponad 10 lat; GISSI (Lancet 1987), Israel SPRINT Study (Circulation 1991), MITI (Arch Intern Med 1992), TIMI II (Ann Intern Med 1994), NRMI (Arch Intern Med 1998), NRMI 2 (New Engl J Med 1999), Worcester Heart Study (Ann Intern Med 2001).

Na gorsze wyniki leczenia i przebiegu zawału serca u kobiet w tych badaniach składała się zarówno większa śmiertelność śródszpitalna, jak i roczna. Dodatkowo u kobiet stwierdzono częściej powikłania zawału pod postacią wstrząsu kardiogenego, ostrej niedomykalności mitralnej, obrzęku płuc, pęknięcia serca i ponownego zawału. W obserwacjach badaczy amerykańskich (NRMI 2) jak i szwedzkich (National Acute Myocardial Infarction Register in Sweden) stwierdzono, wbrew wcześniejszym obserwacjom, że gorsze rokowanie miały młode kobiety w porównaniu z rówieśnikami mężczyznami, np. w badaniach szwedzkich w grupie kobiet w wieku poniżej 50 lat. Wydaje się jednak, że te często różniące się między sobą spostrzeżenia skłaniają raczej do dalszej wnikliwej obser-

wacji historii naturalnej zawału serca u kobiet (podobnie zresztą jak u ludzi starszych), które nie są wystarczające, zwłaszcza że stosowana wcześniej diagnostyka i leczenie często nie wykorzystywały wszystkich dostępnych możliwości w tych populacjach (16).

Ostatnie obserwacje z wykorzystywaniem angioplastyki wieńcowej w ostrym zawale serca z zastosowaniem inhibitorów receptora płytkowego IIb /IIIa, heparyn drobnocząsteczkowych, częstszego wykorzystania β -blokerów i ACE – inhibitorów, wskazują na podobne rokowanie wśród mężczyzn i kobiet. Już w pierwszych badaniach wykorzystujących angioplastykę wieńcową do leczenia ostrego zawału serca – PAMI (Primary Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction), w grupach kobiet leczonych z wykorzystaniem angioplastyki wieńcowej śmiertelność okołozawałowa i częstość powikłań krwotocznych były podobne dla obu płci. Fakt ten potwierdziło szereg późniejszych badań, potwierdzają go również obserwacje własne. Stąd współczesne zalecenia dotyczące leczenia ostrego zawału serca, postępowania po zawale i rehabilitacji są identyczne dla kobiet jak i dla mężczyzn (17, 18).

Odrębny problem stanowi możliwość zawału serca u kobiet w ciąży. Jest to niezwykle rzadkie w wieku rozrodczym, ale w obecnych czasach, kiedy kobiety zachodzą w ciążę w wieku ponad 40 lat, coraz częściej położnicy i kardiolodzy mogą zetknąć się z problemem choroby niedokrwiennej serca i zawału u kobiet w ciąży. Możliwość wykonania pierwotnej angioplastyki wieńcowej wydaje się w tym przypadku leczeniem najbardziej korzystnym.

Zapobieganie i leczenie

Główne sposoby zapobiegania i leczenia ChNS u kobiet są podobne do stosowanych u mężczyzn. Specyficzne, jak hormonalna terapia zastępcza, SERMS (selective estrogen receptor modulators) i fitoestrogeny wymagają wnikliwych obserwacji klinicznych. Wydłużenie życia kobiet zmusza do znalezienia takich metod leczenia, które poprawią jego jakość. Wraz z równouprawnieniem i uży-

Schorzenie	HRT; n=8506	Placebo; n=81102	Różnica %
Choroby serca	37	30	+23
Udary mózgu	29	21	+38
Zakrzepy żyłne	26	13	+100
Rak piersi	38	30	+26
Złamanie szyjki kości udowej	10	15	-33
Rak jelita grubego	10	16	-37

Tab. 7 Ocena działania HRT w stosunku do grupy placebo w 5,2-letniej obserwacji w badaniu Women's Health Initiative. W tabeli przedstawiono ryzyko wyrażone w liczbach bezwzględnych w przeliczeniu na 10 tys. kobiet rocznie.

skiwaniem przez kobiety coraz wyższego statusu socjalno-ekonomicznego zapotrzebowanie na tego rodzaju działania będzie coraz większe.

U każdej kobiety powyżej 20. roku życia należy ocenić czynniki ryzyka związane ze stylem życia oraz zbadać stężenie cholesterolu całkowitego, glukozy, ciśnienie tętnicze i masę ciała, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK).

Aktualne stanowisko szeregu towarzystw, również PTK, pozwala na stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HRT) w pierwotnej prewencji ChNS oczywiście wraz z każdym, uznanym postępowaniem zwalczania czynników ryzyka miażdżycy, zwłaszcza że bardzo często istnieją dodatkowe korzyści z HRT, jak zwalczanie objawów naczyniowo-ruchowych, niekorzystnych objawów ze strony pochwy i układu moczowego, zaburzeń nastroju i czynności poznawczych oraz zagrożenia osteoporozą. Wskazania i przeciwwskazania do HRT powinny być ustalone indywidualnie z każdą kobietą. Dobór leków powinien być uzależniony od zgłaszanych dolegliwości, profilu metabolicznego kobiety i w konsultacji z ginekologiem. Wydaje się, że HRT powinna być wdrożona krótko po ostatniej miesiączce, aby nie dopuścić do szkód metabolicznych wywołanych menopauzą.

Większość badań obserwacyjnych i populacyjnych wykazała korzyści z HRT zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia. Stwierdzono zmniejszenia ryzyka ChNS od 46% do nawet 84%. Również badania obserwacyjne z ostatnich lat wykazują taką korzyść. W prewencji pierwotnej, w ogłoszonych w 2001 kolejnych sprawozdaniach z badania Nurses Health Study, po uwzględnieniu wieku, BMI, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii, palenia tytoniu, wywiadu rodzinnego i menopauzy, u kobiet, które stosowały HRT, uzyskano zmniejszenie ryzyka do 0,6 (w przypadku kobiet z niewielkim ryzykiem 0,67, w przypadku palących tytoń aż do 0,43).

W prewencji wtórnej, w ostatnio ogłoszonych badaniach obserwacyjnych, również wykazano korzyść ze stosowania HRT. W 2002 roku w „Circulation” Shlipak i wsp. podsumowali obserwację dotyczącą wpływu HRT na przebieg zawału serca w Trzecim Rejestrze Zawału Serca w USA u 114 724 kobiet w latach 1998–2000. Wśród tej grupy kobiet 6,4% stosowało HRT, średnia wieku była równa lub większa od 55 lat. Śmiertelność śródszpitalna w grupie stosującej HRT wynosiła 7,4%, bez HRT 16,2%, powikłania angioplastyki wieńcowej wystąpiły u 12% z HRT i 35% bez HRT, również siedmioletnie przeżycie było wyższe w grupie kobiet stosujących HRT (93% vs 75%).

Badanie HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) opublikowane przez Hulleya i wsp. (JAMA 1998) było pierwszym dużym randomizowanym badaniem, w którym oceniano wpływ hormonalnej terapii zastępczej na występowanie zawału mięśnia sercowego nie kończącego się zgonem pacjentki, lub wystąpienie zgonu z powodu choroby wieńcowej. Oceniano również inne aspekty układu krążenia. Do badań włączono 2763 kobiety z chorobą wieńcową

po menopauzie, w średnim wieku 66,7 lat, z zachowaną macicą. Zastosowano skoniugowane końskie estrogeny w dawce 0,625 mg z octanem medroksyprogesteronu 2,5 mg w postaci tabletki. Średni czas obserwacji wynosił 4,1 lat. Zastosowana terapia nie zmniejszyła częstości występowania incydentów choroby wieńcowej po menopauzie, mimo korzystnego wpływu na gospodarkę lipidową.

Leczenie spowodowało wzrost częstości występowania choroby zakrzepowo, zatorowej i pęcherzyka żółciowego, zwłaszcza w pierwszym roku terapii. Również brak korzyści ze stosowania HRT w prewencji wtórnej stwierdzono w badaniu opierającym się na kryteriach angiograficznych (ERA – Estrogen Replacement and Atherosclerosis). Badanie HERS wywołało szerokie dyskusje na temat użyteczności HRT w prewencji wtórnej ChNS, które są sprzeczne z dotychczasowymi badaniami populacyjnymi i obserwacyjnymi.

Dużą randomizowaną grupą kliniczną jest badanie Women's Health Initiative Hormone Replacement obejmujące 27 348 pacjentek, w prewencji pierwotnej, które zostało przerwane wiosną 2002 roku z powodu działań niepożądanych. Oto jak kształtuje się ryzyko zachorowań wyrażone w liczbach bezwzględnych w przeliczeniu na 10 tys. kobiet rocznie (19).

W badaniu HERS rezultaty 4,1-letniej obserwacji przedstawia tabela 8.

Oba wymienione badania ważą w tej chwili nad stosowaniem HRT już nie tylko w prewencji wtórnej ale również pierwotnej choroby niedokrwiennej serca, mimo że nawet najnowsze badania epidemiologiczne wskazują na korzyści z takiej terapii, a wiele badań eksperymentalnych wskazuje na szereg nowych korzystnych mechanizmów ich działania. Badaniom obserwacyjnym zarzuca się przede wszystkim brak obiektywizmu; stronniczość selekcji: kobiety, którym zaleca się HRT, są zwykle zdrowsze, lepiej wykształcone i o wyższym statusie ekonomicznym, stronniczość prewencji – monitorowanie i leczenie ich jest starannejsze a współpraca z lekarzem lepsza.

Wydaje się, że większość tych punktów uważanych za „stronnicze” powinna być realizowana w normalnej praktyce włączania kobiet do HRT. Wskazania powinny być stawiane indywidualnie, dokładnie omówione z pacjentką, dawka leków, rodzaj, jego postać i droga podania powinny być dopasowane indywidualnie i stosowane tuż po rozpoczęciu się menopauzy.

Schorzenie	HRT; n=138	Placebo; n=1383	RR (95% CI)	p
Śmierć sercowa	71	58	1,24	0,23
Zawał serca	116	129	0,91	0,46
Udar / TIA	108	96	1,13	0,28
Śmierć z powodu nowotworu	19	24	0,80	0,47
Zator płucny	11	4	2,79	0,080
Zakrzepica żylna	25	8	3,18	0,004

Tab. 8 Częstość występowania wybranych parametrów klinicznych w badaniu HERS.

Ważnym w kwalifikacji kobiet do HRT jest identyfikacja kobiet podatnych na działanie prozakrzepowe (intensywne badanie nad czynnikiem V Leiden czy mutacją genu protrombiny 20 210 G/A wskazują na wyraźny związek między estrogenami a genami odpowiedzialnymi za zwiększoną gotowość prozakrzepową u kobiet stosujących HRT).

W chorobie wieńcowej z już istniejącą blaszką miażdżycową niekorzystne działanie estrogenów, poprzez zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, może wpływać na jej destabilizację. Trzeba pamiętać również o tym, że estrogeny podane drogą doustną zwiększają znacznie poziom trójglicerydów, nawet do 20%, i sprzyjają zwiększeniu cholesterolu VLDL. Najnowsze badania potwierdzają tylko typowe działanie HRT – wczesne działanie prozakrzepowe i dopiero późne – przeciwmiażdżycowe.

Potrzebne są dalsze badania nad stosowaniem HRT, nie należy stosować hormonalnej terapii zastępczej tylko i wyłącznie z myślą o zapobieganiu chorobie niedokrwiennej serca, należy rozważyć wskazania z innych powodów i dokładnie omówić ten problem z pacjentką (20).

Inne specyficzne związki, które wzbudzają duże zainteresowanie i są obecnie wykorzystywane w próbach zastosowania ich zamiast HRT w celach kardioprotekcyjnych – to SERMS – wybiórcze modulatory estrogenów.

Obecnie prowadzone badanie RUTH (Raloxifene Use for the Heart) z zastosowaniem raloxifenu ma odpowiedzieć na pytanie, czy leczenie tym lekiem może zmniejszyć występowanie epizodów sercowo-naczyniowych i raka sutka. Jest badaniem prospektywnym, z podwójnie ślepą próbą, które obejmuje 10 000 kobiet w wieku 55–80 lat – zarówno z rozpoznaną chorobą wieńcową, jak i bez niej. Badanie zostanie zakończone w 2005 roku.

Fitoestrogeny, związki pochodzenia roślinnego, mogą wpływać korzystnie na objawy wegetatywne związane z menopauzą i rakiem sutka. Wydaje się, że wykazują one wybiórcze działanie estrogenowe w jednych narządach, podczas gdy w innych hamują działanie estrogenów. Badania epidemiologiczne sugerują, że stosowanie diety bogatej w fitoestrogeny, jak w tradycyjnych społeczeństwach azjatyckich, łączy się z obniżeniem ryzyka „chorób cywilizacyjnych”, takich jak rak piersi i prostaty oraz chorób sercowo-naczyniowych. Aby udokumentować dokładniej efekty kliniczne i epidemiologiczne fitoestrogenów i zbadać wpływ docelowy na tkankę reagującą na estrogeny, tj. tkankę piersi i endometrium, należy przeprowadzić badania dłuższe i na większą skalę.

Podsumowując: główne sposoby zapobiegania i leczenia ChNS u kobiet są podobne do tych stosowanych u mężczyzn. Specyficzne, jak HRT, SERMS i fitoestrogeny – wymagają dalszych wnikliwych obserwacji klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D.: On behalf of the Task Force. *Eur Heart J* 1997, 18. 2. Broda G.: Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kard.Pol.* 2000, 52 Suplement III, 6-9. 3. Mosca L., Manson J., Sutherland S.E. i wsp.: Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997, 96: 2468-2482. 4. Kannel W.B., Wilson P.W.F.: Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch. Intern Med.* 1995, 155: 57-61
5. Roeters van Lennep J.E. Westerveld H.T., Erkelens D.W., van der Wall E.E.: Risk factors for coronary heart disease: implications of gener. *Cardiovascular Research* 2002, 53, 538-549. 6. MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2002, 360, 7-22. 7. Mosca L., Collins P., Herrington D.M. i wsp.: Hormonalna terapia zastępcza i choroby sercowo-naczyniowe. Stanowisko American Heart Association dla pracowników opieki zdrowotnej. *Circulation* 2001, 104, 499-503. 8. Hokanson i.E., Austin M.A.: Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk* 1996, 3, 213-219. 9. Zespół Ekspertów do Spraw Wykrywania, Oceny i Leczenia Zwiększonego Stężenia Cholesterolu we Krwi u Osób Dorosłych, Podsumowanie Trzeciego Raportu Zespołu Ekspertów Narodowego Programu Edukacyjnego na temat Profilaktyki Cholesterolowej (NCEP). *JAMA – PL* 2001, 7, 489.
10. Sowers J.R.: Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern. Med.* 1998, 158, 617-621. 11. Mendelsohn M.E., Koras R.H.: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999, 340, 1801-1811. 12. Angerer P., Stork S., Kothny W. i wsp.: Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21, 262-268. 13. Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. i wsp.: Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001, 285, 906-913. 14. Edmond M., Mock M.B., Davis K.B. i wsp.: Long term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1994, 90, 2645.
15. Jacobs A.K., Kesley S.F., Brooks M.M. i wsp.: Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization. A report from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1998, 66, 125-131. 16. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. i wsp.: Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc* 2001, 286, 708-713. 17. Stone G.W., Grines C.L., Browne K.F. i wsp.: Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolysis therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995, 75, 987-992. 18. Kilarly P.K., Kely R.F., Calvin J.E. i wsp.: Utilization of coronary angiography and revascularization after acute myocardial infarction in men and women risk stratified by the American College of Cardiology / American Heart Association Guidelines. *J AM Coll Cardiol* 2000, 35, 974-979. 19. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 321-333.
20. Rossouw J.E.: Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research* 2002, 53, 550-557.

POLSKIE TOWARZYSTWO BADAŃ NAD MIAŻDŻYCĄ CZŁONEK IAS

PTBNM

POLISH SOCIETY FOR ATHEROSCLEROSIS RESEARCH MEMBER OF THE IAS

Autorzy:

Waldemar Banasiak
Mirosław Brykczyński
Julita Chojnowska-Jeziarska
Marzena Chrostowska
Andrzej Ciechanowicz
Barbara Cybulska
Anna Członkowska
Aldona Dembińska-Kieć
Mirosław Dąbniński
Wojciech Drygas
Iwonna Grzywanowska-Łaniewska
Włodzimierz Januszewicz
Maria Jastrzębska
Anna Jegier
Olga Kolcowa
Zdzisława Kornacewicz-Jach
Jarosław Król
Longina Kosiewicz-Latoszek
Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska
Artur Mamcarz
Krzysztof Narkiewicz
Marek Naruszewicz
Jerzy-Roch Nofer
Grayna Nowicka
Elybieta Pac-Koyuchowska
Witold Piłko-Pietkiewicz
Piotr Ponikowski
Katarzyna Sadkowska
Marek Sznajderman
Wiktor B. Szostak
Jan Tylka
Iwona Wybrańska

ISBN 83-913728-3-9