

**POLSKIE TOWARZYSTWO KARDIODIABETOLOGICZNE**

---

**REKOMENDACJE  
PREWENCJI, DIAGNOSTYKI I LECZENIA  
CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO  
U OSÓB Z CUKRZYCĄ**

**Recommendations  
on Prevention, Diagnosis and Therapy  
of Cardiovascular Diseases  
in Persons with Diabetes Mellitus**

**Polish Cardio-Diabetological Society**

*wzorce postępowania  
dla lekarzy praktyków*

---

Warszawa 2008 r.

## **Redaktor naukowy, koordynator, autorzy, konsultanci, instytucje**

*Rekomendacje prewencji, diagnostyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z cukrzycą* powstały jako dzieło Grupy Roboczej powołanej przez Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne. Są one wynikiem opracowań autorskich poddanych w ramach Grupy Roboczej procesowi dyskusji, recenzji i konsultacji mającemu na celu ich międzyspecjalistyczne udoskonalenie oraz konfrontację z szeroko ujętym doświadczeniem członków Grupy Roboczej, a także z materiałami naukowymi innych towarzystw naukowych oraz ustaleniami światowego piśmiennictwa. Skład Grupy Roboczej podano poniżej. Obok nazwiska autorów wymieniono część opracowania, do której autor wniósł swój wkład. Za pomocą liczb w oznaczono instytucje, w której działał każdy członek Grupy Roboczej.

### **Redaktor naukowy, koordynator Grupy Roboczej**

prof. dr hab. n. med. Jan Tatoń [1]

### **Autorzy**

prof. dr hab. n. med. Anna Czech – (cz. I–III, V, X, XII) – [1]  
prof. dr hab. n. med. Maria Krzemińska-Pakuła – (cz. IV, V) – [2]  
prof. dr hab. n. med. Jan Tatoń – (cz. I–V, VII–XII) – [1]  
prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Musiał – (cz. V, VI) – [3]  
prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska – (cz. III) – [5]  
prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik – (cz. III) – [6]  
doc. dr hab. n. med. Tomasz Hirnle – (cz. VI) – [4]  
dr hab. n. med. Bożena Sobkowicz – (cz. VI) – [3]  
dr n. med. Agnieszka Kuklińska – (cz. VI) – [3]  
dr n. med. Jolanta Prokop – (cz. V) – [3]  
dr n. med. Elżbieta Skibińska – (cz. V) – [3]

### **Konsultanci**

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska – [7]  
dr hab. n. med. Hanna Bachórzewska-Gajewska – [8]  
dr hab. n. med. Wiesław Bryl – [6]  
dr hab. n. med. Andrzej Minczykowski – [6]  
dr n. med. Małgorzata Bernas – [1]  
dr n. med. Paweł Bogdański – [6]  
dr n. med. Maciej Cymerys – [6]  
dr n. med. Marek Kowrach – [1]  
dr n. med. Magdalena Kujawska-Łuczak – [6]  
dr n. med. Zofia Szczeklik-Kumala – [1]

### **Lista instytucji**

- 1) Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, tel./faks +48 22 326 58 17
- 2) II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-377 Łódź, tel./faks +48 42 653 99 09
- 3) Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 82 31, faks +48 85 746 86 04
- 4) Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 64, +48 85 746 83 22, faks +48 85 746 86 30
- 5) Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 82 39, faks +48 85 744 76 11
- 6) Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań, tel. +48 61 854 93 77, faks +48 61 847 85 29
- 7) Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital im. Józefa Strusia w Poznaniu, ul. Szkolna 8/12, 61-832 Poznań, tel. +48 61 858 56 36, faks +48 61 852 76 11
- 8) Klinika Kardiologii Inwazyjnej Katedry Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 96, faks +48 85 746 88 28

# SPIS TREŚCI

<b>Przedmowa</b>	<b>85</b>
<b>I. KARDIODIABETOLOGIA I PRAKTYKA OPIEKI MEDYCZNEJ</b>	<b>87</b>
<i>Konieczność wprowadzenia rekomendacji kardiodiabetologicznych do praktyki ogólnolekarskiej</i>	
1. Narastająca epidemia cukrzycy i cukrzycowych chorób układu sercowo-naczyniowego stwarza potrzebę aktywnych, szczegółowych i praktycznych rekomendacji kardiodiabetologicznych	87
2. Cukrzyca jest równoważnikiem miażdżycy	88
3. Możliwości przeciwdziałania	91
<b>II. UJĘCIE CAŁOŚCIOWE</b>	<b>92</b>
<i>Integracja kardiodiabetologiczna jako przesłanka opracowania rekomendacji o wieloskładnikowym, patofizjologicznym charakterze</i>	
1. Problemy naukowe i praktyczne jako przesłanki tworzenia rekomendacji	92
2. Ocena jakości dowodów i zaleceń	93
<b>III. PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH U OSÓB ZE STANEM PRZEDCUKRZYCOWYM I CUKRZYCĄ</b>	<b>95</b>
<i>Rekomendacje w zakresie intensyfikacji metod prewencji dotyczących głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę</i>	
<i>III.A. Prewencja pierwotna odnosząca się do stanu przedcukrzycowego jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych</i>	95
1. Ocena skuteczności pierwotnej prewencji cukrzycy typu 2 w populacji osób ze stanem przedcukrzycowym	95
2. Identyfikacja osób z zaburzeniami homeostazy glikemii – stanem przedcukrzycowym – oraz innymi skojarzonymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w celu zastosowania metod prewencji pierwotnej	97
3. Identyfikacja osób z cukrzycą bezobjawową i nierozpoznaną – rekomendacje dotyczące wczesnego wykrywania i diagnostyki do celów prewencji chorób sercowo-naczyniowych za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą wg Światowej Organizacji Zdrowia	100
4. Mała przydatność oznaczeń hemoglobiny glikowanej do celów diagnostycznych	102
5. Poszukiwanie cukrzycy u osób z objawami chorób sercowo-naczyniowych lub zespołem pozaglikemicznych czynników ryzyka miażdżycy	102
6. Rekomendacje zbiorcze	103

<i>III.B. Prewencja wtórna – intensyfikacja leczenia cukrzycy jako działanie zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych</i>	104
1. Rozszerzone cele leczenia cukrzycy jako dążenie do prewencji chorób sercowo-naczyniowych	104
2. Rekomendowane plany leczenia cukrzycy typu 1 i 2	108
3. Kontrola glikemii na czczo, międzyposiłkowej i poposiłkowej	112
<i>III.C. Metody kontroli głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę w praktycznych programach prewencji pierwotnej lub wtórnej</i>	115
<b><i>Ukierunkowane prewencyjne metody kontroli cukrzycy; ograniczanie angiotoksycznego wpływu hiperglikemii</i></b>	115
1. Standardy prozdrowotnego stylu życia	115
1.1. Rekomendacja dotycząca żywienia terapeutycznego	117
1.2. Rekomendacja dotycząca wprowadzenia systematycznego wysiłku fizycznego do leczenia cukrzycy	118
2. Rekomendacje w zakresie prewencyjnie ukierunkowanej farmakoterapii hiperglikemii	119
3. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii dyslipidemii	121
4. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego	125
5. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii stanu prozakrzepowego	130
6. Kontrola endotelopatii cukrzycowej do celów prewencji	135
7. Kontrola <i>nisko nasilonego</i> stanu zapalnego do celów prewencji	136
8. Praktyka kontroli zespołu metabolicznego – wieloskładnikowego ryzyka kardiometabolicznego	137
<b>IV. KARDIODIABETOLOGICZNA DIAGNOSTYKA KLINICZNA</b>	<b>141</b>
<b><i>Rekomendacje w zakresie wczesnej i planowej diagnostyki niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę</i></b>	
1. Wprowadzenie	141
2. Plan i rekomendacje diagnostyczne	141
3. Rekomendowane rutynowe metody diagnostyczne	144
<b>V. LECZENIE STABILNEJ NIEDOKRWIENNEJ CHOROBY SERCA – ODRĘBNOŚCI KARDIODIABETOLOGICZNE</b>	<b>148</b>
<b><i>Wytyczne dotyczące leczenia stabilnej niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę</i></b>	
1. Zasady leczenia stabilnej niedokrwiennej choroby serca u osób z cukrzycą	148
2. Niepełne wykorzystywanie szansy farmakoterapii niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę	148
3. Leczenie hipoglikemizujące w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca i cukrzycy	149

4. Wytyczne farmakoterapii kardiologicznej w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca	150
4.1. Leki przeciwplatekcyjne w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca	153
4.2. Doustne leki przeciwzakrzepowe	154
4.3. Leki hipolipemizujące w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca	155
4.4. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	157
4.5. Sartany	158
4.6. Leki blokujące receptory $\beta$ -adrenergiczne w leczeniu stabilnej niedokrwiennej choroby serca	159
4.7. Azotany	160
4.8. Leki blokujące wolny kanał wapniowy w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca	161
4.9. Leki metaboliczne	161
4.10. Nowe leki polecane w terapii stabilnej niedokrwiennej choroby serca	162
5. Cukrzyca jako wskazanie do wczesnej, zabiegowej rewaskularyzacji	162
6. Rekomendacja zbiorcza	166
<b>VI. OSTRY ZESPÓŁ WIEŃCOWY</b>	<b>167</b>
<i>Rekomendacje dotyczące postępowania w ostrym zespole wieńcowym u osób z cukrzycą</i>	
1. Odrębności kliniczne ostrego zespołu wieńcowego u chorych na cukrzycę	167
1.1. Epidemiologia	167
1.2. Ostre zespoły wieńcowe – definicja i klasyfikacja	167
1.3. Współczesna definicja zawału serca	167
1.4. Odrębności kliniczne ostrych zespołów wieńcowych u osób z cukrzycą	168
2. Zalecenia lecznicze dotyczące ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia w elektrokardiogramie u osób z cukrzycą	169
2.1. Leczenie zawału serca z uniesieniem odcinka ST w EKG	170
2.2. Leczenie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST w EKG-NSTE-ACS (UA/NSTEMI) u osób z cukrzycą	171
2.3. Leczenie kardiochirurgiczne – chirurgiczna rewaskularyzacja serca u osób z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą	173
3. Program postępowania na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej u osób z ostrym zawałem serca i cukrzycą	175
<b>VII. ARYTMIE, NAGŁY ZGON SERCOWY</b>	<b>177</b>
<i>Zalecenia w arytmiiach, prewencja nagłego zgonu sercowego – wybrane problemy</i>	
1. Zaburzenia rytmu serca u chorych na cukrzycę	177
2. Nagły zgon sercowy	178
<b>VIII. PRZEWLEKŁA NIETYDOLNOŚĆ SERCA</b>	<b>179</b>
<i>Zalecenia terapeutyczne w przewlekłej niewydolności serca u chorych na cukrzycę – wybrane problemy</i>	

<b>IX. UDAR MÓZGU</b>	<b>181</b>
<i>Zalecenia prewencyjne w udarze mózgu – wybrane problemy</i>	
1. Rekomendacje dotyczące postępowania w niedokrwiennym udarze mózgu, obserwacje dotyczące grubości ściany tętnic szyjnych	181
2. Postępowanie w poszerzeniu wymiaru intima-media tętnicy szyjnej	183
<b>X. MIAŻDŻYCA TĘTNIC KOŃCZYN DOLNYCH</b>	<b>184</b>
<i>Zalecenia diagnostyczne, prewencyjne i lecznicze w miażdżycy tętnic kończyn dolnych – zespół niedokrwiennej stopy cukrzycowej</i>	
1. Miażdżycy tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę – zespół niedokrwiennej stopy cukrzycowej	184
1.1. Plan postępowania prewencyjnego	184
1.2. Wytyczne w zakresie diagnostyki	184
1.3. Zasady leczenia	187
<b>XI. POZYTYWNY EKONOMICZNY WPŁYW DZIAŁAŃ KARDIODIABETOLOGICZNYCH</b>	<b>189</b>
<i>Oceny kosztów leczenia cukrzycy – pozytywny wpływ działań kardiodiabetologicznych</i>	
<b>XII. REKOMENDACJA OGÓLNA</b>	<b>191</b>
Zaproszenie do współpracy	194
Wybrane pozycje bibliograficzne	195

# Przedmowa

Choroby układu krążenia to jeden z najbardziej istotnych problemów zdrowotnych współczesnego społeczeństwa. Odpowiadają za śmierć 4 mln Europejczyków rocznie. W Polsce choroba niedokrwienna serca jest najczęstszą przyczyną zgonów wśród mężczyzn (12%) i drugą co do częstości wśród kobiet (8%). Ich znaczne rozpowszechnienie oraz wysokie koszty bezpośrednie i pośrednie powodują, że niezmienne znajdują się one w centrum zintensyfikowanych działań medycznych w krajach rozwiniętych. Ciągłe poszukiwane są optymalne formy terapii, które hamują rozwój zmian miażdżycowych, uznanych za *zabójcę ludzi XXI w.*

Bezpośrednią przyczyną niekorzystnych tendencji dotyczących rozpowszechnienia zespołu metabolicznego jest gwałtowny wzrost częstości występowania otyłości. W populacji Stanów Zjednoczonych powyżej 20. roku życia zespół ten dotyczy ponad 47 mln obywateli. W Polsce częstość jego występowania wynosi 20%, z niewielką przewagą u kobiet (22%) niż mężczyzn (18%) (populacja między 18. a 94. rokiem życia). Warto dodać, że liczby te nie odnoszą się do najnowszych, bardziej restrykcyjnych – przynajmniej dla Europejczyków – wytycznych rozpoznawania zespołu metabolicznego.

Wzrost rozpowszechnienia otyłości i zespołu metabolicznego w nowoczesnych społeczeństwach staje się głównym czynnikiem pojawiania się kolejnych fal epidemicznych chorych na cukrzycę typu 2. W 1994 r. liczba osób leczonych na cukrzycę na świecie wynosiła 110 mln, natomiast w 2000 r. już 171 mln (2,8% populacji ogólnej). Prognozy na 2010 r. przewidują wzrost tej liczby do 221 mln, a w 2025 r. do 333 mln (5–7,6% populacji ogólnej). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych do 2050 r. liczba zachorowań zwiększy się o ponad 165%. W Polsce na cukrzycę typu 2 choruje ok. 2 mln osób. Liczba pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo lub upośledzoną tolerancją glukozy jest ok. 2-krotnie większa. Chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 znajdują się w grupie dużego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Osoby chore na cukrzycę zapadają częściej i wcześniej na chorobę niedokrwienną serca, częściej występują u nich incydenty sercowo-naczyniowe, a ich rokowanie jest gorsze niż w populacji bez cukrzycy. To tylko niektóre argumenty uzasadniające pilną konieczność intensyfikacji kompleksowej opieki kardiodiabetologicznej wśród chorych na cukrzycę w realnej praktyce.

**redaktor naukowy i koordynator Grupy Roboczej**  
prof. zw. dr hab. n. med. Jan Tatoń

**prezes Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego**  
prof. zw. dr hab. n. med. Ida Kinalska

**zespół Autorów i Konsultantów**

# I. KARDIODIABETOLOGIA I PRAKTYKA OPIEKI MEDYCZNEJ

## Konieczność wprowadzenia rekomendacji kardiodiabetologicznych do praktyki ogólnolekarskiej

### 1. Narastająca epidemia cukrzycy i cukrzycowych chorób układu sercowo-naczyniowego stwarza potrzebę aktywnych, szczegółowych i praktycznych rekomendacji kardiodiabetologicznych

*Potrzeba wprowadzenia do praktyki planowej opieki diabetologicznej i kardiologicznej dla osób chorych na cukrzycę wspólnych planów postępowania prewencyjnego, leczniczego, rehabilitacyjnego i społeczno-ekonomicznego wynika z ich szczególnej charakterystyki epidemiologiczno-społecznej, medycznej oraz organizacyjnej.*

Uzasadnienia przedstawiono w dalszej części w formie tabel i rycin.

**Epidemia cukrzycy jest równoznaczna z epidemią zagrożeń kardiodiabetologicznych.**

#### Świat

Występowanie cukrzycy i stanu przedcukrzycowego (upośledzenie tolerancji glukozy) oraz prognozę zmian na świecie przedstawiono w tab. I.1.

#### Europa

Chorobowość z powodu cukrzycy w krajach Unii Europejskiej – stan na 2000 r. i prognozy na 2025 r. – jest znaczna i zróżnicowana, co przedstawiono na ryc. I.1. Wielkość wskaźnika chorobowości z powodu cukrzycy dodatkowo koreluje z wielkością wskaźników chorobowości z powodu miażdżycy oraz jej

**Tab. I.1.** Ogólny rozmiar epidemii cukrzycy i stanu przedcukrzycowego – stan w 2003 r. i prognoza na 2025 r. (*Diabetes Atlas*, IDF, Bruksela, 2008).

Osoby z cukrzycą i upośledzeniem tolerancji glukozy	2003 r.	2025 r.
populacja całego świata [mld]	6,3	8,5
liczba osób w wieku 20–79 lat całego świata [mld]	3,8	5,3
liczba osób chorych na cukrzycę w grupie wiekowej 20–79 lat [mln]	194	333
chorobowość z powodu cukrzycy w populacji świata [%]	5,1	6,3
liczba osób z upośledzoną tolerancją glukozy w populacji 20–79 lat [mln]	314	472
chorobowość z powodu upośledzenia tolerancji glukozy [%]	8,2	9,0
liczba osób z podwyższoną glikemią na czczo w wieku 20–79 lat [mln]	218	292

**Tab. I.2.** Rozmiar epidemii cukrzycy w Polsce – stan na 2001 r. (Szybiński Z i wsp. Raport KBN, 2001).

#### W Polsce:

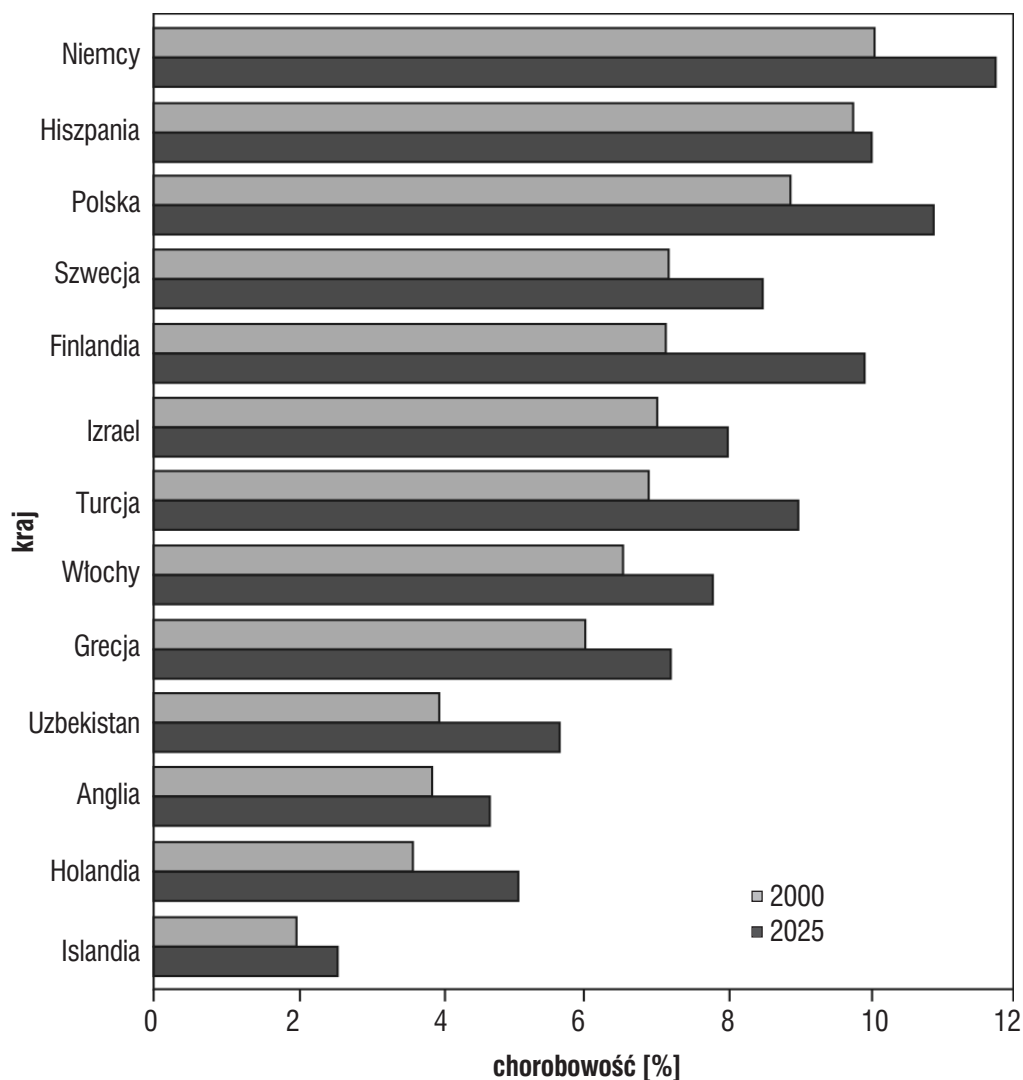
- jest ok. 2 mln chorych na cukrzycę
- **50% wszystkich przypadków = 1 mln** to cukrzyca utajona, nierozpoznana i nieleczona
- **ok. 4 mln osób ze stanem przedcukrzycowym** (hiperglikemia na czczo, upośledzenie tolerancji glukozy, oba zaburzenia łącznie)

sercowych i innych powikłań. Dotyczy to większości badanych krajów Europy.

#### Polska

Ocenę epidemiologiczną przedstawiono w tab. I.2.





**Ryc. I.1.** Rozmiar epidemii cukrzycy w wybranych krajach – stan na 2000 r. i prognoza na 2025 r. (WHO, *Regional Office for Europe*).

## 2. Cukrzyca jest równoważnikiem miażdżycy

*Pierwotna fala epidemicznego występowania cukrzycy, narastanie jej wskaźników epidemiometrycznych na wszystkich kontynentach, we wszystkich rasach i grupach wiekowych powoduje drugą falę patologii i praktycznych problemów w postaci epidemii chorób sercowo-naczyniowych.*

W dalszej części zobrazowano ten problem, wskazując na jego znaczenie dla formułowania rekomendacji kardiodiabetologicznych.

Wpływ cukrzycy na zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe określili najwcześniej Kannel i wsp. w *Framingham Heart Study*. Wyniki tych badań potwierdzono później w całej rozciągłości. Posłużyły one także do wprowadzenia pojęcia globalnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i metodologii jego obliczania. Wyniki tego badania podano w tab. I.3.

Częstość występowania poszczególnych zespołów angiopatii cukrzycowej w grupie 1100 chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w Wojewódzkiej Przychodni Diabetologicznej w Warszawie przedstawiono w tab. I.4.

**Tab. I.3.** Względne ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w subpopulacji osób z cukrzycą w stosunku do populacji bez cukrzycy (Kannel WB i wsp. Am Heart J 1990; 120: 672-4, Framingham Heart Study).

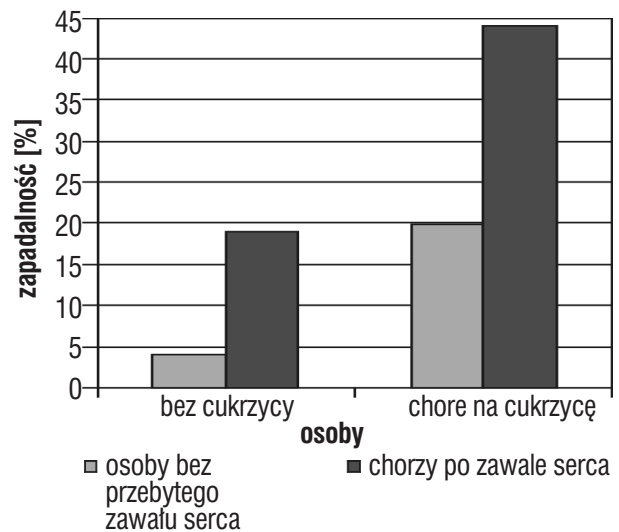
Rodzaj choroby	Wielkość ryzyka choroby po przystosowaniu względem wieku	
	mężczyźni	kobiety
<b>choroby sercowo-naczyniowe</b>		
wszystkie choroby sercowo-naczyniowe	2,31*	2,47*
udar mózgu	1,51 <sup>x</sup>	1,82 <sup>x</sup>
chromanie przestankowe	5,27*	2,60 <sup>+</sup>
niewydolność serca	2,25 <sup>+</sup>	4,92*
<b>choroba niedokrwienna serca (ChNS)</b>		
zawał serca	1,73 <sup>+</sup>	2,50 <sup>++</sup>
dusznicza bolesna	2,16 <sup>++</sup>	4,37*
nagły zgon	2,51*	
śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych	2,38 <sup>+</sup>	3,10 <sup>+</sup>

\* $p < 0,001$ , <sup>+</sup> $p < 0,05$ , <sup>++</sup> $p < 0,01$ , <sup>x</sup> $p < 0,1$

**Tab. I.4.** Chorobowość z powodu zespołów angiopatii cukrzycowej w grupie 1110 chorych na cukrzycę typu 2 (badania własne).

Typ angiopatii	Odsetek [%]
retinopatia ogółem	31,4
nefropatia	4,1
ChNS	35,6
choroba naczyniowa mózgu	19,2
choroba naczyniowa kończyn dolnych	11,2

Wykazano, że ryzyko powstania zawału serca u chorych na cukrzycę równa się wielkości ryzyka ponownego zawału u osób z przebyłym zawałem serca



Według Haffner SM i wsp. NEJM 1998; 339: 229-34

**Ryc. I.2.** Zapadalność na zawał serca u chorych na cukrzycę i osób bez cukrzycy w ciągu 7 lat; cukrzyca jest równoważnikiem choroby niedokrwiennej serca.

bez cukrzycy. Z tego względu określa się cukrzycę mianem „równoważnika choroby niedokrwiennej serca – ChNS”, co przedstawiono na ryc. I.2.

Znaczenie cukrzycy w powstawaniu nadumieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych przedstawiono w tab. I.5.

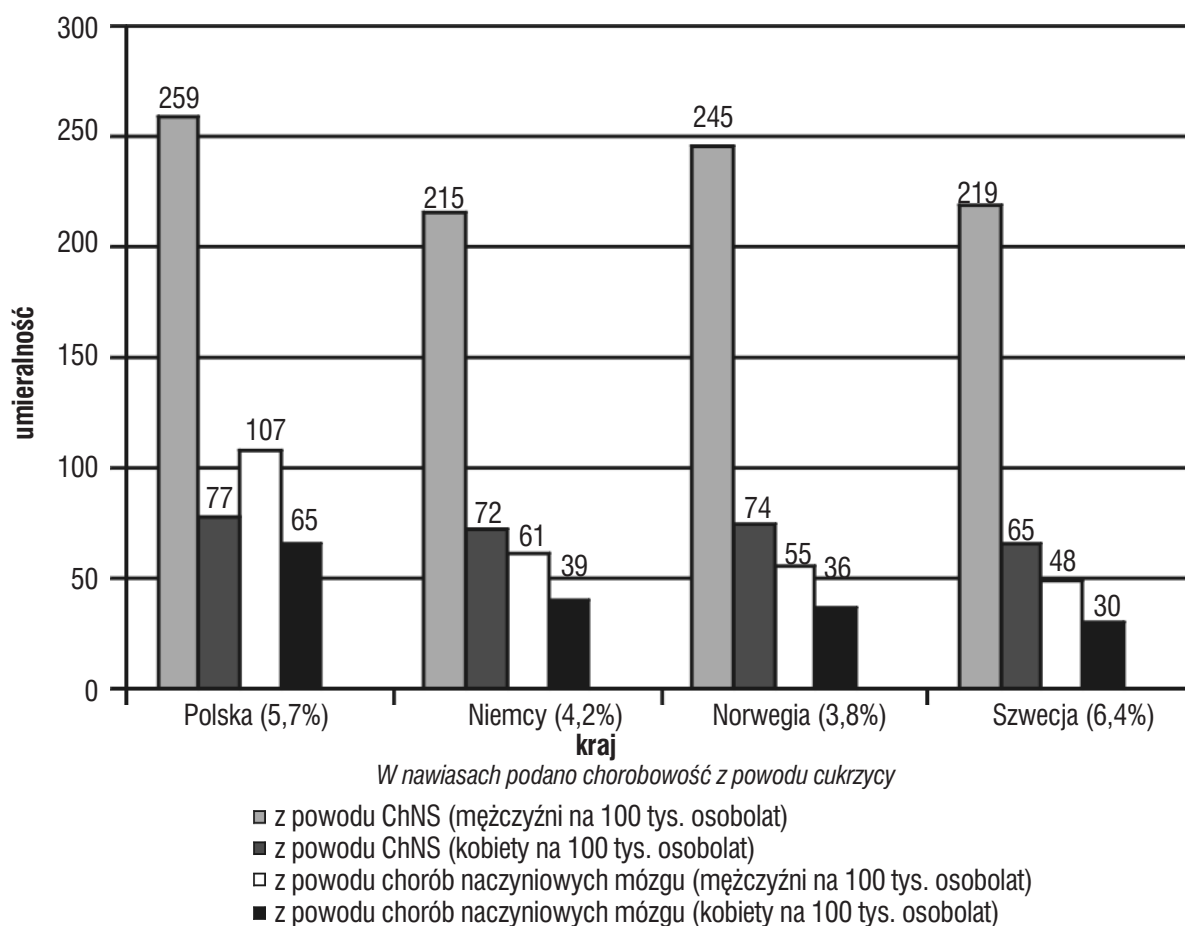
Podłożem zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w subpopulacji chorych na cukrzycę jest hiperglikemia oraz inne skojarzone z nią czynniki ryzyka, czyli wiele zaburzeń patofizjologicznych, które uszkadzają układ sercowo-naczyniowy. Zwiększają one śmiertelność wśród osób z cukrzycą z powodu zespołów naczyniowych. W odniesieniu do tętnic jest to wykazująca wiele odrębności patogenetycznych i klinicznych miażdżyca.

*Cukrzyca zwiększa (po eliminacji wpływu wieku) ryzyko wystąpienia większości chorób sercowo-naczyniowych ponad 2–5-krotnie zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. Stanowi w ten sposób przyczynę istotnego zwiększenia umieralności z powodu tych chorób, co przedstawiono na ryc. I.3.*

**Tab. I.5.** Cukrzyca zwiększa śmiertelność z powodu chorób naczyniowych serca i mózgu, choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyniowej mózgu oraz wszystkich innych przyczyn<sup>+</sup> (Lancet 1997; 350: 1680).

Badania	Wszystkie przyczyny		Choroby sercowo-naczyniowe		ChNS		Choroba naczyniowa mózgu	
	wskaźnik umieralności*	OR	wskaźnik umieralności*	OR	wskaźnik umieralności*	OR	wskaźnik umieralności*	OR
<i>Whitehall</i>								
grupa kontrolna	10,8	1,0	5,8	1,0	4,4	1,0	0,6	□
grupa z cukrzycą	26,9	2,5	14,9	2,6	13,9	3,2	0,0	0,0
<i>Paris Prospective</i>								
grupa kontrolna	12,5	1,0	3,8	1,0	2,4	1,0	0,7	1,0
grupa z cukrzycą	26,9	2,2	8,4	2,2	5,2	2,1	1,6	2,4
<i>Helsinki Policemen</i>								
grupa kontrolna	15,5	1,0	8,4	1,0	5,0	1,0	1,4	1,0
grupa z cukrzycą	32,0	2,1	23,0	2,8	17,6	3,5	2,1	1,5

<sup>+</sup>U mężczyzn między 45. a 55. rokiem życia, \* na 1000 osób rocznie, OR – odds ratio – iloraz szans

**Ryc. I.3.** Zestawienie poziomu umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych z poziomem chorobowości z powodu cukrzycy w wybranych krajach (wg *Cukrzycowe choroby serca*. Tatoń J i wsp. (red.), Via Medica, Gdańsk 2005), (ChNS – choroba niedokrwienne serca).

### 3. Możliwości przeciwdziałania

Zmniejszanie ryzyka powstawania chorób sercowo-naczyniowych lub wczesnego zgonu z ich powodu w subpopulacji chorych na cukrzycę są jednym z najbardziej palących problemów współczesnej medycyny. W tym zakresie prowadzi się bardzo wiele badań podstawowych i klinicznych.

**Udowodniono, że istotna redukcja wielkości zagrożeń dla osób z cukrzycą w tym zakresie jest możliwa na drodze:**

- 1) prewencji pierwotnej cukrzycy typu 2 – zmniejszenia zapadalności i chorobowości z powodu objawowej cukrzycy, zwłaszcza typu 2,
- 2) prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych przez wczesne rozpoznawanie, eliminację lub ograniczanie czynników ryzyka miażdżycy u osób leczonych na cukrzycę,
- 3) ustalenia odrębnych planów wczesnej diagnostyki i planów intensywnego leczenia zachowawczego oraz chirurgicznego zespołów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę,
- 4) wdrożenia intensywnego leczenia kardiodiabetologicznego u osób po incydentach sercowo-naczyniowych oraz interwencjach kardiochirurgicznych,
- 5) ograniczania wpływu chorób lub zaburzeń dodatkowych – poza cukrzycą – na ryzyko sercowo-naczyniowe,
- 6) organizacji wczesnego zintegrowanego postępowania kardiodiabetologicznego w realnej praktyce – planowe konsultacje, porady kardiodiabetologiczne Narodowego Funduszu Zdrowia,
- 7) wprowadzenia planowej kontroli jakości opieki kardiodiabetologicznej, opracowań społecznych i ekonomicznych problemu do celów polityki zdrowotnej – Ministerstwa Zdrowia i innych instytucji,
- 8) bardziej ścisłej i skutecznej współpracy ze środowiskiem opiniotwórczych dziennikarzy mającej na celu informowanie społeczeństwa o prawdziwym rozmiarze epidemii cukrzycy i związanych z nią chorób naczyniowych oraz propagowanie zasad jej prewencji.

## II. UJĘCIE CAŁOŚCIOWE

### ***Integracja kardiometaboliczna jako przesłanka opracowania rekomendacji o wieloskładnikowym, patofizjologicznym charakterze***

#### **1. Problemy naukowe i praktyczne jako przesłanki tworzenia rekomendacji**

Cukrzyca i choroby układu sercowo-naczyniowego zachowują się jak układ naczyń połączonych. Związki te dotyczą predyspozycji genetycznych, zaburzeń patofizjologicznych, wpływów środowiskowych, problemów klinicznych oraz społeczno-ekonomicznych i organizacyjnych. Problemy medyczne, które powstają na tle takich powiązań, mogą być rozwiązywane tylko z uwzględnieniem współdziałania kardiometabolicznego.

Długoterminowa opieka medyczna dla chorych na cukrzycę może być tylko wtedy sprawna i skuteczna, gdy jest kompleksowa, intensywna oraz zintegrowana.

Diabetolog jest odpowiedzialny za organizację całości opieki medycznej dla cukrzyka. Może on jednak osiągnąć pożądaną jakość medyczną i społeczno-ekonomiczną tylko wtedy, gdy jego działanie w sposób planowy i oparty na dowodach jest połączone z działaniami innych – witalnie zaangażowanych w realizację prewencji i leczenia chorych na cukrzycę – specjalności, takich jak kardiologia, nefrologia, okulistyka, chirurgia naczyniowa i in.

Wszystkie patologiczne wydarzenia u chorych na cukrzycę ze względu na ogólną naturę tej choroby przebiegają inaczej niż w populacji osób niechorujących na cukrzycę. Każda specjalność

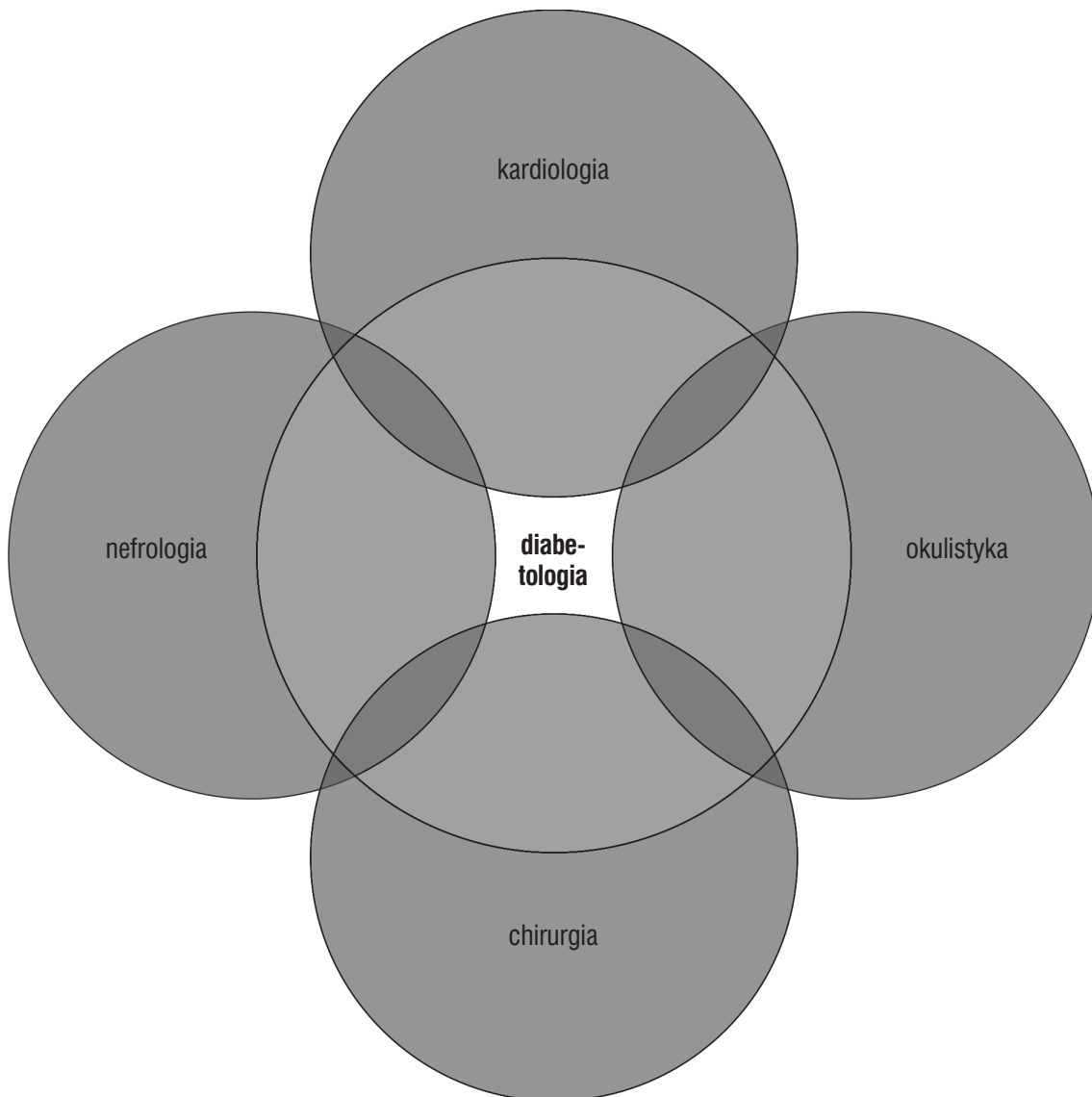
medyczna może w odniesieniu do osób leczonych na tę chorobę działać w sposób przystosowany do tych odrębności, a więc w sposób zmodyfikowany. Całością tych modyfikacji tworzy medycynę diabetologiczną. Jej dyrygentem okazuje się być diabetolog, który jest skuteczny, jeśli uzyska planową współpracę specjalistów w formie zintegrowanej połączonej opieki diabetologicznej. Ideę tę przedstawiono na ryc. II.1.

Przedstawione powyżej uwarunkowania stwarzają odpowiednio potrzebę ustanawiania, obok ogólnych, także bardziej szczegółowych – służących między specjalistycznej integracji – rekomendacji kardiometabolicznych. Mogą one zwiększać jakość opieki medycznej i społeczno-ekonomicznej w dziedzinach, które można sprawnie rozwiązywać na podstawie między specjalistycznej *opieki łączonej*.

Polskie Towarzystwo Kardiometaboliczne podjęło działania w tym zakresie zarówno na podstawie własnego doświadczenia i przemyślenia, jak i przykładów międzynarodowych, takich jak zestaw rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Badania Cukrzycy (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology – ESC*).

Owoce tych działań są przedstawione w tym opracowaniu rekomendacje kardiometaboliczne 2008.

Sformułowano je w odpowiednich rozdziałach.



**Ryc. II.1.** Integracja opieki medycznej dla chorych na cukrzycę wynika z charakteru zaburzeń i zespołów patologicznych powodowanych przez tę chorobę. Powodują one powstawanie obszarów wspólnych działań diabetologa i innych specjalistów – np. obszaru kardiodiabetologicznego – oraz prowadzą do powstania medycyny diabetologicznej tworzonej wokół specjalności, jaką jest diabetologia.

Mają one na celu przedstawienie kardiodiabetologicznych zasad prewencji i leczenia do stosowania w realnej praktyce wszystkich lekarzy. Oparte zostały na dowodach naukowych lub opiniach międzynarodowych grup ekspertów. Mają ułatwić wybór właściwych metod postępowania w odniesieniu do konkretnych pacjentów.

## 2. Ocena jakości dowodów i zaleceń

Do opracowania wprowadzono merytoryczną klasyfikację rekomendacji według metodologii *Evidence Based Medicine* oraz zasad metaanalitycznych. Przedstawiono ją w tab. II.1.

Należy przypomnieć, że określenie *evidence* odpowiada w języku polskim pojęciu *świadczenia* lub *ustalenia*, a nie *dowodu*. Z tego względu *Evidence Based Medicine* to raczej medycyna oparta na *świadczeniach badawczych*, a nie *dowodach*.

**Tab. II.1.** Klasyfikacja wartości dowodów i rekomendacji.

<b>Poziomy wartości dowodów/rekomendacji</b>	
wartość dowodów A	dowody uzyskane z wielośrodkowych badań z randomizacją lub metaanaliz
wartość dowodów B	dowody uzyskane z jednośrodkowych badań z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
wartość dowodów C	zgodność (konsensus) opinii ekspertów i/lub małych obserwacji retrospektywnych albo rejestrów
<b>Klasy rekomendacji</b>	
klasa I	udowodnienie i/lub uogólniony pogląd, że procedura lub leczenie jest kompletne, użyteczne i skuteczne
klasa II	sprzeczność dowodów lub rozbieżności poglądów odnośnie do skuteczności i użytku z procedury lub metody leczenia
klasa IIa	istnieje przewaga dowodów lub opinii na korzyść skuteczności i użytku z procedury lub leczenia
klasa IIb	pożytek i skuteczność nie może być ustalona na podstawie przewagi dowodów lub opinii
klasa III	dowody lub opinie wskazują na nieskuteczność procedury lub leczenia lub jej szkodliwość

(wg II.2.)

### III. PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH U OSÓB ZE STANEM PRZEDCUKRZYCOWYM I CUKRZYCĄ

#### *Rekomendacje w zakresie intensyfikacji metod prewencji dotyczących głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę*

#### III.A. *Prewencja pierwotna odnosząca się do stanu przedcukrzycowego jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych*

##### 1. Ocena skuteczności pierwotnej prewencji cukrzycy typu 2 w populacji osób ze stanem przedcukrzycowym

Chociaż arsenał leków staje się coraz bogatszy, rozwijają się nowe techniki interwencyjne, nadal niezwykle ważnym i aktualnym pozostaje problem prewencji choroby wieńcowej. Jest to sprawa podstawowa u chorych na cukrzycę, o której pamiętać muszą zarówno pacjenci, jak i lekarze.

Bez modyfikacji czynników ryzyka i zmiany stylu życia trudno liczyć na sukcesy farmakoterapii lub leczenia interwencyjnego. Zmiana stylu życia może w istotny sposób ograniczyć konieczność interwencji medycznych. Jest ona celowa zarówno u chorych leczonych farmakologicznie, jak i pacjentów poddanych zabiegom inwazyjnym.

Pierwszym i zasadniczym zadaniem lekarza jest profilaktyka pierwotna i wtórna, której cele mogą być osiągnięte jedy-

nie dzięki odpowiednio prowadzonej edukacji pacjentów oraz osób z najbliższego otoczenia. Obejmuje ona całkowity zakaz palenia tytoniu, osiągnięcie prawidłowej masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej stosownie do wieku i stanu klinicznego. Zaleca się dietę śródziemnomorską opierającą się na oliwie, warzywach, owocach, mięsie ryb i drobiu. Alkohol spożywany w nadmiarze szkodzi.

*Nowe zalecenia European Society of Cardiology (ESC) podkreślają konieczność odpowiedniego leczenia chorób współistniejących.*

Prewencja pierwotnej choroby niedokrwiennej serca obejmuje w praktyce:

- stosowanie prozdrowotnego żywienia,
- zwiększenie aktywności fizycznej,
- zaprzestanie palenia papierosów, stosowania innych używek o działaniu aterogennym,
- intensyfikację leczenia cukrzycy – uzyskanie stanu prawie normoglikemii,
- redukcję stężenia cholesterolu i jego frakcji oraz trójglicerydów – stan prawie normolipemii,
- właściwą regulację ciśnienia tętniczego – stan prawie normotensji,
- terapeutyczne ograniczenie patogennych wpływów prozakrzepowych, prozapalnych, prooksydacyjnych i zaburzeń czynności śródbłonna.

Według zaleceń *European Society of Cardiology (ESC)* oraz *European Association for the Study of Diabetes (EASD 2007)* należy przede wszystkim uzyskać wyrównanie ciśnienia, glikemii, bez-



pieczne wartości lipidów oraz prawidłową masę ciała (tab. III.1.).

W tab. III.2. zestawiono badania, których wyniki wskazują na skuteczność i opłacalność pierwotnej prewencji cukrzycy typu 2.

W zakresie prewencji pierwotnej cukrzycy przedstawione w dalszej części w formie rekomendacji stwierdzenia można uznać za udowodnione.

Tab. III.1. Zalecenia ESC i EASD (2007) (II-3).

<b>Wyrównanie ciśnienia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;130/80 mm Hg</li> <li>• &lt;125/75 mm Hg przy niewydolności nerek</li> </ul>
<b>Wyrównanie glikemii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• na czczo &lt;6,0 mmol/l (108 mg/dl)</li> <li>• po posiłku &lt;7,5 mmol/l (135 mg/dl)</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</li> </ul>
<b>Uzyskanie bezpiecznych wartości lipidów</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cholesterol całkowity &lt;4,5 mmol/l (175 mg/dl)</li> <li>• LDL ≤1,8 mmol/l (70 mg/dl)</li> <li>• HDL &gt;1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, &gt;1,2 mmol/l (46 mg/dl) u kobiet</li> <li>• TG &lt;1,7 mmol/l (150 mg/dl)</li> </ul>
<b>Uzyskanie prawidłowej masy ciała</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI &lt;25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• obwód bioder &lt;94 cm u mężczyzn, &lt;80 cm u kobiet</li> </ul>

HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana, TG – trójglicerydy, LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein), HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein), BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

Tab. III.2. Przebieg konwersji upośledzenia tolerancji glukozy w cukrzycę typu 2 w długotrwałych, kontrolowanych badaniach prewencyjnych. Hamowanie konwersji upośledzonej tolerancji glukozy do cukrzycy typu 2.

Badanie	Konwersja do cukrzycy typu 2 [%] i względna redukcja ryzyka vs grupa kontrolna						
	lata interwencji	kontrola# [%]	dieta [%]	wysiłek [%]	dieta + wysiłek [%]	metformina [%]	akarboza [%]
Da Qing IGT and Diabetes Study	6	67,7	43,8* (-31)	41,1* (-46)	46* (-42)		
Finnish Diabetes Prevention Study	3,2	23			11* (-58)		
US Diabetes Prevention Program	2,8	28,9			14,4* (-58)	21,7* (-31)	
Stop-NIDDM	3,3	42					32* (-25 do -36)

#Częstość przejścia upośledzonej tolerancji glukozy w cukrzycę typu 2 w odsetkach; w dalszych rubrykach podano wpływ diety, wysiłku fizycznego oraz leków na ryzyko powstania cukrzycy typu 2

\* Odsetek osób, które zachorowały na cukrzycę, w nawiasie różnice względem grupy kontrolnej w odsetkach

## Rekomendacje

1. Pierwotna prewencja cukrzycy typu 2 w grupach ze stanem przedcukrzycowym (a co za tym idzie przed powstaniem miażdżycy i jej powikłań) za pomocą monitorowanych zmian w stylu życia i/lub farmakoterapii zmniejszającej insulinooporność jest skuteczna – przykłady badań UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS), Kumamoto, Da Quing, Stop-NIDDM i in.
2. Prewencja zespołów miażdżycowych u chorych na cukrzycę wymaga rygorystycznego wyrównania metabolicznego oraz prewencyjnej farmakoterapii czynników ryzyka. Liczne badania wielośrodkowe wskazują na znaczne korzyści z takiego ujęcia.
3. Program prewencji cukrzycy typu 2, zespołu metabolicznego oraz miażdżycy są w istocie bardzo zbliżone – ich realizacja powinna być zintegrowana.
4. Prewencja kardiodiabetologiczna jest wielokrotnie mniej kosztowna niż leczenie zespołów miażdżycowych. Powinno to być wskazaniem pobudzającym odpowiednie działania nie tylko lekarzy, ale także polityków, organizatorów, ekonomistów opieki zdrowotnej.

## 2. Identyfikacja osób z zaburzeniami homeostazy glikemii – stanem przedcukrzycowym – oraz innymi skojarzonymi czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w celu zastosowania metod prewencji pierwotnej

- 3) wykonanie OGTT, które jest zawsze potrzebne w celu bardziej szczegółowego scharakteryzowania zaburzeń homeostazy glikemii; zaburzenia glukometaboliczne są szczególnie częste u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi – należy u nich wykonywać OGTT.

### Rekomendacja

*Postępowanie w tym zakresie obejmuje:*

- 1) prowadzenie populacyjnych testów przesiewu dotyczących wielkości ryzyka cukrzycy, dotyczy to ogólnej populacji; u osób z dużym ryzykiem wykonuje się test doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT);
- 2) ustalanie na podstawie badania klinicznego danych demograficznych oraz testów laboratoryjnych indywidualnego poziomu ryzyka powstania cukrzycy w przyszłości; działanie to szczególnie dotyczy wybranych grup o dużym ryzyku lub objawami chorób sercowo-naczyniowych i kobiet z przebytą cukrzycą ciążową;

*Do wstępnej identyfikacji osób ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń glikemii zalecić można test opracowany przez Fińskie Towarzystwo Diabetologiczne. Przedstawiono go poniżej.*

**Populacyjny test przesiewu do wczesnej oceny ryzyka stanu przedcukrzyczego lub cukrzycy**

Ankietowa ocena ryzyka cukrzycy *Fin-drinsic* wg J. Tuomilehto, *Finnish Diabetes Association*, 2005.

Zakreśl właściwe pole wyboru i dodaj twoje punkty – jak podano poniżej.

Ankietę wypełnia osoba badana.

1. Wiek:
- |       |           |
|-------|-----------|
| 0 pkt | <45 lat   |
| 2 pkt | 45–54 lat |
| 3 pkt | 55–64 lat |
| 4 pkt | >64 lat   |

2. Wskaźnik masy ciała – BMI (patrz dalej):

0 pkt	<25 kg/m <sup>2</sup>
1 pkt	25–30 kg/m <sup>2</sup>
3 pkt	>30 kg/m <sup>2</sup>

3. Obwód brzucha (talii) mierzony poniżej żeber:

Mężczyźni		Kobiety	
0 pkt	<94 cm	0 pkt	<80 cm
3 pkt	94–102 cm	3 pkt	80–88 cm
4 pkt	>102 cm	4 pkt	>88 cm

4. Czy jesteś codziennie co najmniej przez 30 min aktywny fizycznie w czasie pracy lub też podczas czasu wolnego (włączając aktywność w normalne zajęcia codziennego trybu życia):

0 pkt	tak
2 pkt	nie

5. Jak często spożywasz warzywa, owoce lub jagody?

0 pkt	każdego dnia
1 pkt	rzadziej niż każdego dnia

6. Czy stosowałeś (stosowałaś) kiedykolwiek w regularny sposób leki obniżające ciśnienie tętnicze?

0 pkt	nie
2 pkt	tak

7. Czy kiedykolwiek stwierdzono u Ciebie zwiększone stężenie glukozy (cukru) we krwi – np. podczas planowych przeglądów stanu zdrowia, w czasie jakiegokolwiek choroby, podczas ciąży?

0 pkt	nie
5 pkt	tak

8. Czy u któregoś z członków twojej bliskiej rodziny (rodzice, rodzeń-

stwo, dziadkowie, babcie, bracia lub siostry rodziców, kuzyni I°) lub też u innych jakichkolwiek członków rodziny rozpoznano cukrzycę (typu 1 lub 2)?

0 pkt	nie
3 pkt	tak u dziadków, babć, wujów, ciotek, kuzynów I° (dzieci wujów lub ciotek), ale nie u rodziców, braci, sióstr lub ich dzieci i nie u twoich dzieci
5 pkt	tak u twoich rodziców, braci, sióstr, dzieci albo u dzieci twoich braci lub sióstr

#### Obliczanie punktacji ryzyka cukrzycy

twoja liczba punktów

?

Ryzyko powstania u Ciebie cukrzycy typu 2 w ciągu 10 lat wynosi jak podano poniżej.

Liczba punktów	Ryzyko
<7 pkt	małe, rzędu 1 zachorowanie na 100 osób badanych
7–11 pkt	lekko zwiększone, rzędu 1 zachorowanie na 25 osób badanych
12–14 pkt	umiarkowanie zwiększone, rzędu 1 zachorowanie na 6 osób badanych
15–20 pkt	zwiększone, rzędu 1 zachorowanie na 3 osoby badane
>20 pkt	bardzo zwiększone, rzędu 1 zachorowanie na 2 osoby badane

### Zalecenia dla osób badanych ze zwiększonym ryzykiem

#### Co możesz uczynić w celu zmniejszenia twojego ryzyka zachorowania na cukrzycę?

- Nic nie możesz zmienić w odniesieniu do twojego wieku lub ryzyka związanego z obecnością cukrzycy u członków twojej rodziny, czyli w zakresie twojej genetycznej skłonności do rozwoju cukrzycy.
- Możesz jednak wiele uczynić w odniesieniu do twojego ryzyka zachorowania na cukrzycę, które powoduje nadwaga, otyłość brzuszna (obwód brzucha), siedzący tryb życia, złe zwyczaje i sposób odżywiania się, palenie tytoniu.
- Wybór *antycukrzycowego* stylu życia może całkowicie zapobiec powstaniu u ciebie cukrzycy lub co najmniej ją opóźnić.
- Jeśli w twojej rodzinie obecna jest cukrzyca, powinieneś szczególnie sta-

rać się nie dopuścić do zwiększenia masy ciała w ciągu kolejnych lat twojego życia.

- Powiększenie się obwodu brzucha znacznie sprzyja wzrostowi masy ciała ryzyka zachorowania na cukrzycę.
- Systematycznie podejmowana, codzienna aktywność fizyczna istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2.
- Musisz zwracać uwagę na sposób, w jaki się odżywasz, na twoją dietę – powinieneś spożywać dużo błonnika, czyli tzw. *włókna pokarmowego*, tzn. codziennie spożywać pieczywo z razowej mąki i warzywa. Usuń z diety *twarde* tłuszcze pochodzenia zwierzęcego – mięso wieprzowe, słoninę, smalec, masło i tłusty nabiał. Spożywaj *miękkie* tłuszcze – oliwę i oleje roślinne.

#### Wczesne wykrywanie cukrzycy bezobjawowej, wcześniej nierozpoznanej:

- jeśli suma twoich punktów w teście ryzyka cukrzycy wynosi 12–14, powinieneś w sposób profesjonalny zostać zbadany i uzyskać szczegółowe zalecenia dotyczące diety i podejmowania aktywności fizycznej oraz zapobiegania i usunięcia otyłości; w tym celu powinieneś zgłosić się

do lekarza i uzyskać takie zalecenia oraz skierowanie na odpowiednie testy diagnostyczne;

- jeżeli suma twoich punktów w teście ryzyka cukrzycy wynosi 15 lub więcej, konieczne jest badanie stężenia glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i za pomocą OGTT (wg Światowej Organizacji Zdrowia – *World Health Organization* – WHO) w celu określenia, czy masz cukrzycę bez objawów (utajoną).

### 3. Identyfikacja osób z cukrzycą bezobjawową i nierozpoznaną – rekomendacje dotyczące wczesnego wykrywania i diagnostyki do celów prewencji chorób sercowo-naczyniowych za pomocą testu doustnego obciążenia glukozą wg Światowej Organizacji Zdrowia

Rekomendacje w tym zakresie obejmują wiele działań.

#### Rekomendacje

Konieczne jest:

- 1) szczegółowe badanie kliniczne osoby ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy z powodu jej objawów;
- 2) planowe badanie osób w wieku >45 lat co najmniej raz na 3 lata za pomocą OGTT wg WHO;
- 3) wykonywanie OGTT niezależnie od ogólnego planu (pkt 2.) u osób o znaczącym zwiększeniu ryzyka cukrzycy [wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) 2008]:
  - z nadwagą (BMI  $\geq 25$ ),
  - z cukrzycą występującą w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo),
  - mało aktywnych fizycznie,
  - z grupy środowiskowej lub etnicznej częściej narażonej na cukrzycę,
  - u których w poprzednim badaniu stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo lub nietolerancję glukozy,
  - z przebytą cukrzycą ciężarnych,
  - u kobiet, które urodziły dziecko o masie ciała >4 kg,
  - z nadciśnieniem tętniczym ( $\geq 140/90$  mm Hg),
  - z dyslipidemią [stężenie frakcji HDL cholesterolu <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) u mężczyzn oraz

< 50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet i/lub trójglicerydów >250 mg/dl (2,85 mmol/l)],

- z zespołem jajników wielotorbielowych,
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie testu doustnego obciążenia 75 g glukozy według WHO dokonuje się klasyfikacji hiperglikemii. Kryteria podziału podaje tab. III.3.

Podstawą ustalania kategorii klinicznych hiperglikemii jest oznaczanie glukozy w osoczu krwi żyłnej. Wynika to przede wszystkim ze względów organizacyjno-ekonomicznych (dostępność i niski koszt). Należy jednak coraz bardziej uwzględniać w diagnostyce i klasyfikacji hiperglikemii oznaczenia wskaźników autoimmunologicznego procesu destrukcji komórek  $\beta$ , określenie ich stanu czynnościowego, ustalenie wskaźników insulinooporności, reaktywności farmakodynamicznej oraz badania genotypu i genomu (wg World Health Organization, International Diabetes Federation, European Association for the Study of Diabetes i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, 1999–2008).

Stwierdzono, że przy prawidłowej glikemii na czczo, z jednoczesnym upośledzeniem tolerancji glukozy (glikemia w 2 godz. po doustnym podaniu 75 g glukozy  $\geq 7,8$  mmol/l, czyli  $\geq 140$  mg/dl, ale <11,1 mmol/l, czyli <200 mg/dl) następuje nagły wzrost zapadalności na zespoły angiopatii. Z tego powodu upośledzenie tolerancji glukozy wymaga aktywnego leczenia hipoglikemizującego. Zarówno nieprawidłowa glikemia na czczo, jak i upośledzenie tolerancji glukozy są bardzo istotnymi wskaźnikami ryzyka miażdżycy. Ich stwierdzenie wymaga zastosowania programu prewencji cukrzycy.

**Tab. III.3.** Rozpoznawanie i klasyfikacja diagnostyczna hiperglikemii (wg XI.A–13).

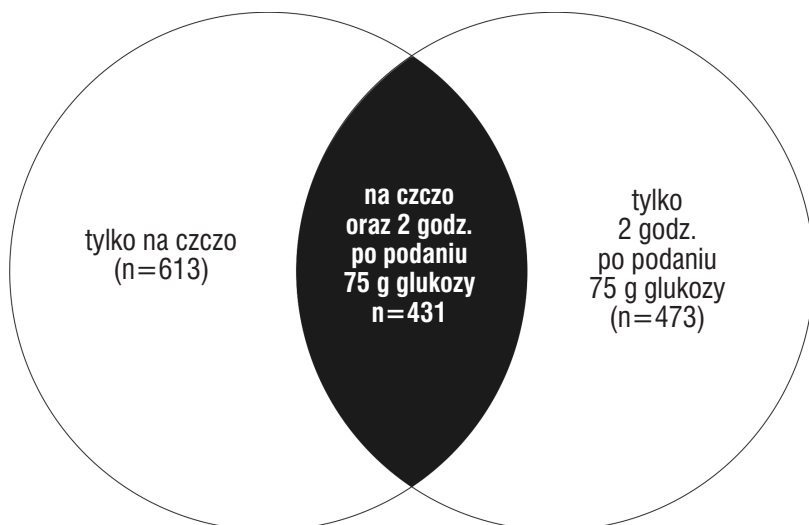
	Stężenie glukozy [mmol/l (mg/dl)]		
	osocze krwi żyłnej*	krew pełna	
		żylna	włośniczkowa
<b>1. Cukrzyca</b>			
– na czczo	≥7,0 (≥126)	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)
– 2 godz. po podaniu glukozy – 75 g, p.o., wg WHO	≥11,1 (≥200)	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)
<b>2. Stan przedcukrzycowy</b>			
<b>Upośledzenie tolerancji glukozy (IGT)</b>			
– na czczo (jeśli mierzona)	<7,0 (<126)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)
– 2 godz. po podaniu glukozy (75 g, p.o., wg WHO)	≥7,8 (≥140) i <11,1 (<200)	≥6,7 (≥120) i <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) i <11,1 (<200)
Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	≥5,6 (≥100) i <6,9 (<125)	≥5,0 (≥90) i <6,1 (<110)	≥5,0 (≥90) i <6,1 (<110)
<b>3. Stan prawidłowy</b>			
<b>Glikemia</b>			
– na czczo	<5,6 (<100)	<5,0 (<90)	<5,0 (<90)
– 2 godz. po podaniu glukozy (75 g, p.o., wg WHO)	<7,8 (<140)		
Glikemia przygodna < 200 (11,1) nie umożliwia wykluczenia zaburzeń przemiany węglowodanów.			

\* Wartości glikemii w osoczu krwi włośniczkowej wynoszą: dla cukrzycy – na czczo ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl), 2 godz. po posiłku ≥12,2 mmol/l (≥220 mg/dl), dla IGT – na czczo <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) i 2 godz. po posiłku ≥8,9 mmol/l (≥160 mg/dl) i <12,2 mmol/l (<220 mg/dl), dla IFG – na czczo ≥6,1 mmol/l (≥110 mg/dl) i <7,0 mmol/l (<126 mg/dl) i jeśli zmierzona 2 godz. po posiłku <8,9 mmol/l (<160 mg/dl)

**Cukrzycę rozpoznaje się tylko wtedy, gdy drugie badanie diagnostyczne potwierdziło wyniki badania pierwszego.**

**Należy zawsze wykonywać OGTT, a nie tylko oznaczenie glikemii na czczo**

**(inaczej niż proponują to rekomendacje American Diabetes Association – ADA), ponieważ testy te identyfikują odmienne grupy osób. Obrazuje to ryc. III.1.**



Za pomocą oznaczenia glikemii tylko na czczo rozpoznaje się część przypadków cukrzycy, w których glikemia 2 godz. po podaniu 75 g glukozy doustnie jest prawidłowa lub zwiększona. Za pomocą oznaczenia glikemii tylko 2 godz. po 75 g glukozy można rozpoznać część przypadków cukrzycy, w których glikemia na czczo jest prawidłowa lub zwiększona. Ponieważ dotyczy to innych osób, najlepiej więc stosować obydwa sposoby (testy).

**Ryc. III.1.** Oznaczenie glikemii na czczo (*fasting plasma glucose* – FPG) i glikemii w 2 godz. po podaniu 75 g glukozy *p.o.* identyfikują różnych osobników z cukrzycą bezobjawową.

#### 4. Mała przydatność oznaczeń hemoglobiny glikowanej do celów diagnostycznych

##### Rekomendacja

Hemoglobina glikowana ( $HbA_{1c}$ ) jest użytecznym wskaźnikiem skuteczności leczenia hipoglikemizującego. Reprezentuje ona średnie stężenie glukozy we krwi z 6–8 tyg. przed wykonaniem oznaczenia (okres życia krwinki czerwonej). Jednak jej stężenie w zakresie prawidłowych i granicznych wartości jest stosunkowo mało czułe do celów diagnostycznych. Prawidłowa lub graniczna wartość  $HbA_{1c}$  nie wyklucza nieprawidłowej tolerancji glukozy, zwiększonego stężenia glikemii na czczo lub też cukrzycy.

#### 5. Poszukiwanie cukrzycy u osób z objawami chorób sercowo-naczyniowych lub zespołem pozaglikemicznych czynników ryzyka miażdżycy

*Ze względu na dużą częstość cukrzycy u osób z ChNS i innymi objawami*

*miażdżycy tętnic wskazane jest także analizowanie częstości cukrzycy w populacji osób z ChNS.*

##### Rekomendacja

Konieczne jest:

- 1) uznawanie objawów miażdżycy za rewelatora cukrzycy;
- 2) badanie wszystkich osób z zespołami objawowymi miażdżycy na obecność stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy w celu podjęcia odpowiedniego leczenia; to samo stanowisko należy odnieść do osób z:
  - otyłością brzusznią,
  - nadciśnieniem tętniczym,
  - dyslipidemią,
  - trombofilią,
  - hiperurykemią,
  - obecnością innych czynników ryzyka miażdżycy.

*Wszystkie osoby z zespołami powodowanymi przez miażdżycę tętnic powinny wykonać test doustnego obciążenia 75 g glukozy wg WHO.*

## 6. Rekomendacje zbiorcze

W tabelach III.4–III.6. przedstawiono rekomendacje dotyczące definicji, klasyfikacji i przesiewu diagnostycznego za-

burzeń regulacji glikemii, metodyki i wniosków oraz identyfikacji osób z dużym ryzykiem cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego.

**Tab. III.4.** Definicje, klasyfikacja i przesiew diagnostyczny zaburzeń regulacji glikemii.

Problem	Klasa	Poziom dowodów
definicja i rozpoznanie klasy zaburzeń glikemii powinno zależeć od poziomu ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych	I	B
zaburzenia regulacji glikemii i cukrzycę bezobjawową najlepiej określa OGTT (WHO)	I	B
wczesny przesiew potencjalnych przypadków cukrzycy typu 2 można najbardziej skutecznie wykonać, stosując nieinwazyjną skalę ryzyka (punktacja) w zestawieniu z OGTT u osób z wysoką punktacją	I	A

(wg II.2.)

**Tab. III.5.** Metodyka i wnioski.

Problem	Klasa	Poziom dowodów
istnieje wiele metod oceny ryzyka chorób naczyniowych spowodowanych miażdżycą, które można zastosować w populacji osób chorych na cukrzycę i ogólnej	I	A
osoby z dużym ryzykiem cukrzycy typu 2 powinny być leczone przez zmianę stylu życia i/lub farmakologicznie w celu opóźnienia powstania cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych	I	A
ocena ryzyka cukrzycy typu 2 powinna stanowić składnik rutynowego badania lekarskiego	I	A

(wg II.2.)

**Tab. III.6.** Identyfikacja osób z dużym ryzykiem cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego.

Problem	Klasa	Poziom dowodów
zespół metaboliczny identyfikuje osoby ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do ogólnej populacji – może on jednak nie wytwarzać lepszej lub równej przewidywalności tych chorób w porównaniu z punktacją opartą na globalnej ocenie głównych czynników ryzyka (ciśnienie tętnicze, palenie, cholesterol itd.)	II	B
ocena ryzyka cukrzycy typu 2 powinna stanowić składnik rutynowego badania lekarskiego; szczególnie dotyczy to oceny stanu układu sercowo-naczyniowego	II	A
osoby z chorobami sercowo-naczyniowymi powinny mieć wykonany OGTT (WHO)	II	A

(wg II.2.)



### III.B. Prewencja wtórna – intensyfikacja leczenia cukrzycy jako działanie zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

#### 1. Rozszerzone cele leczenia cukrzycy jako dążenie do prewencji chorób sercowo-naczyniowych

Na skuteczność prewencyjną intensywnego leczenia cukrzycy (prewencja wtórna) wskazuje wiele badań.

Wybrane obserwacje i zalecenia przedstawiono poniżej.

#### **Prewencja wtórna** – **priorytet realizacyjny**

Skuteczna kontrola hiperglikemii mierzona zmniejszeniem odsetka HbA<sub>1c</sub> proporcjonalnie zmniejsza częstość późnych powikłań cukrzycy. Zależność tę przedstawiono w tab. III.7. Odsetki ilustrują wielkość zmniejszenia zapadalności na różne rodzaje powikłań pod wpływem lepszego leczenia cukrzycy, które odzwierciedla zmniejszenie HbA<sub>1c</sub>.

Osiągnięcie za pomocą intensywnego leczenia metabolicznego średniej glikemii zbliżonej do normy ( $90 \pm 20$  mg/dl) oraz stężenia HbA<sub>1c</sub> < 6% ok. 2-krotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Redukuje także rozwój powikłań mikroangiopatycznych – retinopatii, nefropatii oraz neuropatii cukrzycowej.

Zbyt intensywne, niekontrolowane oraz nieoparte na skutecznej samokontroli leczenie hipoglikemizujące może być jednak niebezpieczne – może bowiem zwiększać ryzyko zgonu z powodu hipoglikemii lub innych przyczyn. Wskazuje na to konieczność przerwania badania *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) w ramieniu dotyczącym chorych na cukrzycę, w którym zaobserwowano nadumieralność zależną od zbyt intensywnego leczenia hipoglikemizującego.

**Leczenie cukrzycy musi mieć charakter intensywny, ale bezpieczny, kompleksowy i indywidualny.**

Tab. III.7. Wpływ zmniejszenia HbA<sub>1c</sub> na redukcję ryzyka powikłań cukrzycy.

Powikłania	Redukcja ryzyka [%]		
	typ 1. DCTT <sup>1</sup> (HbA <sub>1c</sub> 9→7%)	typ 2. Kumamoto <sup>2</sup> (HbA <sub>1c</sub> 9→7%)	typ 2. UKPDS <sup>3</sup> (HbA <sub>1c</sub> 8→7%)
retinopatia	63	69	17–21
nefropatia	54	70	24–33
neuropatia	60	–	–
choroby sercowo-naczyniowe	41	52	16

<sup>1</sup>DCCT Research Group. NEJM 1993; 329: 977-86.

<sup>2</sup>Okhubo Y i wsp. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-17.

<sup>3</sup>UKPDS 33. Lancet 1998; 352: 837-53.

## Rekomendacja

U wszystkich chorych na cukrzycę należy dążyć do osiągania prewencyjnych celów leczenia metabolicznego. Nabiera ono wówczas znaczenia kardioprotekcyjnego. Oznacza to konieczność upowszechnienia intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego kierowanego na osiągnięcie HbA<sub>1c</sub>

<6–6,5% oraz eliminację wszystkich pozaglikemicznych czynników ryzyka za pomocą zarówno zmian w stylu życia, jak i farmakoterapii. Postępowanie powinno mieć charakter bezpieczny, kompleksowy i indywidualny. Nie może powodować hipoglikemii i zwiększenia masy ciała.

*Kryteria pożądanej jakości wyników leczenia podaje tab. III.8.*

**Tab. III.8.** Kryteria jakości wyników leczenia wywierającego efekt prewencyjny w stosunku do przewlekłych powikłań cukrzycy wg grupy ekspertów *European Diabetes Policy Group* (1998–1999).

Wykładnik biochemiczny	Miano	Ryzyko powikłań naczyniowych		
		małe ryzyko miażdżycy	duże ryzyko miażdżycy	ryzyko mikroangiopatii
glikemia na czczo	[mg/dl]	<110	≥110	>125
	[mmol/l]	<6,1	≥6,1	>7,0
glikemia po posiłku	[mg/dl]	<135	≥135	>160
	[mmol/l]	<7,5	≥7,5	>9,0
glikemia w samokontroli:	• przed posiłkiem	[mg/dl]	<100	≥100
		[mmol/l]	<5,5	≥5,5
	• po posiłku	[mg/dl]	<135	≥135
		[mmol/l]	<7,5	≥7,5
HbA <sub>1c</sub>	[%Hb]	≤6,5	>6,5	>7,5
cholesterol całkowity	[mg/dl]	<175	175–230	>230
	[mmol/l]	<4,5	4,5–6,0	>6,0
frakcja LDL cholesterolu	[mg/dl]	<100	100–155	>155
	[mmol/l]	<2,6	2,6–4,0	>4,0
frakcja HDL cholesterolu	[mg/dl]	>46	46–39	<39
	[mmol/l]	>1,2	1,2–1,0	<1,0

Opracowano wg *European Diabetes Policy Group* 1998–1999. Podręczny poradnik postępowania w cukrzycy typu 2. *Medycyna Praktyczna* 1999; 10 (Supl.)

### Komentarz do tab. III.8 i III.9.

Zależność między hiperglikemią a zmianami zwyrodnieniowymi układu naczyniowego w cukrzycy ma złożony charakter. Jak wynika z wielu badań (DCCT, UKPDS, ADVANCE) próg patogenicznego wpływu hiperglikemii na powstawanie ze-

społów mikroangiopatii jest nieco wyższy niż w przypadku swoistej dla cukrzycy miażdżycy i jej powikłań. Badania UKPDS, ADVANCE i inne wskazują, że działanie prewencyjne w odniesieniu do zespołów makroangiopatii – w tym ChNS – wymaga w istocie pełnej normalizacji glikemii. Wymaga osiągnięcia niższych gli-

kemii niż prewencja zespołów mikroangiopatii. Obecne metody leczenia cukrzycy często nie umożliwiają uzyskanie takich rygorystycznych celów wyrównania glikemii. Szablonowe dążenie do ich realizacji może być niebezpieczne. Wskazują na to badania ACCORD.

Z tego powodu konieczna jest indywidualizacja celów leczenia w zakresie glikemii oraz wczesne stosowanie eliminacji innych pozaglikemicznych czynników ryzyka miażdżycy w postaci prewencji i leczenia wieloskładnikowego miażdżycy. Jak wynika z badań STENO-2 tego rodzaju ujęcie umożliwia istotne zmniejszenie ryzyka powstawania zespołów makroangiopatii.

Według rekomendacji *American Diabetes Association* 2008 [Diabetes Care 2008; 31 (Suppl 1): 18] pożądanym celem leczenia u osób dorosłych z cukrzycą jest glikemia przed posiłkami w zakresie 70–130 mg/dl (3,9–7,2 mmol/l, osocze krwi tętniczkowej) oraz najwyższa glikemia po posiłku <180 mg/dl (10,0 mmol/l, osocze krwi tętniczkowej). Jednocześnie zaleca się indywidualizację docelowych wartości glikemii odpowiednio do warunków klinicznych

oraz dążeń pacjenta. Komentarz powyższy dotyczy także tab. III.9.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że ustalenie indywidualnych planów prewencji pierwotnej i wtórnej zespołów kardiodiabetologicznych jest realną koniecznością.

## Rozszerzone cele leczenia

*Pod względem patofizjologicznym listę połączonych celów intensywnego, prewencyjnie ukierunkowanego leczenia można by rozszerzyć. Ich osiągnięcie wymaga zazwyczaj dodatkowego postępowania poza leczeniem hipoglikemizującym.*

Wartości celów przedstawiono na podstawie zaleceń *American Diabetes Association* – ADA (2004), *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (2001), danych Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (*International Diabetes Federation* – IDF) – 2005. Zakres celów leczenia można także ująć inaczej – bardziej kompleksowo – opierając się na rozszerzonych kryteriach patofizjologicznych. Własną propozycję w tym zakresie przedstawiono w tab. III.9.

Tab. III.9. Przegląd klasycznych i nowych celów leczenia cukrzycy – ujęcie własne, patofizjologiczne (wg XI. A–13).

Rodzaj celu	Ryzyko angiopatii		
	małe mikroangiopatii i małe makroangiopatii (miażdżycy)	małe mikroangiopatii i duże makroangiopatii (miażdżycy)	duże mikroangiopatii i duże makroangiopatii (miażdżycy)
<b>1. Substraty metaboliczne</b>			
HbA <sub>1c</sub> (standard DCCT) odsetek hemoglobiny całkowitej	<6 (<6,5)	>6 (≥6,5)	>7,5
glikemia w osoczu krwi żyłnej na czczo:			
• przed posiłkiem [mg/dl]	<110	≥110	>125
• po posiłku – wartość szczytowa [mg/dl]	<135	≥135	>160
frakcja HDL cholesterolu [mg/dl]	>40 (mężczyźni) >50 (kobiety)	<39 (mężczyźni) <49 (kobiety)	<39 (mężczyźni) <49 (kobiety)
frakcja LDL cholesterolu [mg/dl]	<70	>100	>100
cholesterol całkowity [mg/dl]	<175	>175	>175

**Tab. III.9.** Przegląd klasycznych i nowych celów leczenia cukrzycy – ujęcie własne, patofizjologiczne – cd.

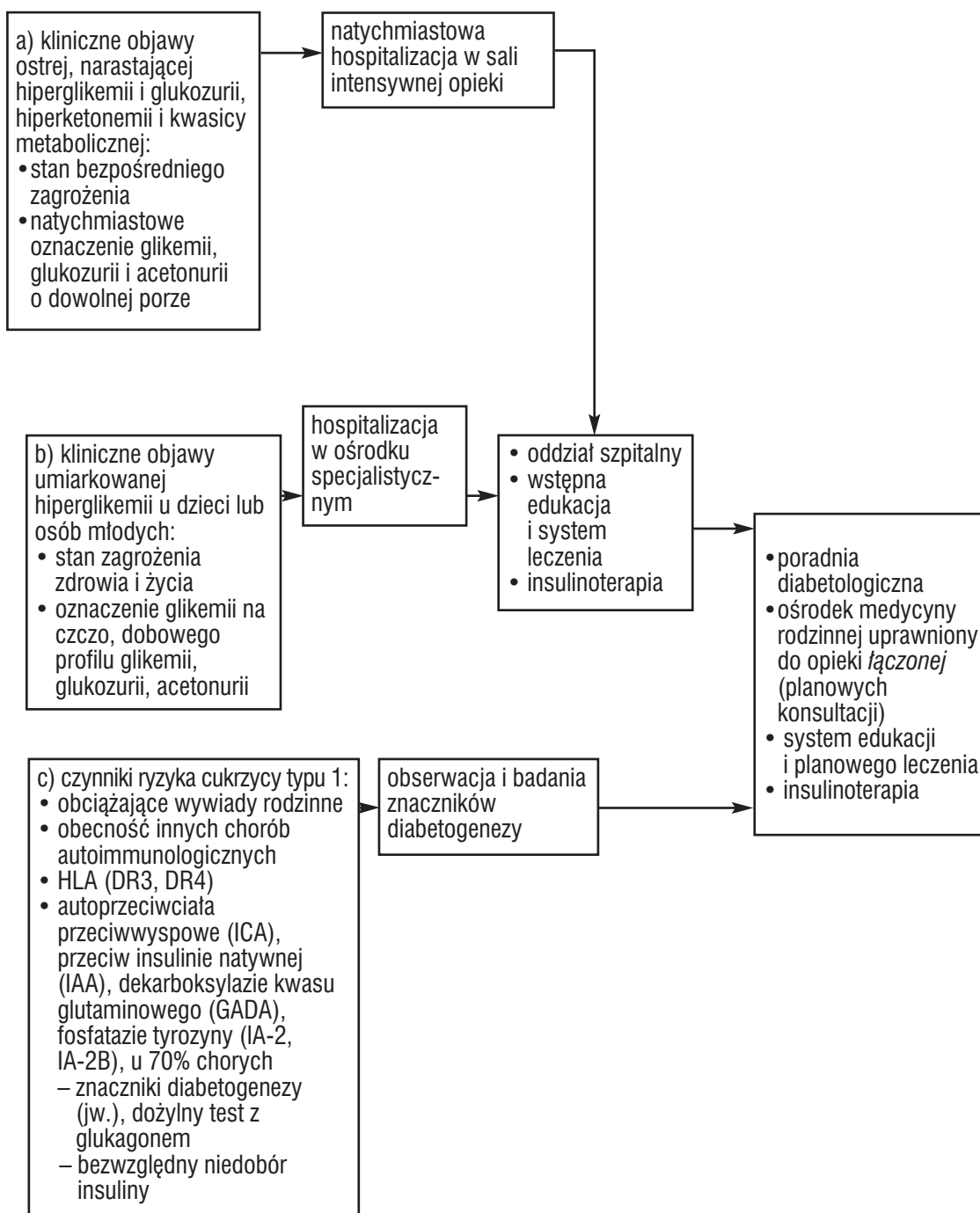
Rodzaj celu	Ryzyko angiopatii		
	małe mikroangiopatii i małe makroangiopatii (miażdżycy)	małe mikroangiopatii i duże makroangiopatii (miażdżycy)	duże mikroangiopatii i duże makroangiopatii (miażdżycy)
trójglicerydy [mg/dl]	<150	≥150	≥150
kwas moczowy [mg/dl]	<6	≥6	≥6
homocysteina w surowicy [μmol/l]	<15	≥15	≥30
<b>2. Objawy kliniczne</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<25	≥25	≥25
W – obwód brzucha [cm]	W: kobiety <80 W: mężczyźni <94	W: kobiety ≥80 W: mężczyźni ≥94	W: kobiety ≥80 W: mężczyźni ≥94
mikroalbuminuria >30 mg/dobę	–	+	+
stłuszczenie wątroby	–	+	+
torbielowatość jajników	–	+	+
androgenizacja u kobiet	–	+	+
<i>Acanthosis nigricans</i>	–	+	+
<b>3. Hormony</b>			
insulina w surowicy na czczo [μj./ml]	<12	≥12	≥12
adiponektyna w surowicy na czczo [μg/dl]	>7	<5	<4
<b>4. Markery zapalne</b>			
białko C-reaktywne (CRP) [mg/l]	<1	1–3	>3
IL-6 (interleukina 6), surowica na czczo [pg/ml]	<3	≥3	>5
IL-18, surowica na czczo [pg/ml]	<215	>215	>215
<b>5. Markery hemostatyczne</b>			
inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1 – antygen [ng/ml]	<45	≥45	≥45
fibrynogen [mg/dl]	<300	≥300	≥300
<b>6. Zaburzenia hemodynamiczne</b>			
ciśnienie tętnicze [mm Hg] (przy mikroalbuminurii)	<130/80 (<120/80)	≥130/80 (≥120/80)	≥130/80 (≥120/80)
<b>7. Styl życia</b>			
nałogi	eliminacja picia alkoholu, niepalenie tytoniu	picie alkoholu, palenie tytoniu	picie alkoholu, palenie tytoniu

Białko CRP – wysoko czuła metoda (Immulite)

## 2. Rekomendowane plany leczenia w cukrzycy typu 1 i 2

### Rekomendacja

Plany intensyfikacji leczenia cukrzycy do celów prewencji kardiodiabetologicznej opisano za pomocą ryc. III.2. (schematy 1, 2) – III.4.



Ryc. III.2. Leczenie cukrzycy typu 1 – schemat 1 – nowe rozpoznanie.

**Schemat 2.** Plan leczenia cukrzycy typu 1 – leczenie planowe, długotrwałe.**Cele****1) Cele lecznicze**

Leczenie ciągle cukrzycy typu 1 jest wynikiem codziennej świadomej działalności zapobiegawczo-leczniczej pacjenta i jego rodziny pod stałym i planowym nadzorem specjalistycznego zespołu leczącego i poradni diabetologicznej lub też (w szczególnych przypadkach i okolicznościach) pod stałym i aktywnym nadzorem ośrodka medycyny rodzinnej (podstawowej), który realizuje zasadę organizacyjną opieki łączonej, tj. planowych konsultacji z poradnią diabetologiczną. Ośrodek medycyny rodzinnej leczy chorych na cukrzycę typu 1 tylko na podstawie uprawnień wynikających ze sprawdzonych formalnie umiejętności (nadzór specjalistyczny i system opieki łączonej).

**2) Cele zapobiegawcze**

Uzyskiwanie pożądanego poziomu wyrównania cukrzycy, który pomyślnie rokuje i zapobiega głównym przewlekłym powikłaniom cukrzycy – retinopatii, nefropatii, ChNS, miażdżycy tętnic mózgowych, tętnic kończyn dolnych oraz zespołem neuropatii, ogranicza inwalidztwo, wydłuża oczekiwaną długość życia.

**3) Cele życiowe**

Uzyskiwanie dobrego wyrównania cukrzycy i organizacji leczenia oraz całości stylu i treści życia, które zapewniają jego dobrą jakość i społeczną emancypację osób z cukrzycą.

Kondycję fizyczną można dodatkowo wzmacniać przez stosowanie dynamicznych wysiłków fizycznych o intensywności do 30% całkowitej wydolności fizycznej w układzie umiarkowanego treningu.

U wszystkich należy spowodować zaprzestanie palenia tytoniu i picia alkoholu.

Kobiety planujące ciążę lub będące już w ciąży należy kierować do ośrodków diabetologiczno-położniczych.

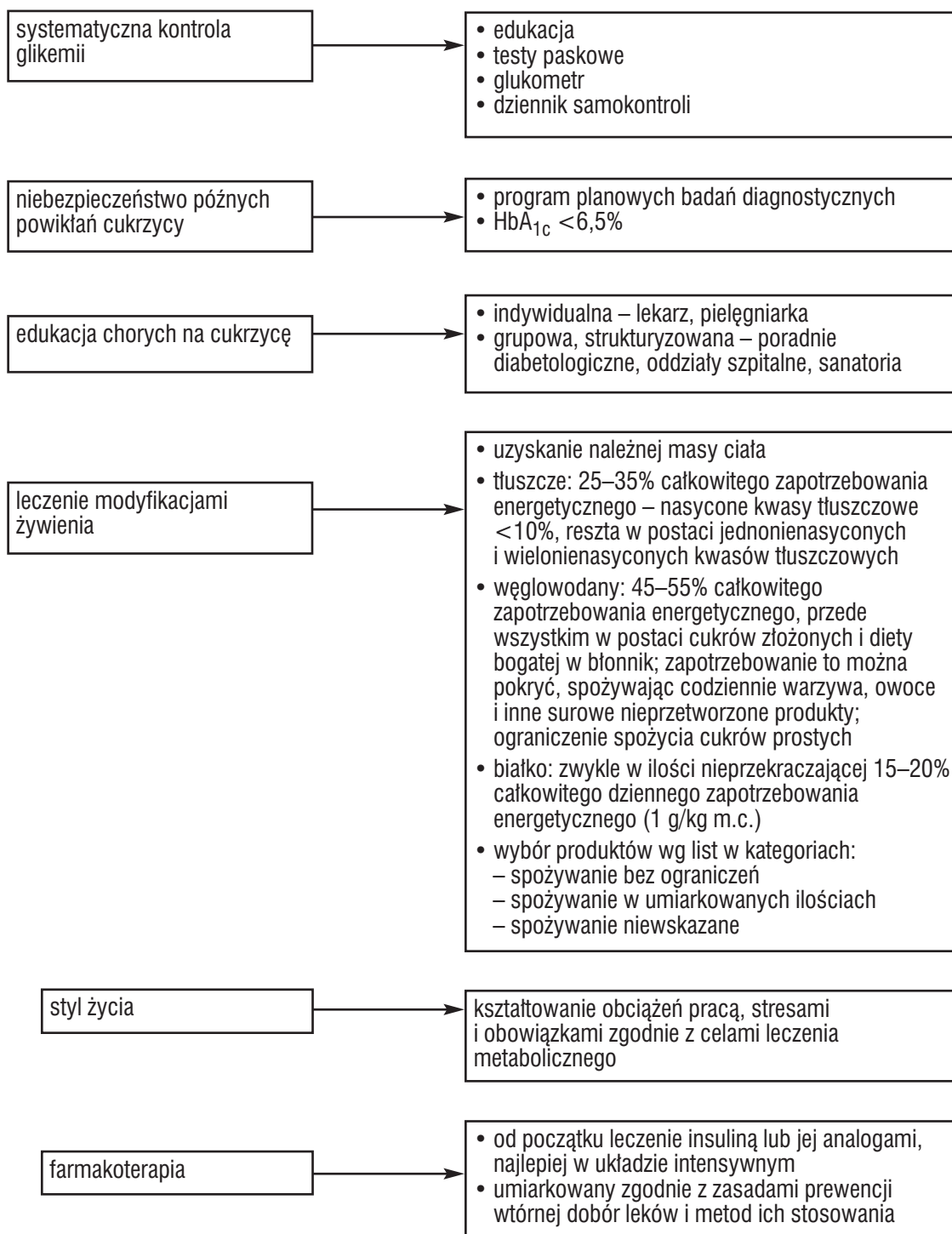
**Metody**

- strukturyzowana i indywidualna edukacja chorych oferowana przez poradnie diabetologiczne, wdrożenie prozdrowotnego stylu życia
- modyfikacja żywienia i innych składników stylu życia

- intensyfikowana insulinoterapia w układzie indywidualnie dobranych algorytmów
- zapewnienie znajomości zasad zapobiegania hipoglikemii poinsulinowej i innych ostrych powikłań

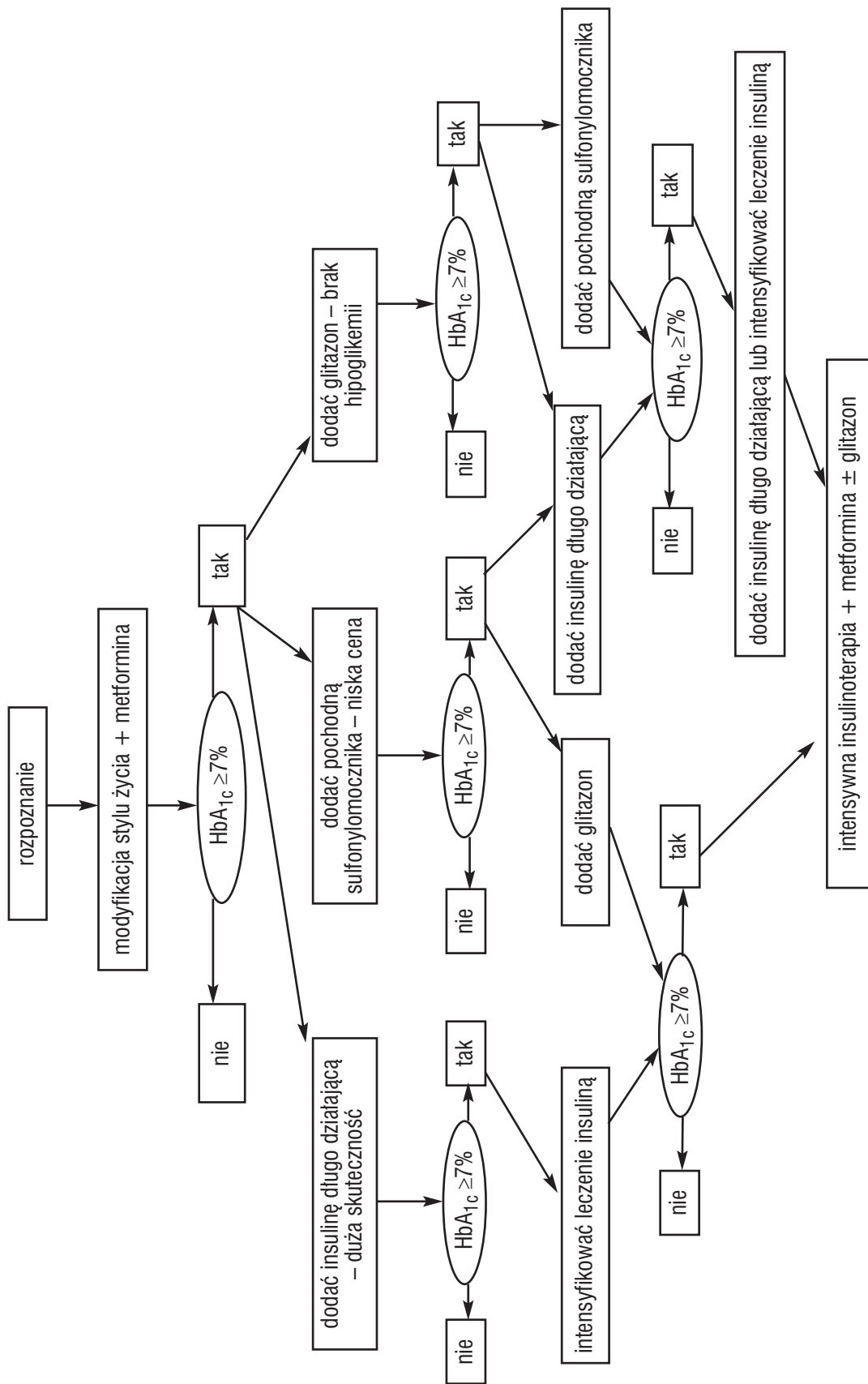
- wdrożenie systematycznej samokontroli glikemii z użyciem dziennika samokontroli i zasady samodzielnych regulacji dawek insuliny w granicach do 10% całkowitej dawki dobowej

- realizacja zasad prewencji wtórnej przewlekłych powikłań cukrzycy przez odpowiednią jakość leczenia

**Schemat 2.** Plan leczenia cukrzycy typu 1 – leczenie planowe, długotrwałe – cd.

## Algorytmy

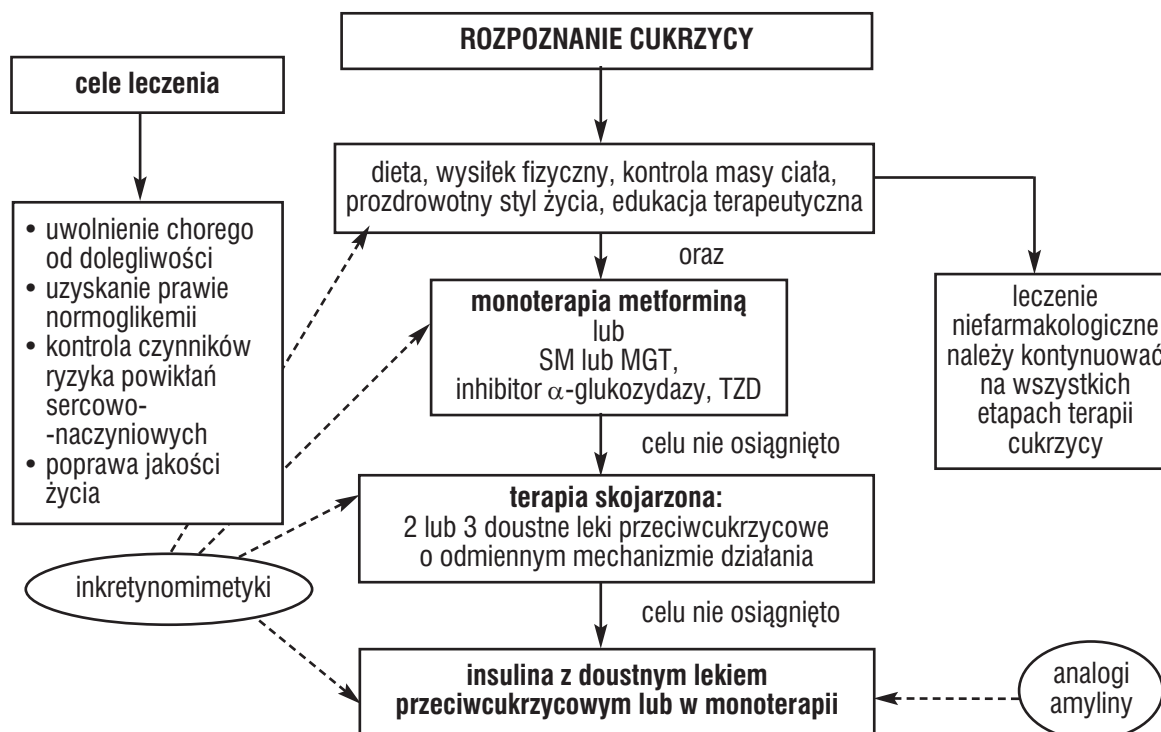
Plan leczenia cukrzycy typu 2 obrazują algorytmy – ryc. III.3. i III.4.



**Ryc. III.3.** Plan leczenia cukrzycy typu 2. Według ADA (Nathan D i wsp. *Diabetologia* 2008; 51: 8-11). **Komentarz:** wg ustaleń większości grup ekspertów europejskich, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, pożądane stężenie HbA<sub>1c</sub> wynosi 6, 1-6,5% i jest niższe od ustalonego przez ADA. Podczas każdej wizyty kontrolnej wskazane jest ocenianie stylu życia. Kojarzenie 3 rodzajów doustnych leków przeciwcukrzycowych jest dopuszczalne – lepiej jednak w takiej sytuacji podać wcześniej insulinę.



Plan leczenia cukrzycy typu 2 z uwzględnieniem inkretynomimetyków i innych modyfikacji podano na ryc. III.4.



Ryc. III.4. Algorytm leczenia cukrzycy typu 2 – modyfikacja własna.

SM – pochodne sulfonylomocznika, MGT – meglitinidy, TZD – tiazolidinediony

### 3. Kontrola glikemii na czczo, międzyposiłkowej i poposiłkowej

**Kontrola glikemii na czczo i międzyposiłkowej u chorych na cukrzycę. Intensyfikacja leczenia cukrzycy jako metoda zmniejszająca ryzyko chorób naczyniowych – zespołów powikłań miażdżycy**

Powikłania sercowo-naczyniowe odpowiadają za ok. 80% zgonów chorych na cukrzycę, natomiast względne ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych skorygowane względem wieku jest u cukrzyków 3-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej.

Haffner i wsp. wykazali, że współistnienie cukrzycy zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ta-

kim stopniu jak przebycie zawału serca u osób bez cukrzycy. Ponadto pojawienie się cukrzycy znosi ochronny wpływ płci żeńskiej na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych; cukrzyca zwiększa skorygowane ryzyko zgonu u mężczyzn 2–4-krotnie, natomiast u kobiet 3–5-krotnie.

W badaniu UKPDS podczas 10-letniej obserwacji stwierdzono, że hiperglikemia jest – obok skurczowego ciśnienia tętniczego, palenia papierosów, zwiększonego stężenia frakcji LDL cholesterolu oraz zmniejszonej frakcji HDL cholesterolu – jednym z 5 najistotniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu tym obserwowano także 11-procentowy wzrost ryzyka choroby wieńcowej przy każ-

dym zwiększeniu stężenia HbA<sub>1c</sub> o 1%. Z kolei w badaniu (*Diabetes Control and Complications Trial – DCCT*) udowodniono korzystny wpływ lepszego wyrównania cukrzycy – w grupie, w której wdrożono intensywną insulinoterapię, ryzyko powikłań o typie makroangiopatii było o 42% mniejsze niż w grupie leczonej konwencjonalnie.

U zdecydowanej większości badanych wykazano zależność między ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia a stopniem kontroli i wyrównania glikemii zarówno na czczo, międzyposiłkowej, jak i hiperglikemii poposiłkowej.

Skuteczna kontrola metabolicznych zaburzeń u osób chorych na cukrzycę w obserwacji długofalowej (mierzona stężeniem HbA<sub>1c</sub>) istotnie zmniejsza ryzyko zgonu.

Z badania UKPDS wynika, że w cukrzycy typu 2 zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> o 1% redukuje ryzyko mikroangiopatii o 37%, zawału serca o 14%, udaru mózgu o 12% i zgonu związanego z cukrzycą o 21%.

Jakość leczenia hipoglikemizującego cukrzycy istotnie wpływa na ryzyko wy-

stąpienia powikłań. Zbliżenie się za pomocą zintensyfikowanego postępowania do pożądanego, z prewencyjnego punktu widzenia, celów leczenia zmniejsza ryzyko powstania i tempo nasilania zarówno zespołów mikroangiopatii, jak i makroangiopatii, w tym chorób sercowo-naczyniowych. Zapobieganie makroangiopatii i zmniejszenie ryzyka powstawania powikłań w tym zakresie wymaga rygorystycznego normalizowania glikemii. Nie zawsze jest to jednak możliwe.

Wyniki niektórych obserwacji epidemiologiczno-terapeutycznych wskazują, że wpływ intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego cukrzycy jest wyraźniejszy i bardziej istotny w analizach statystycznych w odniesieniu do zespołów mikroangiopatii i neuropatii u chorych na cukrzycę niż miażdżycy. Jego wpływ dotyczący zespołów makroangiopatii, a więc cukrzycowych chorób układu sercowo-naczyniowego, ChNS i jej powikłań jest mniej wyraźny. Osiąga graniczny poziom istotności statystycznej. Pozyty-

**Tab. III.10.** Redukcja ryzyka powikłań cukrzycy w wybranych badaniach wielośrodkowych (DCCT, UKPDS, Kumamoto) uzyskana za pomocą intensyfikacji leczenia hipoglikemizującego (wg XI.A–9 i XI.A–13).

Strategia	Redukcja ryzyka [%]	
	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 2
zwiększenie kontroli glikemii:		
• retinopatia	↓ 27–76	↓ 40–65
• nefropatia	↓ 34–57	↓ 70
• neuropatia	↓ 60	
• choroby serca i tętnic – miażdżycy		↓ 54
• zawał serca		↓ 16
• wszystkie powikłania cukrzycy		↓ 12

wne efekty intensywnej insulinoterapii w odniesieniu do glikemii, frakcji LDL cholesterolu i trójglicerydów mogą być niwelowane przez skutki negatywne – zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, ciężkie hipoglikemie.

Problem ten zobrazowano w tab. III.10.

### Rekomendacja

Intensyfikacja leczenia cukrzycy i powodowanych przez tę chorobę pozaglikemicznych czynników ryzyka sprzyja pierwotnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Redukcje glikemii i HbA<sub>1c</sub>, które wywierają taki efekt prewencyjny, muszą być jednak bardzo znaczne. Konieczne jest osiągnięcie wartości fizjologicznych, co nie jest zawsze możliwe w praktyce.

Działania te jednak zyskują na skuteczności, jeśli łączy się je z terapeutyczną eliminacją innych pozaglikemicznych czynników ryzyka.

### **Kontrola hiperglikemii poposiłkowej jako czynnika ryzyka miażdżycy**

Do uzyskania efektów prewencyjnych w odniesieniu do ryzyka chorób sercowo-naczyniowych konieczne jest uzyskanie *prawie normalizacji* glikemii na czczo, a także glikemii poposiłkowej. Postulat ten odnosi się również do średniej glikemii okołodobowej.

*Hiperglikemia poposiłkowa przy prawidłowej glikemii na czczo pojawia się przede wszystkim u osób z upośledzeniem tolerancji glukozy (stanem przedcukrzycowym). W wielu badaniach wykazano, że stanowi ona istotny czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Przedstawiono je w tab. III.11.*

Wyniki z poniższych danych wskazują na konieczność rekomendacji normalizowania glikemii poposiłkowej.

**Tab. III.11.** Wpływ hiperglikemii poposiłkowej na ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelności.

<b>Badanie</b>	<b>Wpływ hiperglikemii poposiłkowej na ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i śmiertelność</b>
<i>Decode Study</i> <sup>1</sup>	hiperglikemia 2 godz. po doustnym podaniu glukozy jest skojarzona ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonu, niezależnie od glikemii na czczo
<i>Fumagata Diabetes Study</i> <sup>2</sup>	czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest nieprawidłowa glikemia na czczo, lecz nieupośledzona tolerancja glukozy
<i>Paris Prospective Study</i> <sup>3</sup>	wskaźnik śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zwiększa się wraz ze wzrostem glikemii 2 godz. po doustnym podaniu glukozy
<i>Hoorn Study</i> <sup>4</sup>	glikemia 2 godz. po podaniu glukozy i w mniejszym stopniu HbA <sub>1c</sub> mogą być wskaźnikami zwiększonego ryzyka z powodu wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji w wieku 50–70 lat bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy

<sup>1</sup>DECODE Study Group. Lancet 1999; 354: 617-21

<sup>2</sup>Tominaga M i wsp. Diabetes Care 1999; 22: 920-24

<sup>3</sup>Balkan B i wsp. Diabetes Care 1998; 21: 360-7

<sup>4</sup>de Vet F i wsp. Diabetologia 1999; 42: 926-31

## Rekomendacja

U osób z upośledzeniem tolerancji glukozy (stanem przedcukrzycowym) należy wdrożyć postępowanie ograniczające hiperglikemię poposiłkową do stężenia <135 mg/dl (wg *Diabetes Policy Group*, 1999).

W tym celu konieczne jest postępowanie normalizujące masę ciała, zastosowanie żywienia z ograniczeniem cukrów prostych, zwiększenie częstotliwości posiłków, ilości błonnika w diecie. Wprowadza się zwiększenie wysiłku fizycznego. Wskazane jest stosowanie leków, takich jak metformina, akarboza, metiglinidy, pramlintydyna, inkretynomimetyki – analogi GLP-1 (eksenatyd) – oraz w mniejszym stopniu inhibitory DPP-4 (gliptyny).

W ocenie tak istotnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jakim są epizody ostrej, w tym szczególnie poposiłkowej hiperglikemii, znalazły zastosowanie nowe wskaźniki. Należy do nich samokontrolne oznaczanie stężeń 1,5-anhydro-D-glucitolu (1,5AG). Jest to 1-deoksyglukoza, która przedostaje się do organizmu człowieka z pokarmami. Jej ilość w ustroju jest stosunkowo stała i mieści się w granicach między 500 a 1000 mg. Stężenie tej substancji w surowicy jest stabilne ze względu na równowagę między ilością 1,5AG spożywanego z pokarmem a jego wydalaniem przez nerki. Ulega ona wchłanianiu zwrotnemu w nerkach w wyniku działania glukotransportera dla mannozy i fruktozy. Transporter ten jest konkurencyjnie hamowany przez glukozę. Przekroczenie przez glikemię progu nerkowego gwałtownie hamuje wchłanianie zwrotne 1,5AG – pojawia się on w moczu, zmniejsza się jego stężenie w surowicy. Oznaczenie stężenia 1,5AG jest jednym z najlepszych sposobów oceny nasilenia *pików* poposiłkowej hiper-

glikemii. Opracowano metody enzymatyczne oznaczania 1,5AG. Są one względnie łatwe w realizacji. Powinny zostać upowszechnione.

### ***III.C. Metody kontroli głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę w praktycznych programach prewencji pierwotnej lub wtórnej***

#### **Ukierunkowane prewencyjne metody kontroli cukrzycy; ograniczanie angiotoksycznego wpływu hiperglikemii**

##### **1. Standardy prozdrowotnego stylu życia**

Terapeutyczne zmiany w stylu życia o znaczeniu prewencyjnym w odniesieniu do chorób sercowo-naczyniowych obejmują następujące działania:

- kontrolę masy ciała – energię (kaloryczność) pożywienia,
- zmianę sposobu odżywiania – skład jakościowy pożywienia, rozkład posiłków,
- zwiększenie aktywności fizycznej – 30%  $VO_{2max}$ ,
- unikanie leków diabetogennych,
- edukację prewencyjną.

*Realne znaczenie modyfikacji stylu życia przedstawiono w tab. III.12.*

W zakresie wpływu modyfikacji stylu życia na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych można stwierdzić w formie rekomendacji, że jego działanie ma najistotniejsze znaczenie prewencyjne – większe niż farmakoterapia.

**Tab. III.12.** Wpływ zmian w stylu życia na prewencję cukrzycy typu 2 u osób z upośledzeniem tolerancji glukozy.

Badanie	Wielkość kohorty	Średnia wartość BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas badania [lata]	RRR [%]	ARR [%]	NNT [%]
<i>Malmö</i>	217	26,6	5	63	18	28
DPS	523	31	3	58	12	22
DPP	2161	34	3	58	15	21
<i>Da Quing</i>	500	25,8	6	46	27	25

RRR – względne zmniejszenie ryzyka (ang. *relative risk reduction*)

ARR – całkowite zmniejszenie ryzyka (ang. *absolute risk reduction*) (1000 osób/rok)

NNT – liczba osób, którą należy leczyć (ang. *numbers needed to treat*), aby zapobiec jednemu przypadkowi cukrzycy typu 1 na rok

*Malmö* – Szwecja

DPS – *Diabetes Prevention Study*, Finlandia

DPP – *Diabetes Prevention Program*, USA

*Da Quing* – Chiny

## Rekomendacja

Prozdrowotne zmiany w stylu życia powinny zawsze stanowić pierwotny, zasadniczy krok w każdym programie zmniejszania ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę.

Dotyczą one prozdrowotnych regulacji w zakresie żywienia. W celu zredukowania nadmiaru masy ciała zmniejsza się kaloryczność diety, ogranicza spożycie łatwo przyswajalnych (szybkich) węglowodanów, tłuszczów zwierzęcych i soli kuchennej.

Zwalczać należy siedzący tryb życia. Minimum w tym zakresie stanowią wysiłki aerobowe o umiarkowanej inten-

sywności, 30–60 min 4 razy w tygodniu oraz zwiększenie aktywności w codziennym planie zajęć.

Palenie tytoniu należy do głównych czynników ryzyka ChNS zarówno u chorych na cukrzycę, jak i osób bez cukrzycy.

Spożywanie alkoholu przez chorych na cukrzycę sprzyja otyłości, dyslipidemii, stłuszczeniu wątroby i ketozie, powoduje zmniejszenie tolerancji leków hipotensyjnych, wykazuje interakcje z działaniem insuliny, biguanidów i pochodnych sulfonilomocznika. Powinno więc być eliminowane przez chorych na cukrzycę.

Poniżej przedstawiono szczegółowe rekomendacje dotyczące najważniejszych zmian w stylu życia.

### 1.1. Rekomendacja dotycząca żywienia terapeutycznego

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>energia</b> deficyt energii zależy od potrzeb i spodziewanej tolerancji, najczęściej 500–800 kcal/dobę, dąży się do normalizacji BMI, VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości (<i>very low density lipoprotein</i>)</li> </ul>	<p>redukcja masy ciała częściowa, np. 5–10-procentowa, zmniejsza nasilenie czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>składniki diety:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>węglowodany</b> (45–55% energii)</li> <li>– <b>włókno pokarmowe</b> (&gt;25 g/dobę)</li> <li>– <b>sacharoza</b> (inne oligocukry, cukry proste, &lt;5% energii)</li> </ul> </li> </ul>	<p>preferuje się produkty bogate we włókno pokarmowe o niskim wskaźniku glikemicznym, np. warzywa zielone, korzeniowe, świeże owoce, mąkę razową tylko w produktach złożonych i potrawach</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>słodziki niekaloryczne</b></li> </ul>	<p>wskazane ograniczenie aspartamu do 5 tabletek/dobę (uwalnianie toksycznego metanolu), sacharyny do 6 tabletek/dobę; najlepiej nie stosować słodzików</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tłuszcze (20–30% energii)</b></li> </ul>		
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; text-align: center;">S A F A</div>	<p>nasycone kwasy tłuszczowe</p>	<p>&lt;10% energii, jeżeli frakcja LDL cholesterolu &gt;100 mg/dl – 7% energii</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; text-align: center;">P U F A</div>	<p>wielonienasycone kwasy tłuszczowe – wskazane omega-3 nienasycone kwasy tłuszczowe</p>	<p>&lt;10% energii np. tłuste ryby, 1–2 razy w tyg., olej sojowy, orzechy, olej rzepakowy</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; text-align: center;">M U F A</div>	<p>jednonienasycone kwasy tłuszczowe</p>	<p>10–20% energii, preferuje się tłuszcze pochodzenia roślinnego (oliwa)</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• cholesterol</li> <li>• białko (10–20% energii)</li> <li>• sól</li> <li>• alkohol</li> </ul>	<p>&lt;300 mg/dobę, jeżeli frakcja LDL cholesterolu <math>\geq 100</math> mg/dl – poniżej 200 mg/dobę;          1 g/kg należnej m.c., 50% pochodzenia roślinnego,          &lt;3 g/dobę, potrawy niesolone, sztuczna sól          wyklucza się lub ogranicza do 10–15 g/dobę</p>
--	--

**Uwaga!** Wielonienasycone kwasy tłuszczowe występują w formie izomerów *trans* lub *cis*. Izomery *trans* działają aterogennie. Ich liczba podlega ograniczeniu. Zaleca się spożywanie kwasów tłuszczowych *cis*. Znajdują się one w margarynach otrzymywanych metodą estryfikowania, o miękkiej konsystencji.

## 1.2. Rekomendacja dotycząca wprowadzenia systematycznego wysiłku fizycznego do leczenia cukrzycy

Do dziennych planów trybu życia chorych na cukrzycę wprowadza się regularnie wykonywane wysiłki fizyczne – odpowiednio do ich wydolności fizycznej i stanu klinicznego. Przeciętą na minimalną ilość aktywności fizycznej odpowiadać może aerobowym, połączonym z ruchem wysiłkiem trwającym 30–60 min, 4–5 razy w tygodniu. Wskazane jest aktywizowanie codziennego trybu życia i ograniczanie siedzącego trybu życia. Większe wysiłki wymagają samokontroli glikemii.

### **Niepalenie tytoniu**

W zakresie zaleceń dotyczących zaprzestania palenia tytoniu warto podkreślić, że *celem postępowania powinno być całkowite zaprzestanie palenia tytoniu oraz unikanie ekspozycji na dym tytoniowy w pomieszczeniach*. Należy popierać także administracyjne starania zmierzające do zakazu palenia w miejscach publicz-

nych. Działania takie podejmowane są z dobrym skutkiem w wielu państwach europejskich. Warto przytoczyć informację, iż palenie tytoniu jest główną, poddającą się modyfikacji przyczyną przedwczesnej śmierci w krajach rozwiniętych. Palenie tytoniu wiąże się z częstszym wystąpieniem powikłań sercowo-naczyniowych zarówno u chorych na cukrzycę typu 2, jak i osób bez zaburzeń w gospodarce węglowodanowej. W opracowaniu powinna znaleźć się informacja dotycząca niekorzystnego objawu towarzyszącego zaprzestaniu palenia, jakim jest przyrost masy ciała. Niestety, jest to zjawisko stosunkowo częste i może zniechęcać do zaprzestania palenia, zwłaszcza osoby otyłe. Przyrost masy ciała nie stanowi przeciwwskazania do zaniechania nałogu. Szkolenie dotyczące metodyki leczenia z nałogu palenia tytoniu powinni przejść wszyscy pracownicy służby zdrowia sprawujący opiekę nad chorym.

### **Rekomendacja**

Palenie tytoniu jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych zarówno u osób bez cukrzycy, jak i chorych na cukrzycę.

Utrudnia leczenie metaboliczne, powoduje wiele dodatkowych efektów toksycznych, zwiększa bardzo znacznie ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelność. Chorzy na cukrzycę dążący do poprawy rokowania i osiągnięcia celów leczenia nie mogą palić tytoniu. W przypadku obecności tego nałogu leczenie cukrzycy traci sens.

**Zasady minimalnej interwencji antynikotynowej można by określić następująco:**

- pytaj każdego pacjenta, czy pali,
- poradź (zaleć) zaprzestanie palenia,
- przeprowadź diagnozę ekspozycji, uzależnienia, gotowości oraz motywacji i przygotowania do zaprzestania palenia,
- pomóż wybrać optymalny sposób leczenia,
- powtarzaj zalecenia przy każdej wizycie kontrolnej.

U chorych na cukrzycę należy podjąć bardzo aktywne zwalczanie palenia tytoniu, także z wykorzystaniem farmakoterapii.

### ***Eliminacja picia alkoholu***

W piśmiennictwie kardiologicznym istnieją opracowania sugerujące, że wypijanie 1–3 jednostek alkoholu (ok. 12–36 g czystego alkoholu) przez mężczyzn i 1–2 jednostek (12–24 g czystego alkoholu) przez kobiety (1 jednostka = ok. 30 g 40% wódki) może wywierać korzystny efekt na zapadalność na choroby stanowiące powikłanie miażdżycy. Doniesienia te mają jednak charakter statystyczny i ogólnikowy; nie są także przekonujące pod względem metodycznym i interpretacji patofizjologicznej. Nie odnoszą się także do ryzyka wypijania alkoholu przez osoby z chorobami przewlekłymi, do których należy cukrzyca. **W tym zakresie można by przedstawić bilans korzyści i strat zdrowotnych u chorych na cukrzycę, które spożywają niewielkie nawet ilości alkoholu:**

- korzyści – udowodniony, ograniczony efekt przeciwmiażdżycowy;
- straty:

a) zaburzenia metaboliczne – zwiększenie skłonności do otyłości, stłuszczenia wątroby, ketozy, hipertrójglicydemii, hipoglikemii, hiperlaktacjdemii,

- b) zaburzenia terapeutyczne – możliwość groźnych interakcji z insuliną, pochodnymi sulfonylmocznika, metforminą,
- c) sprzyjanie dodatkowym zaburzeniom w czynności układu krążenia, wartości ciśnienia tętniczego,
- d) sprzyjanie powstaniu nałogu picia alkoholu z takimi skutkami, jak degradacja psychospołeczna, depresja, niestosowanie zaleceń leczniczych, zapalenie oraz marskość wątroby i trzustki oraz inne uszkodzenia narządów.

### **Rekomendacja**

W podsumowaniu powyższego bilansu korzyści i strat zdrowotnych wynikających ze spożywania alkoholu etylowego dużą przewagę wykazują straty zdrowotne. Wynika stąd wniosek, że osoby ze stanem przedcukrzycowym oraz chore na cukrzycę nie powinny spożywać alkoholu. Konieczne jest w tym zakresie zastosowanie odpowiedniej edukacji terapeutycznej, a w razie potrzeby aktywne leczenie nałogu alkoholowego.

## **2. Rekomendacje w zakresie prewencyjnie ukierunkowanej farmakoterapii hiperglikemii**

W celu osiągnięcia pożądanego celu leczenia stosuje się leki dobrane odpowiednio do potrzeb klinicznych w zakresie korekty zaburzeń glikometabolicznych.

*Przedstawia to poniżej, ogólna rekomendacja – tab. III.13.*

Efekty, jakich można oczekiwać od poszczególnych grup leków, odnotowano w tab. III.14.



## Rekomendacja

**Tab. III.13.** Postępowanie w zaburzeniach glikometabolicznych.

Rodzaj zaburzeń glikometabolicznych	Postępowanie (wybór)
hiperglikemia poposiłkowa	biguanidy (metformina), inhibitory $\alpha$ -glukozydaz jelitowych (akarboza), krótko działające pochodne sulfonilomocznika, meglitinidy, krótko działająca insulina lub szybkie analogi, inkretynomimetyki (eksenatyd), inhibitory DPP-4 (gliptyny)
hiperglikemia na czczo	biguanidy (metformina), długo działające pochodne sulfonilomocznika, tiazolidinediony, długo działająca insulina lub bezszczytowe analogi
insulinooporność	biguanidy (metformina), tiazolidinediony, inhibitory $\alpha$ -glukozydaz jelitowych (akarboza), inkretynomimetyki i inhibitory DPP-4 (gliptyny)
niedobór insuliny	insulina lub jej analogi, w leczeniu skojarzonym odpowiednio do wskazań biguanidy (metformina), pochodne sulfonilomocznika, meglitinidy, inkretynomimetyki, analogi GLP-1 (eksenatyd) i inhibitory DPP-4 (gliptyny), analog amyliny

**Tab. III.14.** Wpływ różnych grup leków przeciwcukrzycowych na zmniejszenie średniego odsetka HbA<sub>1c</sub>.

Lek	Średnie zmniejszenie odsetka HbA <sub>1c</sub> [%]
insulina	1,5–3,5
biguanidy (metformina)	1,0–1,5
tiazolidinediony	1,0–1,5
pochodne sulfonilomocznika	1,0–1,5
metiglinidy	0,5–1,5
inhibitory $\alpha$ -glukozydaz jelitowych (akarboza)	0,5–1,0
inkretyny	0,5–1,0

*Leki przeciwcukrzycowe mogą powodować bardzo wiele istotnych niepożądanych działań ubocznych, które przedstawiono w tab. III.15.*

**Tab. III.15.** Potencjalne działania niepożądane leków przeciwcukrzycowych.

Rodzaj niepożądanego działania	Leki
przyrost masy ciała	pochodne sulfonilomocznika, metiglinidy, tiazolidinediony, insulina
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biguanidy, inhibitory $\alpha$ -glukozydaz jelitowych (akarboza), inkretyny
hipoglikemia	insulina, pochodne sulfonilomocznika, metiglinidy
uszkodzenie wątroby	metiglinidy, tiazolidinediony, biguanidy, inhibitory $\alpha$ -glukozydaz jelitowych (akarboza)
upośledzenie czynności nerek	biguanidy, pochodne sulfonilomocznika
upośledzenie czynności układu krążenia i oddechowego	biguanidy, tiazolidinediony

### **Preferencyjna rola metforminy**

Metforminę wprowadzono do leczenia cukrzycy 50 lat temu. Obecnie wg standardów ADA, EASD, a także PTD ma ona charakter leku pierwszego wyboru we wszystkich przypadkach cukrzycy typu 2. Stosuje się ją także u osób ze stanem przedcukrzycowym oraz w leczeniu zespołów wynikających z insulinooporności wtedy, kiedy nie stwierdza się hiperglikemii.

Wynika to z wielokierunkowego działania leku. Powoduje on w sposób względnie bezpieczny:

- zmniejszenie insulinooporności połączone z efektem hipoglikemizującym,
- normalizację składu lipidów surowicy,
- zmniejszenie stłuszczenia wątroby,
- obniżenie tendencji prozakrzepowych i prozapalnych powodowanych przez cukrzycę,
- efekt hipotensyjny, sprzyja redukcji otyłości.

*Tego rodzaju działania powodują, że metformina jest także lekiem zmniejszającym powstawanie zmian miażdżycowych. W sposób statystycznie istotny redukuje ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę. Wskazują na to np. badania UKPDS. Z tego względu stosowanie metforminy u wszystkich osób z cukrzycą typu 2, które ten lek tolerują, ma charakter powszechny.*

### **Rekomendacja zbiorcza**

- Cukrzycę typu 2 należy leczyć jako chorobę naczyniową.
- Konieczne jest wczesne wykrycie stanu przedcukrzycowego, cukrzycy bezobjawowej oraz intensywne, ale indywidualizowane leczenie cukrzycy znanej.
- Wdrożyć należy intensywną redukcję wszystkich czynników ryzyka miażdżycy. Dotyczy to osób ze szczególnie dużym globalnym ryzykiem – przypadków częściowego lub pełnego zespołu metabolicznego.

- Konieczna jest eliminacja nałogów i staranne leczenie dodatkowych powikłań i chorób.
- Konieczne są dalsze badania dotyczące zwiększenia skuteczności prewencji pierwotnej i wtórnej miażdżycy u chorych na cukrzycę. Wiedza w tym zakresie jest ciągle niepełna i w niektórych kwestiach wątpliwa.

### **Kontrola innych – pozaglikemicznych – głównych czynników ryzyka miażdżycy u chorych na cukrzycę**

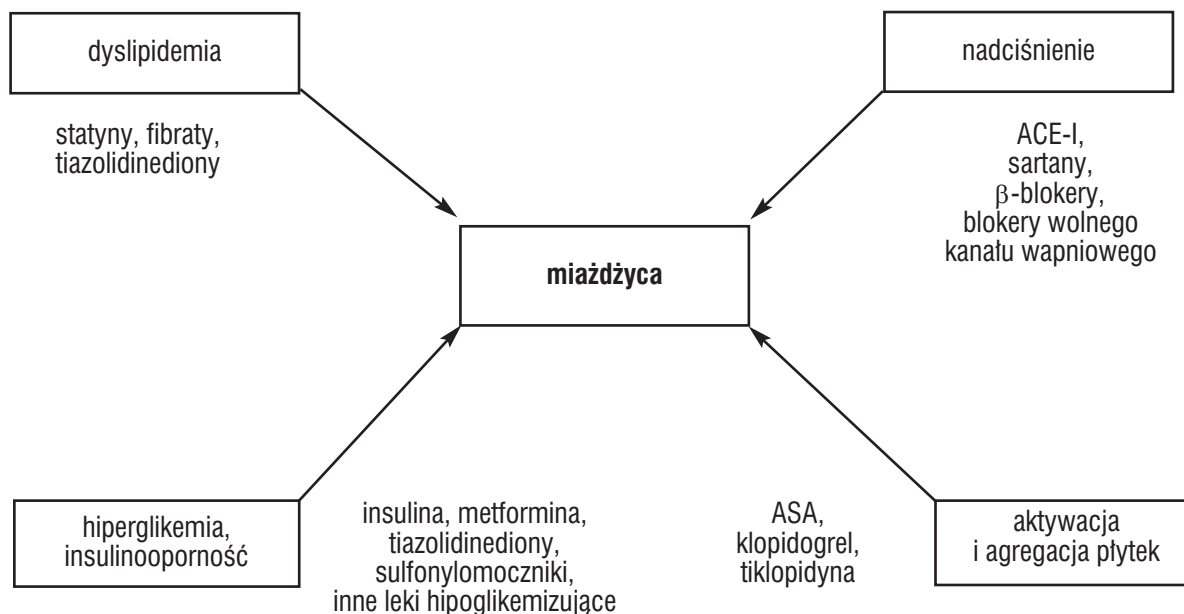
*Do planowego programu prewencji miażdżycy u chorych na cukrzycę, który powinien być powszechnie zastosowany w praktyce, należą przede wszystkim te główne czynniki ryzyka miażdżycy, które patogenetycznie i klinicznie skojarzone są z cukrzycą, co przedstawiono na ryc. III.5.*

*Chorzy na cukrzycę wymagają intensywnego leczenia każdego aterogenego zaburzenia w celu ograniczenia ryzyka miażdżycy i jej powikłań.*

### **3. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii dyslipidemii**

Znaczenie zaburzeń lipidowych w patogenezie miażdżycy jest dobrze udokumentowane. Częstość ich występowania w naszej populacji jest ciągle duża. W badaniu NATPOL PLUS wykazano, że u ponad 1/3 badanych stężenie frakcji LDL cholesterolu było równe lub przekraczało wartość 135 mg/dl. Zmniejszone stężenia frakcji HDL cholesterolu obserwowano u 23,3% badanych osób (16,8% mężczyzn, 29,4% kobiet). Stężenia trójglicerydów  $\geq 150$  mg/dl odnotowano u 30,1% badanych (37,7% mężczyzn i 23,1% kobiet).

Do głównych zaburzeń lipidowych zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe obok hipercholesterolemii należy wtórna, cukrzycowa dyslipidemia atero-



**Ryc. III.5.** Podstawowe interwencje zapobiegające miażdżycy w cukrzycy typu 2.

genna, szczególnie często występująca u chorych na cukrzycę typu 2.

Najwięcej dowodów na proaterogenne właściwości przedstawiono w przypadku zwiększonych stężeń frakcji LDL cholesterolu (>100 mg/dl), zmniejszonych frakcji HDL cholesterolu (<40 mg/dl u mężczyzn i <49 mg/dl u kobiet) oraz zwiększonych stężeń trójglicerydów (>150 mg/dl).

*Udowodnienie częstego łącznego występowania wymienionych wcześniej zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzy-*

*cę typu 2 oraz ich znacznego wpływu na wzrost globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego obliguje do czynnego poszukiwania zaburzeń gospodarki lipidowej.*

*Problemy w tym zakresie obrazuje rekomendacja zawarta w tab. III.16.*

*Zakres redukcji ryzyka powikłań cukrzycy w wybranych badaniach za pomocą kontroli lipidów surowicy przedstawiono w tab. III.17.*

**Tab. III.16.** Diabetologiczne ujęcie dyslipidemii w prewencji miażdżycy, (metanaliza – różne źródła).

1. Stężenia frakcji LDL cholesterolu >70 mg/dl (1,9 mmol/l) oraz HDL <40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i <50 mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet stanowią istotne czynniki ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Wpływ tych zaburzeń jest nasilany przez obecność cukrzycy. Zwiększenie stężenia trójglicerydów >150 mg/dl (1,7 mmol/l) łącznie ze zmianami w stężeniu cholesterolu lub bez nich także stanowi aktywny, niezależny czynnik ryzyka wystąpienia miażdżycy.
2. Lekami pierwszego wyboru stosowanymi w celu normalizacji stężenia frakcji LDL i HDL cholesterolu krwi są statyny. Stosuje się je u wszystkich osób z cukrzycą typu 2, u których występują jakiegokolwiek objawy lub nieprawidłowe wyniki testów diagnostycznych chorób sercowo-naczyniowych zależnych od miażdżycy.
3. U chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 >40. roku życia wskazane jest podawanie statyn także w nieobecności objawów klinicznych lub laboratoryjnych chorób sercowo-naczyniowych.
4. Statyny podaje się wszystkim osobom z cukrzycą w wieku <39 lat, jeśli obecne są nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, dodatnie wywiady rodzinne dotyczące występowania chorób sercowo-naczyniowych lub trudności w uzyskaniu HbA<sub>1c</sub> <6,5%.

**Tab. III.16.** Diabetologiczne ujęcie dyslipidemii w prewencji miażdżycy – cd.

5. Fibraty – agoniści PPAR- $\alpha$  – wykazują istotne, pozytywne działanie normalizujące metabolizm i stężenie lipidów. Stężenie trójglicerydów zmniejszają silniej niż statyny, normalizują stężenie cholesterolu nie-HDL. Stosuje się je szczególnie u osób, które mimo normalizacji stężenia frakcji LDL i HDL cholesterolu utrzymują stężenie trójglicerydów > 150 mg/dl (1,7 mmol/l). Fibraty wykazują także korzystne działanie przeciwkrzepliwe, zmniejszają stężenie frakcji LDL cholesterolu i zwiększają frakcję HDL cholesterolu.
6. W wielu przypadkach stosuje się leczenie skojarzone statynami i fibratami. Lekiem wspomagającym działanie statyn jest ezetymib (ezetrol) i pochodne kwasu nikotynowego. W aterogennej, mieszanej hiperlipidemii u osób z zespołem metabolicznym preferuje się podawanie fibratów.

**Tab. III.17.** Wpływ kontroli lipidów na ryzyko powikłań miażdżycy (metaanaliza – różne źródła).

Strategia	Redukcja ryzyka powikłań [%]	
	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 2
<i>zwiększenie kontroli lipidów:</i>		
• całkowita śmiertelność	–	↓ 43
• ChNS – śmiertelność	–	↓ 34–36
• zapadalność na istotne zespoły sercowo-naczyniowe	–	↓ 33–55
• zespoły powikłań miażdżycy	–	↓ 37
• choroby mózgowo-naczyniowe	–	↓ 62

### Preferencyjna rekomendacja zbiorcza

#### Cele

- Zgodnie z rekomendacjami europejskimi oraz amerykańskimi priorytetowym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu do wartości < 70 mg/dl.
- Docelowe wartości terapeutyczne powinny być ustalone indywidualnie i wynikają z kalkulacji ryzyka wieńcowego lub sercowo-naczyniowego w ciągu zdefiniowanego czasu. Warto uwzględnić obowiązujące cele terapii hipolipemicznej zgodnie z wytycznymi *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: Executive Summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular*

*Disease Prevention in Clinical Practice*, które stanowią wspólne stanowisko 9 towarzystw zajmujących się prewencją chorób układu sercowo-naczyniowego oraz rekomendacji PTD z 2008 r. (por. tab. III.9).

- Kolejnym etapem w leczeniu zaburzeń lipidowych jest zmniejszenie stężenia trójglicerydów i/lub zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu. Zgodnie z wieloma obowiązującymi zaleceniami należy dążyć do zredukowania stężenia trójglicerydów < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oraz optymalnego zwiększenia frakcji HDL cholesterolu u mężczyzn > 46 mg/dl (1,2 mmol/l) i kobiet > 56 mg/dl (1,45 mmol/l).

W badaniach klinicznych udowodniono, że zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu i zmniejszenie stężenia trójglicerydów wiążą się z istotną redukcją incydentów sercowo-naczy-

niowych (nawet bez zmian stężenia frakcji LDL cholesterolu).

**Uwaga!** U chorych z dyslipidemią aterogenną stężenie frakcji LDL cholesterolu najczęściej jest nieznacznie zwiększone, bywa również, że wartości tego parametru mieszczą się w granicach normy.

Sugeruje się, że w tym przypadku bardziej miarodajne są pomiary stężenia apolipoproteiny B (apoB), która występuje w każdej cząsteczce LDL. Liczba cząsteczek apoB stechiometrycznie odzwierciedla liczbę cząsteczek LDL. Metody oznaczania apoB są wystandaryzowane na podstawie międzynarodowych standardów aprobowanych przez Międzynarodową Federację Chemii Klinicznej i WHO. Koszty oznaczenia są niewielkie, a pacjent w chwili oznaczania nie musi być na czczo.

*Zaleca się, aby u pacjenta dużego ryzyka dążyć do wartości apoB <80 mg/dl.*

Uważa się, że dodanie do pomiarów klasycznych parametrów lipidogramu oznaczenia apoB może dać pełniejszy obraz aterogenności profilu lipidowego, co ma istotne znaczenie dla diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycy.

Potrzebne są dalsze dowody z badań prospektywnych jednoznacznie potwierdzające celowość włączenia apoB do podstawowych oznaczeń diagnostyki ryzyka miażdżycy.

### ***Leki hipolipemizujące stosowane do celów prewencji***

Działania najczęściej zalecanych leków hipolipemicznych porównano w tab. III.18.

*U chorych na cukrzycę należy osiągnąć normalizację wskaźników metabolizmu lipidów.*

**Tab. III.18.** Zmiany w stężeniach lipoprotein w wyniku stosowania różnych grup leków hipolipemizujących.

Rodzaj leków hipolipemizujących	Wpływ na lipoproteiny		
	LDL	HDL	TG
<b>Leki pierwszego wyboru:</b>			
• <b>zmniejszające szczególnie frakcję LDL cholesterolu</b> inhibitory HMG CoA (statyny)	↓↓	↔↑	↔↓
• <b>zmniejszające szczególnie trójglicerydy, a także frakcję LDL cholesterolu i zwiększające frakcję HDL cholesterolu</b> pochodne kwasu fibrynowego	↓↔↑	↑	↓↓
<b>Leki drugiego wyboru:</b>			
• <b>zmniejszające frakcję LDL cholesterolu</b> fibraty, ezetymib, żywice wiążące kwasy żółciowe	↓	↔	↓
• <b>zmniejszające frakcję LDL cholesterolu i trójglicerydy, zwiększające frakcję HDL cholesterolu</b> fibraty, kwas nikotynowy*, analogi kwasu nikotynowego	↓	↑↑	↓↓

\*U chorych na cukrzycę kwas nikotynowy powinien być ograniczony do dawki <2 g/dobę  
TG – trójglicerydy, ↑ – zwiększa, ↔ – bez wpływu, ↓ – zmniejsza

W tym celu konieczne jest:

- uzyskanie pożądaných celów leczenia hipoglikemizującego;
- *zastosowanie diety z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych <10% całkowitej ilości energii diety oraz podaży cholesterolu w ilości <300 mg/dobę;*
- u pacjentów z otyłością lub nadwagą *zastosowanie leczenia redukującego nadmiar tkanki tłuszczowej;* u chorych, u których nie osiągnięto wystarczającej poprawy w zakresie parametrów gospodarki lipidowej lub w przypadku ciężkiej znaczniejszej hiperlipidemii *tłuszcze nasycone powinny stanowić mniej niż 7% zapotrzebowania energetycznego, a spożycie cholesterolu powinno być 200 mg/dobę; należy rozważyć zastosowanie kwasów omega-3 jako terapii wspomagającej farmakologiczne leczenie zmniejszające stężenie trójglicerydów;*
- *zastosowanie w sposób kontrolowany u wszystkich osób z zaburzeniami przemiany cholesterolu przede wszystkim statyn lub ezetymibu, z hipertrójglicydemią przede wszystkim fenofibratów; w dyslipidemii mieszanej można stosować leki z obu tych grup jednocześnie.*

Statyny – obok normalizacji stężenia cholesterolu i jego frakcji – wywierają wiele korzystnych efektów plejotropowych, np. na czynność śródbłonna i płytek.

Wiele badań wskazuje na nowe aspekty wpływu leczenia fibratami. Leki te pobudzają receptory jądrowe PPAR- $\alpha$ , powodując wiele istotnych, pozytywnych zmian metabolicznych. Oprócz zmniejszenia stężenia trójglicerydów redukują także stężenie frakcji LDL cholesterolu i zwiększają stężenie frakcji HDL cholesterolu. Wywierają efekt zwiększający tolerancję glukozy.

Ezetymib w monoterapii w umiarkowany sposób zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego (średnio o 12,7%), frakcji LDL cholesterolu (średnio o 18,2%), przy nieznacznym (8-procentowym) zmniejszeniu trójglicerydów i minimal-

nym zwiększeniu stężenia frakcji HDL cholesterolu (1-procentowym). Preparat ten szczególnie można zalecić do terapii skojarzonej ze statynami, zwłaszcza że wiele osób z cukrzycą i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego (chorzy największego ryzyka) nie osiąga docelowych wartości frakcji LDL cholesterolu. W badaniach klinicznych wykazano, że łączny efekt terapii skojarzonej ezetymibu z małą dawką statyny (simwastatyna 10 mg, atorwastatyna 10 mg) równoważy wpływ dużej dawki tych statyn (80 mg) w zakresie zmniejszenia głównego celu terapii – zredukowania stężenia frakcji LDL cholesterolu przy mniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Ezetymib podawany ze statynami korzystnie wpływa na stężenia frakcji HDL cholesterolu oraz trójglicerydy (Knopp R i wsp. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 363-8).

#### 4. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Istnieją bardzo silne i jednoznaczne dowody, że niższe ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 skojarzone jest istotnie z mniejszym występowaniem powikłań o typie makroangiopatii i mikroangiopatii. Wykazano to w badaniach UKPDS, gdzie stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego, oraz w badaniu HOT, w którym udowodniono, że intensywne obniżanie ciśnienia rozkurczowego wiązało się z istotnym spadkiem (o 48%) ryzyka sercowo-naczyniowego podczas 4-letniej obserwacji.

Uzyskano przekonujące dowody, że u chorych na cukrzycę i z towarzyszącym zwiększonym wydalaniem białka z moczem obniżenie ciśnienia do niższych wartości (<125/75 mm Hg) łączy się ze zwolnieniem tempa uszkodzenia

**Tab. III.19.** Kontrolowane próby kliniczne z randomizacją – wyniki leczenia hipotensyjnego w cukrzycy (wg XI.B–5 i XI.B–6).

Badanie	Liczba chorych	Czas leczenia [lata]	Leki	Spadek RR [mm Hg]	Wyniki leczenia
HOT	1501	4	antagonista wapnia	29,9/24,3	redukcja epizodów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej o 50%
SYST-Eur	492	2	antagonista wapnia	10,1/14,5	redukcja epizodów sercowo-naczyniowych o 41–70%
CAPP	552	6	ACE-I (kaptopryl) vs $\beta$ -bloker lub diuretyk (TZ)	16/10	zastosowanie ACE-I obniżyło częstość zawału mięśnia sercowego o 34%
MICRO-HOPE	3577	6	ACE-I (ramipryl)	2,4/1	redukcja całkowitej śmiertelności o 24%, zawału o 22%, udaru o 33%, mikroangiopatii o 16%

nerek, ocenianego za pomocą wydalenia albumin lub białka z moczem.

Wyniki innych badań przedstawiono w tab. III.19.

## Rekomendacje

### 1) Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym

*W zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia z 2007 r. (ESH/ESC) podkreśla się, że rozpoznanie i terapia nadciśnienia tętniczego powinny opierać się na stratyfikacji całkowitego (globalnego) ryzyka sercowo-naczyniowego. Wynika to z faktu, że skutki współistniejącego nadciśnienia tętniczego i innych metabolicznych czynników ryzyka (szczególnie cukrzycy i zespołu metabolicznego) wzajemnie się potencjalizują, co prowadzi do większego ryzyka*

sercowo-naczyniowego, niż wskazywałyby na to suma poszczególnych czynników.

Z tab. III.20. wynika, że ryzyko rozwinięcia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 oraz szczególnie z zespołem metabolicznym jest bardzo duże i wymaga intensywnych działań, które mają na celu jego zmniejszenie. Również uszkodzenie nerek (czego klinicznym objawem może być mikroalbuminuria, białkomocz) lub rozpoznana choroba nerek (nefropatia) jest wskazaniem do umieszczenia chorych w grupie bardzo dużego ryzyka.

### 2) Zasady leczenia nadciśnienia u chorych na cukrzycę

- U wszystkich osób z cukrzycą należy położyć nacisk na **niefarmakologicz-**

**Tab. III.20.** Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESH/ESC 2007 u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Inne czynniki ryzyka, powiktłania narządowe lub choroby współistniejące	Ryzyko przy				
	ciśnieniu prawidłowym 120–129 mm Hg, DBP 80–84 mm Hg	ciśnieniu wysokim prawidłowym SBP 130–139 mm Hg, DBP 85–89 mm Hg	nadciśnieniu 1. stopnia SBP 140–159 mm Hg, DBP 90–99 mm Hg	nadciśnieniu 2. stopnia SBP 160–179 mm Hg, DBP 100–109 mm Hg	nadciśnieniu 3. stopnia SBP $\geq 180$ mm Hg, DBP $\geq 110$ mm Hg
bez czynników ryzyka	przeciętne	przeciętne	niewiele zwiększone	znacznie zwiększone	znacznie zwiększone
1–2 czynniki ryzyka	niewiele zwiększone	niewiele zwiększone	znacznie zwiększone	znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone
3 lub więcej czynników ryzyka, zespół metaboliczny, powiktłania narządowe lub cukrzyca	umiarkowanie zwiększone	znacznie zwiększone	znacznie zwiększone	znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone
choroba nerek lub układu sercowo-naczyniowego	bardzo znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone	bardzo znacznie zwiększone

SBP – ciśnienie skurczowe, DBP – ciśnienie rozkurczowe

*Niewiele zwiększone, umiarkowanie zwiększone, znacznie zwiększone i bardzo znacznie zwiększone ryzyko odnosi się do 10-letniego ryzyka wystąpienia incydentu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.*

**ne metody leczenia**, przede wszystkim zwracając uwagę na możliwości zmniejszenia masy ciała. Nadwaga i otyłość szczególnie często występują w cukrzycy typu 2, z kolei redukcja masy ciała w tej grupie osób wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego i poprawą kontroli glikemii.

- **Leczenie farmakologiczne u chorych na cukrzycę należy rozpoczynać, gdy ciśnienie mieści się jeszcze w zakresie wartości wysokich prawidłowych, tj. 130–139/85–89 mm Hg.** Ze względu na ryzyko hipotonii ortostatycznej konieczny jest kontrolny pomiar ciśnienia, także w pozycji stojącej. W celu maksymalnej ochrony przed wystąpieniem incydentów sercowo-naczy-

niowych u osób z cukrzycą zaleca się, by leczenie hipotensyjne było w tej grupie bardziej intensywne i powinno umożliwić uzyskanie ciśnienia tętniczego  $< 130/80$  mm Hg.

#### • Wybór leków hipotensyjnych

Główne korzyści z leczenia hipotensyjnego są skutkiem samego obniżenia ciśnienia tętniczego. Leczenie hipotensyjne chroni także przed uszkodzeniem nerek. Niektóre leki (ACE-I, sartany) wykazują korzystne dodatkowe działanie plejotropowe na śródbłonek.

Większość chorych na cukrzycę wymaga stosowania 2–3 leków hipotensyjnych. Leki z głównych grup leków przeciwnadciśnieniowych (mogą to być antagoniści



wapnia, ACE-I, antagoniści receptora angiotensynowego,  $\beta$ -adrenolityki, diuretyki tiazydowe) można stosować w monoterapii lub połączeniach.

W badaniu ADVANCE stwierdzono, że skojarzone podawanie łagodnie działającego diuretyku (indapamidu) z ACE-I (peryndoprylem) jest szczególnie korzystne i bezpieczne (noliprel). Dotyczy to szczególnie leczenia u osób starszych.

Wskazuje się na istnienie preferencji dotyczących stosowania leków przeciwnadciśnieniowych u chorych na cukrzycę. Wśród wybranych leków (także w monoterapii) nie powinno zabraknąć ACE-I lub sartanu. Stosowanie tych leków zapewnia,

obok obniżenia ciśnienia tętniczego, dodatkową ochronę nerek. Lekami wskazywanymi przez ekspertów jako leczenie drugiego wyboru u pacjentów z zespołem metabolicznym lub cukrzycą są  $\beta$ -adrenolityki, szczególnie w skojarzeniu z tiazydami. Leki te mogą nasilać insulinooporność. W czasie stosowania  $\beta$ -blokerów obserwowano zwiększenie masy ciała i nasilenie insulinooporności. Nie dotyczy to karwedilolu. Z tego względu często wskazane jest kojarzenie leków z różnych grup podawanych w małych dawkach (ryc. III.6., III.7.). Podczas leczenia diuretykami, np. pętlowymi, konieczna jest suplementacja potasu (tab. III.21.).

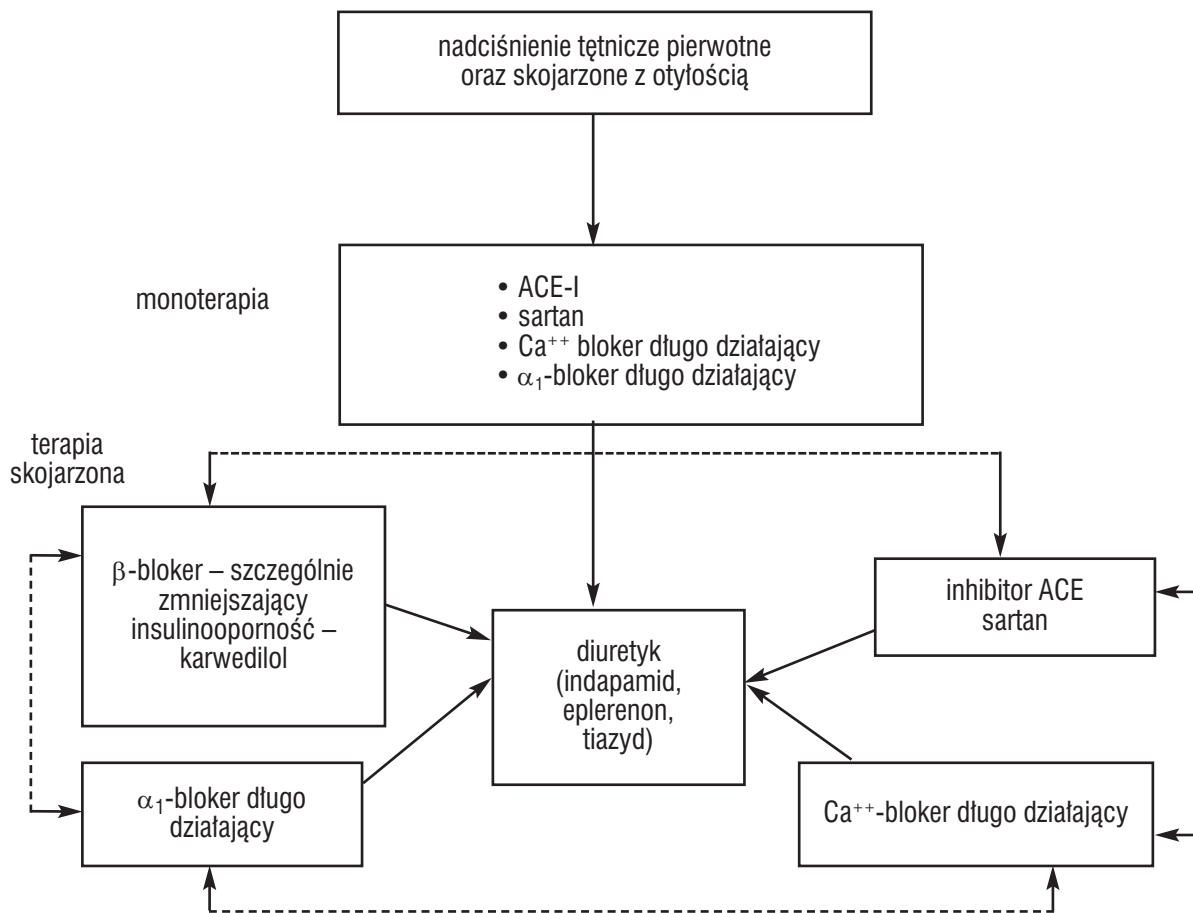
Tab. III.21. Efekty metaboliczne leków hipotensyjnych.

Grupa leków	Insulino-wrażliwość	Glukoza na czczo	Insulina na czczo	Cholesterol całkowity	Fracja HDL cholesterolu	Fracja LDL cholesterolu	Trójglicerydy
diuretyki	↓	↑	↑	↑	↔	↑	↑
spironolakton (eplerenon)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
$\beta$ -blokery	↓	↑	↑	↔	↓	↔	↑
$\alpha_1$ -blokery	↑	↓	↓	↔↓	↔↑	↔↓	↔↓
Ca <sup>++</sup> -blokery	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ACE-I	↑	↔↓	↔	↔	↔	↔	↔
blokery receptora AT <sub>1</sub> (sartany)	↑	↔↓	↔	↔	↔	↔	↔

#### Niektóre inne efekty działania leków hipotensyjnych u chorych na cukrzycę

	Diuretyki	$\beta$ -blokery	$\alpha$ -blokery	ACE-I	Ca <sup>++</sup> -blokery
nefropatia:					
• stężenie K <sup>+</sup> w surowicy	↓	↔	↔	↑	↔
• czynność nerek	↔	↔	↔	+	+*
• białkomocz	↓	↓	↓	↓↓	↓*
neuropatia:					
• impotencja	--	-	+	-	-
• podciśnienie ortostatyczne	-	-	--**	↔	↔
wpływ na tętnice:					
• choroba tętnic obwodowych	-?	--	↔	↔	↔
• zwężenie tętnicy nerkowej	↔	↔	↔	--	↔
• choroba wieńcowa	-?	++	↔	+	+*

(+) wpływ korzystny, (-) wpływ niekorzystny, (↓) zmniejsza, (↑) zwiększa, (↔) bez wpływu, \*z wyjątkiem nifedypiny, \*\* dotyczy przede wszystkim prazosyny



Ryc. III.6. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 bez nefropatii cukrzycowej.

I. Okres wczesny	II. Okres późny
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-I</li> <li>• sartany</li> <li>• diuretyki: indapamid, tiazyd, spironolakton, eplerenon</li> <li>• długo działający bloker wolnych kanałów Ca<sup>++</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• małe dawki ACE-I*</li> <li>• długo działające blokery wolnych kanałów Ca<sup>++</sup>, diuretyki pętlowe: furosemid</li> <li>• sartany*</li> <li>• α<sub>1</sub>-bloker długo działający</li> <li>• lek rozszerzający tętniczki</li> </ul>

Ryc. III.7. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego u osób z cukrzycą powikłaną nefropatią cukrzycową.

\* przy stężeniu kreatyniny we krwi <3,0 mg/dl

Wskazane jest kojarzenie mniejszych dawek leków o różnym mechanizmie działania zarówno w okresie wczesnym, jak i późnym nefropatii.

Charakterystykę metabolicznych efektów leków hipotensyjnych i metodę ich stosowania podano w tab. III.21. i na ryc. III.6., III.7.

- Leczenie hipotensyjne u chorych na cukrzycę znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.
- Osoby z cukrzycą z reguły wymagają skojarzonego z wielu leków leczenia hipotensyjnego.
- Jako stały składnik leczenia należy podawać inhibitor układu renina-angiotensyna i/lub blokery receptora angiotensyny II; dotyczy to szczególnie osób z mikroalbuminurią (wg II-2).

### ***Diabetogenny wpływ niektórych leków hipotensyjnych***

W reanalizie badań klinicznych oceniających skuteczność terapii hipotensyjnej u chorych na cukrzycę stwierdzono istotnie większą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy u leczonych diuretykiem w monoterapii lub skojarzeniu z  $\beta$ -adrenolitykiem w porównaniu z otrzymującymi inhibitor konwertazy lub antagonistę receptora angiotensyny. W 2007 r. ukazała się metaanaliza Elliota dotycząca 22 badań obejmująca ponad 22 tys. osób leczonych z powodu nadciśnienia. Wykazano w niej, że najmniejsza częstość występowania przypadków nowo zdiagnozowanej cukrzycy istnieje przy stosowaniu leków z grup ACE-I lub antagonistów receptora angiotensyny, następnie antagonistów wapnia i placebo, największa natomiast przy stosowaniu  $\beta$ -blokerów lub leków moczopędnych.

## **5. Rekomendacje w zakresie prewencyjnej farmakoterapii stanu prozakrzepowego**

Rekomendacje odnoszące się do prewencji i leczenia nadkrzepliwości w cu-

krzycy są oparte na dowodach patogenetycznych.

**U chorych na cukrzycę występuje stan prozakrzepowy uwarunkowany:**

- 1) zaburzeniami funkcji śródbłonna:
  - zmniejszeniem syntezy prostacykliny,
  - zwiększonym stężeniem trombomoduliny,
  - wzrostem uwalniania endoteliny 1 (ET-1);
- 2) aktywacją funkcji płytek krwi:
  - wzrostem liczby płytek krwi,
  - zwiększoną adhezją i agregacją,
  - zwiększonym stężeniem  $\beta$ -trombomoduliny,
  - zwiększeniem stężenia wzrostowego czynnika płytkowego,
  - wzrostem uwalniania tromboksanu A<sub>2</sub>,
  - zwiększoną ekspresją cząstek adhezyjnych (selektyna);
- 3) zaburzeniami czynników osoczowych krzepnięcia:
  - zwiększonym stężeniem fibrynogenu,
  - glikacją fibrynogenu,
  - zwiększonym stężeniem czynnika V, VII, VIII i X,
  - zwiększonym stężeniem czynnika von Willebranda,
  - zmniejszonym stężeniem antytrombiny, białka C i S;
- 4) zaburzeniami czynników osoczowych fibrylizy:
  - zwiększonym stężeniem i aktywnością inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1),
  - zaburzonym stosunkiem PAI-1 do t-PA;
- 5) zwiększeniem lepkości krwi (glikacja erytrocytów, hiperfibrynogenemia);
- 6) nasileniem biosyntezy i działania czynników prozapalnych.

Wszystkie powyższe zaburzenia indukowane są w sposób pierwotny lub wtórny przez toksyczne efekty dysinsulinemii, hiperglikemii i dyslipidemii, stres oksydacyjny i nadciśnienie tętnicze.

Z powyższych ustaleń wynika, że pierwotnym działaniem leczniczym normalizującym ryzyko prozakrzepowe w cukrzycy jest intensyfikacja leczenia

hipoglikemizującego ( $HbA_{1c} < 6\%$ ), hipolipemizującego (nie-HDL-cholesterol  $< 130$  mg/dl i trójglicerydy  $< 150$  mg/dl) oraz normalizacja ciśnienia tętniczego ( $< 130/80$  mm Hg), a także endoteliopatii, stresu oksydacyjnego (pomiar aktywności oksydacyjnej osocza) oraz procesów o charakterze zapalnym (stężenie CRP  $< 3$  mg/l) (dowody z grupy A).

Tego rodzaju efekty uzyskuje się za pomocą leczenia wieloczynnikowego: leków obniżających insulinooporność, statyn, kwasu  $\alpha$ -liponowego, ACE-I i blokerów receptorów angiotensyny 1 ( $AT_1$ ), leków przeciwplatek, antyagregacyjnych i przeciwkrzepliwych, pobudzających fibrynolizę, normalizujących funkcje regulacyjne śródbłonna (dowody z grupy A lub B).

Normalizujące działanie insuliny obejmuje również jej wpływ ograniczający zaburzenia czynności śródbłonna i płytek krwi o znaczeniu prozakrzepowym. Jest on równoległy do normalizacji hiperglikemii i dyslipidemii.

Do uzyskania pełnego efektu prewencyjnego i leczniczego zdarzeń sercowo-naczyniowych uwarunkowanych zaburzeniami hemostazy konieczne jest jednak dodatkowe stosowanie leków przeciwkrzepliwych.

### ***Kliniczna farmakologia leków przeciwzakrzepowych***

Pierwotnym działaniem leczniczym normalizującym prozakrzepowe ryzyko w cukrzycy jest – jak to wcześniej podkreślono – intensyfikacja leczenia hipoglikemizującego ( $HbA_{1c} < 6,1-6,5\%$ ), hipolipemizującego (nie-HDL-cholesterol  $< 130$  mg/dl i trójglicerydy  $< 150$  mg/dl), normalizacja stresu oksydacyjnego (pomiar aktywności oksydacyjnej osocza) i ciśnienia tętniczego ( $< 130/80$  mm Hg) oraz procesów o charakterze zapalnym (stężenie CRP  $< 3$  mg/l).

### **1) Leki przeciwplatekowe**

Celem leczenia przeciwplatekowego jest prewencja incydentów sercowo-naczyniowych, które u chorych na cukrzycę są powodowane przez angiopatię naczyń serca. Jego działanie zmniejsza ryzyko tworzenia się zakrzepów na blaszkach miażdżycowych. Ma więc podobny cel jak prewencja aterosklerozy u osób bez cukrzycy.

### ***Hamowanie cyklooksygenazy-2 – kwas acetylosalicylowy***

Lek ten jest silnym nieswoistym inhibitorem cyklooksygenazy, co powoduje zahamowanie platekowej syntezy cytotoksycznego, naczynioskurczowego i prozakrzepowego tromboksanu, a zarazem stymuluje syntezę prostacykliny. Innym korzystnym mechanizmem jest przeciwzapalne działanie ASA. Wyniki dużych badań potwierdzają korzyści z profilaktycznego jego stosowania manifestujące się istotną redukcją zdarzeń i powikłań sercowo-naczyniowych.

W badaniach HOT Study (Lancet 1998; 351: 1755) długotrwałe przyjmowanie ASA przez chorych na cukrzycę i ze współistniejącym nadciśnieniem spowodowało zmniejszenie o 15% ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i o 36% ryzyka zawału serca. Potwierdzono to w metaanalizie 287 badań klinicznych z randomizacją, obejmujących 205 tys. chorych z dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu (Baigent C i wsp. BMJ 2002; 324: 71, 86).

Należy zwrócić uwagę na pewne rozbieżności odnośnie do stosowania ASA w prewencji pierwotnej. Wytyczne amerykańskie zalecają jego stosowanie w prewencji pierwotnej u wszystkich chorych na cukrzycę  $> 40$ . roku życia obarczonych czynnikami ryzyka. W zaleceniach europejskich nie wspomina się o podawaniu ASA w prewencji zawału i zgonów sercowo-naczyniowych, natomiast rekomenduje się go w prewencji

udar mózgu (Nicolucci A i wsp. Eur Heart J 2007; 28: 1925-7).

*Wskazania do stosowania ASA obejmują:*

- wszystkich pacjentów z każdą postacią choroby wieńcowej,
- wszystkich chorych na cukrzycę z dodatkowym, pozahiperglikemicznym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych,
- otyłość, nadciśnienie, zespół metaboliczny, zaburzenia lipidowe, mikroalbuminurię,
- pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych – zawał, udar mózgu, choroby naczyń obwodowych itp.,
- chorych po rewaskularyzacji wieńcowej – przezskórnej lub chirurgicznej,
- osoby z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych lub zaburzeń metabolicznych.

Kwas acetylosalicylowy jest tanim i skutecznym środkiem zmniejszającym śmiertelność i częstość powikłań sercowo-naczyniowych.

Nie zaleca się go chorym <21. roku życia oraz osobom z alergią aspirynową, tendencją do krwawień, w aktywnych chorobach wątroby, po krwawieniach z przewodu pokarmowego, otrzymujących antykoagulanty. U osób z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć inne leki przeciwplatekcyjne.

Ryzyko krwawienia u leczonych ASA zwiększają kortykosteroidy, pochodne kumaryny, heparyna, biguanidy, metotreksat, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i sole litu, natomiast jego działanie zmniejszają spironolakton, furosemid, milurit.

W badaniu CHARISMA u osób z czynnikami ryzyka miażdżycy bez przebytego zawału serca nie stwierdzono korzyści ze skojarzonego leczenia ASA i klopidogrelem. Ryzyko krwawień zwiększyło się o 25%.

Z tych badań podobnie jak z innych obserwacji wynika, że potrzebne są dalsze

badania dotyczące skuteczności leczenia ASA oraz niebezpieczeństwa krwawień zarówno w monoterapii, jak i skojarzeniu z innymi lekami przeciwplatekcyjnymi.

*Obecnie stosowanie ASA zaleca się w przypadku obecności:*

- 1) cukrzyca oraz jednego dodatkowego czynnika ryzyka miażdżycy u osób w wieku >40 lat (2004) – ADA,
  - 2) cukrzyca oraz ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego po 10 latach (*Framingham score*) >10% (2002) – AHA,
  - 3) cukrzyca oraz ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego po roku rzędu 1,5%; rekomendowana dawka wynosi 75–100 mg dziennie – ESC.
- Hamowanie (nieodwracalne) receptorów platekcyjnych dla adenosynodwufosforanu (ADP) – tienopirydyny

#### **\* Klopidogrel i tiklopidyna**

Alternatywą leczenia ASA jest również skuteczna terapia klopidogrelem lub tiklopidyną, hamującymi funkcje płytek. Wskazują na to również dowody z grupy A (niepodważalne). Leki te hamują łączenie adenosynodwufosforanu do receptora platekcyjnego i w ten sposób zapobiegają aktywacji receptora IIb/IIIa. To z kolei hamuje łączenie fibrynogenu i zmniejsza adhezję płytek. W badaniu w grupie osób bez cukrzycy i chorych na cukrzycę (*Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events – CAPRIE*) terapia klopidogrelem (75 mg/dobę) była nieznacznie skuteczniejsza od leczenia ASA (325 mg) w prewencji udaru niedokrwienego i zawału serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (5,25 vs 5,83%,  $p=0,032$ ). Działania uboczne tiklopidyny w postaci ostrej neutropenii u 2–4% pacjentów ograniczają jednak stosowanie tego leku. Klopidogrel nie wykazuje takiego działania ubocznego oraz jest skuteczniejszy, dlatego zaleca się go obecnie chorym, którzy nie mogą przyjmować ASA.

W ostrych zespołach wieńcowych ze względu na konieczność szybkiej inter-

wencji zachodzi konieczność dodania do ASA, w ramach tzw. podwójnej terapii przeciwplatekowej, bardziej skutecznych leków z grupy tienopirydyn, np. kłopidogrelu. Redukuje to ryzyko wystąpienia zgonu, ponownego zawału lub udaru. Jest to szczególnie istotne u chorych w pierwszym roku po ostrych epizodach wieńcowych, a także po implantacji stentów wieńcowych, zwłaszcza pokrywanych lekami typu sirolimus lub paklitaksel. Na podstawie wyników badania CURE zaleca się skojarzone leczenie ACS ASA w dawce 75–100 mg/dobę i kłopidogrelem w dawce 75 mg, zależnie od postaci ostrego zespołu i rodzaju interwencji.

*U chorych na cukrzycę i ze współistniejącą chorobą wieńcową kłopidogrel zapewnia lepszą niż ASA ochronę przed wystąpieniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych – zgonem sercowym, ponownym zawałem, udarem lub nawrotem niedokrwienia (Hirsh J, Bhatt DL. Arch Intern Med 2004; 164: 2106-10).*

We wspomnianym wcześniej badaniu CAPRIE stwierdzono, że lek ten redukuje względne ryzyko zgonu, zawału serca, udaru lub powtórnej hospitalizacji podobnie jak ASA (Bhatt i wsp., 2002). W badaniu CHARISMA u chorych na cukrzycę kłopidogrel nie wykazywał istotnego działania zmniejszającego ryzyko złożonego pierwotnego efektu w postaci zawału serca, udaru lub zgonu sercowo-naczyniowego. Zastosowanie kłopidogrelu lub tiklopidyny u osób z cukrzycą po angioplastyce przezskórnej (PCI) nie przyniosło istotnych efektów prewencyjnych w stosunku do ryzyka (zgon, zawał serca, powtórna rewaskularyzacja w ciągu 30 dni). Podawanie kłopidogrelu łącznie z ASA przez rok po PCI przyniosło natomiast wyraźną redukcję ryzyka zgonu, zawału serca i udaru.

U niektórych chorych spotyka się oporność na działanie ASA, a także tie-

nopirydyn. Wskazane wtedy jest stosowanie leków hamujących wytwarzanie i aktywność trombiny.

### ***Hamowanie receptorów płytkowych dla IIb/IIIa glikoprotein***

Grupa ta obejmuje wiele leków peptydowych, które są chimerycznymi przeciwciałami przeciwko receptorom płytkowym dla fibrynogenu. Inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, takie jak abcixymab, tizofiban lub eptifibatyd, hamują agregację płytek. Są szczególnie przydatne u osób z zaostreniami zespołów wieńcowych. Ich działanie w ACS u chorych na cukrzycę przynosi istotne efekty terapeutyczne. Zaleca się je chorym na cukrzycę, którzy mają przeprowadzoną PCI. Konieczne jest podawanie parenteralne.

### **2) Leki hamujące wytwarzanie i aktywność trombiny**

W tej grupie znajdują się różne leki, które stosuje się szczególnie w zaostreniach choroby wieńcowej. Należą do nich:

- a) heparyna niefrakcjonowana (podawanie dożylnie),
- b) heparyny drobnocząsteczkowe (podawanie podskórne),
- c) fondaparinux – inhibitor czynnika Xa (podawanie podskórne),
- d) inhibitory trombiny działające bezpośrednio – hirudyna.

### **3) Inne leki**

Do tej grupy należą leki działające antagonistycznie w stosunku do witaminy K (acenokumarol, warfaryna) – podawane doustnie. Stosuje się je głównie u osób z migotaniem przedsionków lub po wszczępieniu mechanicznej zastawki serca.

Przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych stwarza ryzyko krwawień. Z tego względu musi być ściśle monitorowane.

## Rekomendacja

*Postępowanie prewencyjne wobec „trombofilii” w cukrzycy obejmuje różne opcje terapeutyczne.*

1) *Styl życia.*

2) *Leczenie otyłości, cukrzycy typu 2, insulinooporności.*

3) *Leki zmniejszające krzepliwość – przeciwplatekcyjne:*

- ASA i pochodne tienopirydyny – klopidogrel, tiklopidyna i inne; leki te zmniejszają:

- zapadalność na zawał serca, pierwszy i następne,

- zapadalność na zakrzepowy udar mózgu,

- częstość reokluzji po angioplastyce tętnic wieńcowych i innych większych tętnic, w pomostach naczyniowych.

Podaje się je także po tromboendarterektomii w celu prewencji zakrzepów tętniczych, w ostrym zespole wieńcowym (ACS) (por. część VI).

4) Interesujące w tym zakresie są także pozytywne obserwacje dotyczące stosowania sulodeksydu. Wywiera on działanie heparynopodobne.

5) Antagoniści witaminy K, jak acenokumarol lub warfaryna, upośledzają wytwarzanie trombiny. Zaleca się je w migotaniu przedsionków w celu prewencji zakrzepów i zatorów.

6) *Leki fibrynolityczne – alteplaza, streptokinaza, tenekteplaza.*

Wskazania u chorych na cukrzycę są podobne jak u osób bez cukrzycy. Dotyczą także ACS. Preferuje się ich wczesne stosowanie w przypadku zawału serca, zatorowości płucnej, a także przy wykonywaniu zabiegów PCI i CABG oraz w ciężkich zakrzepach żylnych.

**Preferencyjne zastosowania wybranych leków przeciwzakrzepowych są następujące:**

- **doustne leki przeciwplatekcyjne – leczenie długotrwałe, prewencyjne:**

- ASA, dawka wstępna 150–300 mg, preparat niepowlekany, następnie 150 mg/dobę – u wszystkich chorych na cukrzycę – u młodszych, >40. roku życia przy obecności dodatkowego czynnika ryzyka miażdżycy;

- klopidogrel 75 mg/dobę po dawce nasycającej 300 mg (600 mg, gdy pożądane jest szybkie uzyskanie efektu terapeutycznego) w przypadkach nietolerancji ASA, okresowo w okresie zaostrzeń w przebiegu ChNS, po interwencji kardiochirurgicznej.

Leczenie przeciwzakrzepowe stosuje się zgodnie z ogólnymi standardami u pacjentów z migotaniem przedsionków. W tej grupie osób znajdują zastosowanie doustne leki przeciwkrzepliwe z grupy pochodnych kumaryny (acenokumarol), warfaryna. Jednoczesne przyjmowanie pochodnych sulfonilomocznika lub akarbozy nasila działanie przeciwzakrzepowe tych leków.

W grupie chorych na cukrzycę typu 2 występuje częściej zakrzepica żyły środkowej siatkówki. Stan ten wymaga terapii heparyną drobnocząsteczkową (dowody z grupy B i C – częściowe).

U chorych na cukrzycę typu 2 istnieją kliniczne, *pozasercowe* wskazania do terapii przeciwzakrzepowej częściej niż u osób bez cukrzycy. W celu prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych na cukrzycę typu 2 zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej stanach, takich jak stany odwodnienia, śpiączka hipermolarna, zespół stopy cukrzycowej z unieruchomieniem chorego (dowody z grupy B i C).

**Rekomendację zbiorczą przedstawiono w tab. III.22.**

Tab. III.22. Rekomendacja zbiorcza.

Zalecenia	Klasa	Poziom dowodów
stosowanie ASA (preferowana dawka u osób z cukrzycą – 150 mg/dobę) dotyczy wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 i z zaburzeniami ze strony układu sercowo-naczyniowego	IIa	B
w wybranych przypadkach u osób z miażdżycą tętnic obwodowych stosuje się bloker receptora ADP w płytkach – klopidogrel, heparynę niskocząsteczkową lub sulodeksyd	IIb	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• razem z ASA lub klopidogrelem nie należy stosować niesteroidowych leków przeciwzapalnych (wybiórczych antagonistów COX-2 czy nieselektywnych NSAID) (II-C)</li> <li>• klopidogrel można łączyć ze wszystkimi statynami (I-B)</li> <li>• terapię potrójną – ASA, klopidogrel i antagoniści witaminy K – należy stosować tylko okresowo w wypadku bezwzględnych wskazań, dążąc do utrzymania normalizowanego wskaźnika aktywności protrombiny (<i>international normalized ratio</i> – INR) na bezpiecznym poziomie i ograniczając czas takiego leczenia do niezbędnego minimum (IIA-C)</li> </ul>		

(wg II-2)

## 6. Kontrola endoteliopatii cukrzycowej do celów prewencji

*Zaburzenia czynności i struktury śródbłonna należą do głównych mechanizmów miażdżycy. Są one nasilane przez cukrzycę. Ich badanie przynosi wiele informacji patogenetycznych, a znaczenie dla praktyki prewencji i leczenia chorób sercowo-naczyniowych ciągle wzrasta.*

Hiperglikemia uszkadza śródbłonek naczyniowy w różny sposób. Zwiększa stres oksydacyjny, hamuje dostępność tlenku azotu (NO), a także nasila glikację struktur ściany naczyniowej. W następstwie hiperglikemii zwiększa się produkcja rodników tlenowych, przede wszystkim anionu nadtlenowego, który, łącząc się z NO, zmniejsza jego dostępność. Skutkiem tego zjawiska jest zwiększona adhezja płytek, zmniejszona zdolność naczyń do rozkurczu oraz przerost jego ściany. Nieprawidłowa odpowiedź naczyniorozszerzająca w cukrzycy wiąże się także ze zmniejszeniem aktywności cyklooksygenazy i cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP) komórek śródbłonna.

W cukrzycy istnieje zwiększona podatność na działanie substancji o charakterze naczynioskurczowym. Obserwowano, że szczury z doświadczałą

cukrzycą reagują większym niż grupa kontrolna skurczem naczyń aorty i krezki wywołanym noradrenaliną. Wykazano, że istniejąca nieprawidłowa odpowiedź naczynioskurczowa może być przywrócona do stanu prawidłowego przez wyrównanie hiperglikemii. Sugeruje to, że wśród przyczyn zwiększonej reaktywności naczyń dominują czynniki o działaniu metabolicznym. Wydaje się jednak, że przynajmniej częściowo zwiększona odpowiedź naczynioskurczowa nie jest zależna od dużych wartości glukozy. Rozpatrywane są tu mechanizmy, takie jak zwiększona ekspresja tromboksanu i kanałów wapniowych w ścianie naczyń, aktywacja kinezy proteinowej C, podwyższona ekspresja drugorzędowych przekaźników jak fosfatydyloinozytol.

Substancjami o działaniu naczyniorozkurczowym, których działanie w cukrzycy jest upośledzone, są acetylocholina i bradykinina. Stwierdzono zmniejszoną odpowiedź naczyniorozszerzającą zależną od śródbłonna na te substancje podczas indukowanej hiperglikemii.

Inną dziedziną badań przyczyn endoteliopatii w cukrzycy jest patofizjologia endoteliny. Jest substancją produkowaną przez komórki śródbłonna. W wyniku jej działania na receptory ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, które są



obecne w komórkach mięśni gładkich naczyń, dochodzi do ich silnego i długotrwałego skurczu. Endotelina wykazuje także silne działanie mitogenne i jest czynnikiem wywołującym przebudowę naczyń. U ludzi odnotowano zwiększone stężenie osoczowe endoteliny zarówno w nadciśnieniu tętniczym, jak i cukrzycy. Udowodniono, że u szczurów chorych na cukrzycę dochodzi do zwiększonej ekspresji i produkcji endoteliny w obrębie naczyń krezki, w następstwie czego dochodziło do hipertrofii naczyń. Podanie bosentanu (antagonisty receptora ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>) powodowało odwrócenie tego zjawiska.

*Cukrzyca powoduje wiele zaburzeń w czynności śródbłonka. Należą do nich:*

- zwiększenie wytwarzania PAI-1 oraz redukcja biosyntezy i działania tPA – nasilenie tendencji prozakrzepowych i wiele innych efektów uszkodzających naczynia,
- zwiększenie wytwarzania cząsteczek adhezyjnych z nasileniem miejscowych odczynów zapalnych,
- redukcja wydzielania trombomoduliny z nasileniem wytwarzania zakrzepów,
- sprzyjanie powstawaniu mikroalbuminurii.

Nieprawidłowa funkcja śródbłonka naczyń w cukrzycy koreluje z jakością kontroli metabolicznej. Upośledzone rozszerzanie naczyń ulega znormalizowaniu po rozpoczęciu terapii insuliną. Nie jest jednak jasne, czy dysfunkcja naczyń zmniejsza się pod wpływem poprawy wyrównania metabolicznego czy też korzystnego bezpośredniego działania naczyniorozszerzającego insuliny.

## Rekomendacja

- Powyższym zaburzeniom można zapobiegać w pierwszym rzędzie przez intensyfikację leczenia metabolicznego cukrzycy i osiągnięcie prewen-

cyjnych celów leczenia hipoglikemizującego. Pomocne w tym zakresie jest systematyczne stosowanie wysiłków fizycznych, diety bogatej w składniki antyoksydacyjne – warzywa, owoce, ryby, czerwone wino. Konieczne jest niepalenie tytoniu.

- W zakresie leczenia farmakologicznego pomocne są statyny, być może także fibraty oraz blokada układu RAA, ACE-I, sartany, leki zwiększające wrażliwość na insulinę, a także ASA.
- Brakuje jednoznacznych dowodów, że podawanie kwasu foliowego, witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> mimo zmniejszenia stężenia homocysteiny w osoczu zredukuje ryzyko sercowo-naczyniowe w cukrzycy.
- W wytycznych *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* 2007 w prewencji wtórnej, czyli po zawale serca, rekomenduje się rozważenie zastosowania preparatu zawierającego kwasy omega-3 (Omacor) w ciągu 3 mies. po zawale serca, o ile interwencja dietetyczna jest nieskuteczna.

## 7. Kontrola *nisko nasilonego* stanu zapalnego do celów prewencji

Specyficzny, *nisko nasilony* typ zapalenia stanowi stały składnik podawanego przez cukrzycę procesu aterogenezy i ryzyka sercowo-naczyniowego. W ścianie tętnic, szczególnie w obrębie płytek miażdżycowych, gromadzą się komórki zapalne. Przyczyniają się do pęknięcia blaszek i ostrych incydentów sercowo-naczyniowych. Komórki te wydzielają wiele markerów zapalnych – cytokin, które można mierzyć we krwi, takich jak IL-1 i IL-6, czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF- $\alpha$ ).

Ponadto pobudzają syntezę CRP w wątrobie i śródbłonku. Cytokiny powodują zaburzenia czynności śródbłonka,

sprzyjają zakrzepom i pękaniu blaszek miażdżycowych, nasilają aterogenne działanie hiperglikemii i cholesterolu.

Leczenie aterogenego stanu zapalnego znajduje się w stadium badań. Wskaźniki zapalne ulegają zmniejszeniu przy intensywnym leczeniu hiperglikemii, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i otyłości, zwłaszcza brzusznej, insulinooporności (por. III.8).

U osób z cukrzycą stwierdza się zwiększenie wskaźników stresu oksydacyjnego.

To angiotoksyczne zaburzenie kojarzy się niewyrównaniem cukrzycy, a także z endoteliopatią cukrzycową oraz *nisko nasilonym* zapaleniem w obrębie naczyń.

Działanie stresu oksydacyjnego zmniejsza się po osiągnięciu optymalnych kryteriów wyrównania cukrzycy i ograniczeniu działania czynników, takich jak dyslipidemia, stan prozakrzepowy oraz zaburzenia czynności śródbłonna.

## 8. Praktyka kontroli zespołu metabolicznego – wieloskładnikowego ryzyka kardiometabolicznego

*Nasilenie śmiertelności powodowane przez zespół metaboliczny w stosunku do wielkości charakteryzującej ogólną populację – stopień nadumieralności sercowo-naczyniowej i ogólnej charakteryzuje tab. III.23.*

Pojęcie zespołu metabolicznego wywodzi się z obserwacji klinicznych. Jest to powodem ciągłych modyfikacji definicji w tym zakresie. Do najczęściej stosowanych należą definicje podane w tab. III.24.

Wszystkie definicje w różnym stopniu uwzględniają zaburzenia, takie jak zwiększenie glikemii na czczo, cukrzycę typu 2, hipertrójglicydemię i zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu.

W definicji WHO – inaczej niż w określeniu NCEP/ATP III – jako konieczne kryterium występuje upośledzenie tolerancji glukozy i insulinooporność. W definicji IDF pojawiają się najostrzejsze kryteria wielkości obwodu w talii.

*Zakres definicji wpływa na postępowanie terapeutyczne. Jeśli w definicji uwzględnia się przede wszystkim insulinooporność, to podejmuje się w pierwszym rzędzie farmakologiczne leczenie insulinooporności, a jeśli ujmuje się równorzędnie wszystkie zaburzenia, to stosuje się wieloskładnikowe leczenie ukierunkowane na ich normalizację.*

### Praktyka i definicje

Liczba dodatkowych spoza definicji patologicznych składników zespołu metabolicznego może być bardzo znaczna, a chronologia ich powstawania oraz znaczenie w rozwoju miażdżycy zmienne.

*Do takich składników obserwowanych np. w zdefiniowanej populacji Warszawy należą:*

- hiperinsulinemia, hiperproinsulinemia,
- upośledzenie tolerancji glukozy, podwyższenie glikemii na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG),
- aterogenna wieloskładnikowa dyslipidemia ( $\uparrow$  apo B, małe gęste LDL,  $\uparrow$  trójglicerydów,  $\uparrow$  frakcji HDL cholesterolu,  $\uparrow$  frakcji LDL cholesterolu),
- dysfunkcja śródbłonna – wskaźniki czynnościowe,
- mikroalbuminuria,
- zwiększenie ilości tłuszczu w sercu i wątrobie,
- zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi u mężczyzn,
- zwiększenie wydzielania rezystyny i leptyny,
- hiperhomocysteinemia,
- hiperaktywność układu renina-angiotensyna (RAS),
- osteoporoza,
- hiperurikemia,
- depresja,
- stan prozapalny ( $\uparrow$  CRP,  $\uparrow$  TNF- $\alpha$ ),

**Tab. III.23.** Znaczenie rozpoznawania zespołu metabolicznego.

Znaczenie rozpoznawania zespołu metabolicznego	Klasa	Poziom dowodów
zespół metaboliczny identyfikuje osoby ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do ogólnej populacji – może on jednak nie wytwarzać lepszej lub równej przewidywalności tych chorób w porównaniu z punktacją opartą na ocenie głównych czynników ryzyka (ciśnienie tętnicze, palenie, cholesterol itd.)	II	B

**Tab. III.24.** Trzy definicje zespołu metabolicznego (wg XI.A–11).

WHO (1999)	CEP-ATP III, 2001 (w modyfikacji AHA/NHLBI, 2005)	IDF (2005)
<p><b>Insulinooporność oraz jedna z następujących cech:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2</li> <li>• zwiększone stężenie glukozy na czczo</li> <li>• upośledzona tolerancja glukozy</li> <li>• u osób z prawidłowym stężeniem glukozy na czczo (<b>&lt;110 mg/dl</b>) – tkankowe wychwytywanie glukozy poniżej najmniejszego kwartyła u osób z populacji generalnej, ocenione w warunkach hiperinsulinemii i euglikemii</li> </ul> <p><b>oraz 2 z poniższych cech:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skurczowe ciśnienie tętnicze (<b>≥140 mm Hg</b>) lub rozkurczowe <b>≥90 mm Hg</b> i/lub nadciśnienie leczone,</li> <li>• trójglicerydy <b>≥150 mg/dl</b></li> <li>• frakcja HDL cholesterolu <b>&lt;35 mg/dl</b> u mężczyzn lub <b>&lt;39 mg/dl</b> u kobiet</li> <li>• BMI <b>&gt;30 kg/m<sup>2</sup></b> i/lub stosunek talii do biodra (<i>waist-hip ratio</i>) WHR <b>&gt;0,9</b> u mężczyzn, <b>&gt;0,85</b> u kobiet,</li> <li>• albuminuria <b>≥20 µg/min</b> lub stosunek albumina/kreatynina w moczu <b>≥30 mg/g</b></li> </ul>	<p><b>Występowanie co najmniej 3 z 5 następujących cech:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otyłość brzuszna – obwód w talii: kobiety <b>≥88 cm</b>, mężczyźni <b>≥102 cm</b></li> <li>• trójglicerydy <b>≥150 mg/dl</b> lub leczenie z tego powodu</li> <li>• frakcja HDL cholesterolu – kobiety <b>&lt;50 mg/dl</b>, mężczyźni <b>&lt;40 mg/dl</b></li> <li>• RR <b>≥130/85 mm Hg</b> lub leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego</li> <li>• glukoza na czczo <b>≥110 mg/dl</b> (<b>≥100 mg/dl</b>) lub leczenie z tego powodu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• otyłość brzuszna – obwód w talii kobiety: <b>≥80 cm</b>, mężczyźni <b>≥94 cm</b></li> <li><b>dodatkowo występowanie 2 czynników spośród poniższych:</b></li> <li>• trójglicerydy <b>≥150 mg/dl</b> lub leczenie z tego powodu</li> <li>• frakcja HDL cholesterolu – kobiety <b>&lt;50 mg/dl</b>, mężczyźni <b>&lt;40 mg/dl</b></li> <li>• RR <b>≥130/85 mm Hg</b> lub leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego</li> <li>• glukoza na czczo <b>≥100 mg/dl</b> lub leczenie z tego powodu</li> </ul>

CEP-ATP – Cholesterol Education Programme, ATP – Adult Treatment Panel

AHA – American Heart Association, IDF – International Diabetes Federation, WHR – waist/hip ratio, WHO – World Health Organization

- zwiększenie stężenia izoleukin 6 i 18,
  - zmniejszenie stężenia adiponektyny w surowicy,
  - upośledzenie fibrynolizy ( $\uparrow$ PAI-1,  $\downarrow$ t-PA),
  - nasilenie krzepnięcia ( $\uparrow$ fibrynogenu),
  - czynniki hormonalne ( $\uparrow$ hGH, kortyzolu),
  - nasilenie stresu oksydacyjnego,
  - nadwrażliwość na katecholaminy,
  - nadmierna glikacja białek i płytek krwi,
  - zwiększenie stężenia testosteronu we krwi i zespół policystycznych jajników u kobiet,
  - zmiany w wydzielaniu hormonów jelitowych [ $\downarrow$ glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1),  $\downarrow$ peptydu YY (PYY)],
  - upośledzenie biosyntezy NO,
  - oporność tętnic na rozkurczowy wpływ insuliny.
- Liczba składników ryzyka miażdżycy i jej powikłań w zespole metabolicznym jest więc z reguły większa, niż ujmują to definicje ekspertów. Można sądzić, że określenie ich za pomocą pojęcia *ryzyka angiometabolicznego* może być przydatne w praktyce. Ułatwia to precyzowanie bardziej indywidualnych zasad postępowania.

### Rekomendacja zbiorcza – wieloskładnikowość działań prewencyjnych

1. W zakresie prewencji zespołu metabolicznego lub lepiej zespołu *ryzyka angiometabolicznego* można by wskazać na następujące działania:
  - wprowadzenie do praktyki dokonywanej przez samych pacjentów samokontroli BMI, obwodu brzucha, glikemii i ciśnienia tętniczego na podstawie odpowiedniej edukacji terapeutycznej,
  - praktykowanie kontrolowanego stylu życia,
  - zapewnienie kontrolowanej codziennej aktywności fizycznej, np. 1 km spaceru dziennie lub 30–45 min innych wysiłków mięśniowych z przyspieszeniem tętna do 100/min.
2. W zakresie farmakoterapii działającej prewencyjnie lub leczniczo w odniesieniu do objawów zespołu metabolicznego należy wymienić stosowanie:
  - biguanidów (metformina) – zmniejszenie insulinooporności,
  - tiazolidinedionów – zmniejszenie insulinooporności,
  - akarbozy – hamowanie trawienia skrobi, zmniejszenie hiperglikemii poposiłkowej, insulinooporności,
  - orlistatu – hamowanie trawienia trójglicerydów, zmniejszanie otyłości,
  - rymonabantu – zmniejszenie popędu żywieniowego, zwiększenie wrażliwości na insulinę, redukcja masy ciała, normalizacja lipidów.

### 3. Wpływ metforminy i tiazolidinedionów na składniki zespołu ryzyka angiometabolicznego przedstawiono w tab. III.25.

**Tab. III.25.** Wpływ metforminy i tiazolidinedionów na składniki zespołu ryzyka angiometabolicznego

Składnik	Metformina	Tiazolidinediony
oporność na insulinę	zmniejszenie na drodze różnych mechanizmów	zmniejszenie w wyniku stymulacji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów ( <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> – PPAR- $\gamma$ )
hiperinsulinemia	zmniejszenie stężenia insuliny i proinsuliny na czczo	zmniejszenie stężenia insuliny i proinsuliny na czczo
otyłość brzuszna	redukcja tłuszczu trzewnego i całkowitej masy ciała	bez zmian w ilości tłuszczu trzewnego, tendencja do zwiększania masy ciała
hiperglikemia	zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy	zwiększenie zależnego od insuliny zużycia glukozy w tkankach obwodowych
dyslipidemia	zmniejszenie stężenia trójglicerydów i frakcji LDL cholesterolu, małe zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu	zmniejszenie stężenia kwasów tłuszczowych i małych, gęstych cząstek LDL, zmniejszenie stężenia trójglicerydów i frakcji LDL cholesterolu, niewielki wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu
nadciśnienie tętnicze	bez wyraźnego wpływu	niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego
ryzyko zakrzepowe	zmniejszenie stężenia PAI-1, fibrynogenu i agregacji płytek	zmniejszenie stężenia PAI-1 i fibrynogenu
markery zapalenia	redukcja stężenia CRP	zmniejszenie stężenia CRP, TNF- $\alpha$ i IL-6

4. Niektóre nowo opracowane leki inkretynomimetyczne, takie jak analogi GLP-1 lub inhibitory peptydazy dipeptydylowej 4 (gliptyny), mogą okazać się przydatne w leczeniu insulinooporności.

*Stosowanie powyższych metod w prewencji i leczeniu nie umniejsza konieczności prowadzenia wieloskładnikowej terapii czynników, które nie są*

*uwzględniane w obecnie proponowanych definicjach. Leczenie tego rodzaju nie jest polipragmazją.*

## IV. KARDIODIABETOLOGICZNA DIAGNOSTYKA KLINICZNA

### **Rekomendacje w zakresie wczesnej i planowej diagnostyki niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę**

#### 1. Wprowadzenie

*U chorych na cukrzycę, także bez klinicznych objawów choroby niedokrwiennej serca (ChNS), >45. roku życia lub z chorobą trwającą więcej niż 5 lat należy wykonywać co 2–3 lata planowe badania diagnostyczne w zakresie ChNS.*

W zakres planowych badań wchodzi próba wysiłkowa EKG, stress-echo, a także scyntygrafia serca.

Obok poszukiwania cech niedokrwienia serca należy określić obecność i znaczenie czynników ryzyka – hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, zaburzeń prokoagulacyjnych i innych w celu ich wyeliminowania.

*Tego rodzaju planowe badania diagnostyczne wskazują na wiele odrębności ChNS u chorych na cukrzycę, co przedstawiono w tab. IV.1.*

#### 2. Plan i rekomendacje diagnostyczne

Postępowanie diagnostyczne we wszystkich grupach chorych na cukrzycę powinno się prowadzić wg planowego i aktywnego algorytmu, który umożliwia wczesne rozpoznanie oraz ustalenie stopnia zaawansowania ChNS, także przy nieobecności jej zewnętrznych objawów.

*Ogólny plan postępowania diagnostycznego przedstawiono na ryc. IV.1.*

Różnice w przebiegu klinicznym – skąpoobjawowy/niemym – ChNS oraz zwiększone ryzyko występowania istotnej choroby wieńcowej wskazują na konieczność jej aktywnego poszukiwania w subpopulacji chorych na cukrzycę. Określenie stopnia nasilenia niedokrwienia w nieinwazyjnych testach obciążeniowych pozwala na pełną ocenę kliniczną i wyodrębnienie grup ze wskazaniami

**Tab. IV.1.** Kliniczne odrębności ChNS u chorych na cukrzycę.

#### **Przyspieszona historia naturalna:**

- wcześniejsze występowanie objawów
- skrócenie okresu objawów bez zawału serca
- zwiększenie zapadalności i śmiertelności z powodu zawału serca
- zwiększenie częstości powikłań, szczególnie niewydolności serca i zaburzeń rytmu, blok II i III stopnia

#### **Zwiększenie częstości niemego niedokrwienia i niemego zawału serca**

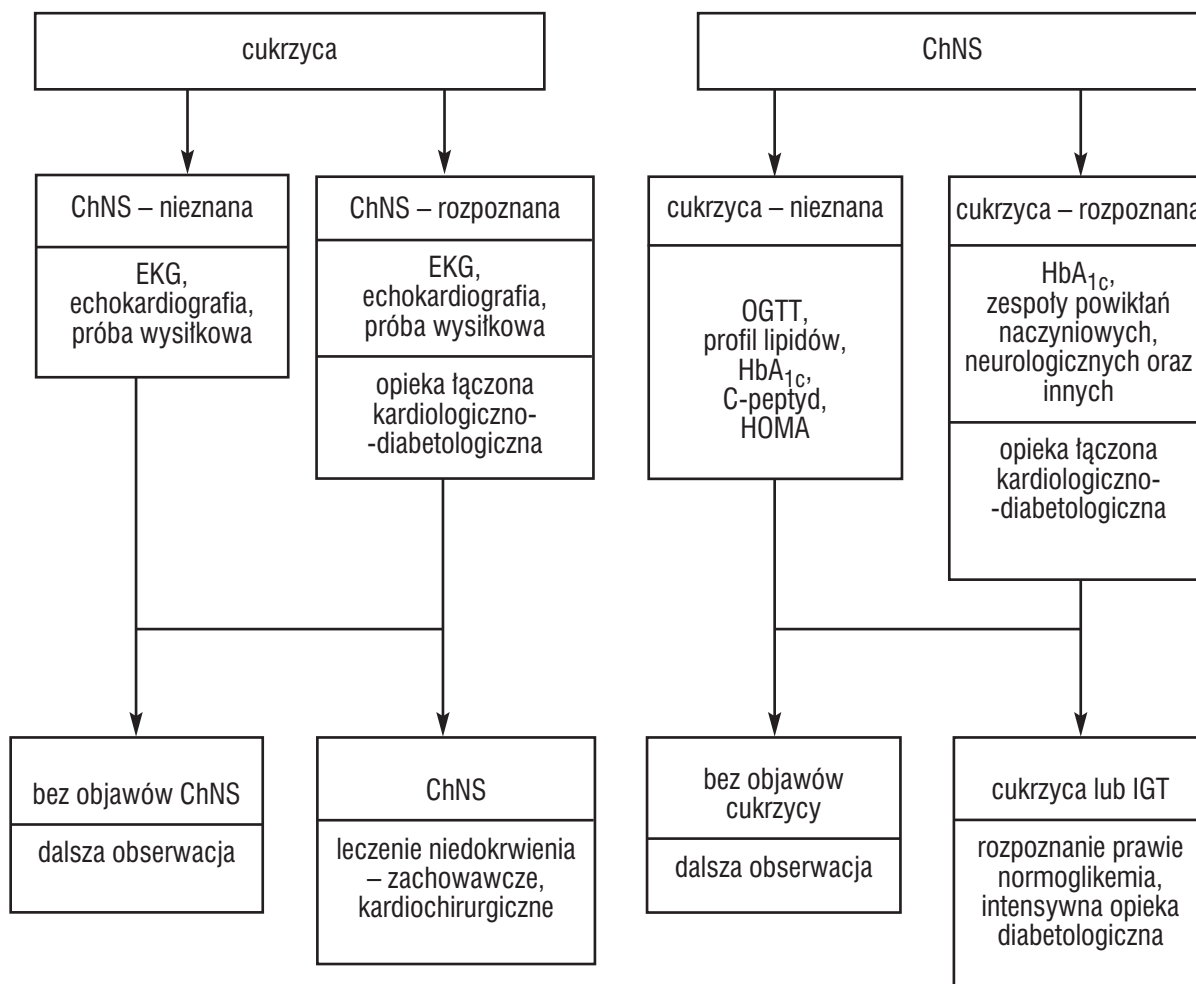
#### **Zmiany stwierdzone podczas koronarografii:**

- częściej rozległe zwężenia znajdują się w 2 lub 3 tętnicach, czasami większe tętnice nie są zwężone, natomiast obserwuje się zmiany w postaci zwolnienia przepływu i arteriopatii

#### **Choroby współistniejące:**

- częste współistnienie makroangiopatii tętnic lub kardiomiopatii nadciśnieniowej albo metabolicznej

#### **Utrudnione warunki zapobiegania i leczenia**



**Ryc. IV.1.** Plan badania diagnostycznego (wg *Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of ESC and EASD. Eur Heart J* 2007; 28: 88).

OGTT – test doustnego obciążenia glukozą, HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikowana, HOMA – *homeostasis model assessment*, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy, ChNS – choroba niedokrwienia serca.

do badań inwazyjnych (koronarografia) nawet przy braku typowych dolegliwości dławicowych. Badania nieinwazyjne pozwalają określić prawdopodobieństwo obecności zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i przez stratyfikację ryzyka ustalić wskazania do wykonania badań inwazyjnych. Dlatego każda osoba z cukrzycą i upośledzoną tolerancją glukozy powinna podlegać czynnej ocenie klinicznej.

Istnieje wiele okoliczności klinicznych, które stanowią wskazanie do wykonania pozaplanowych badań diagnostycznych. Przedstawiono je w dalszej części w formie pierwszej rekomendacji.

Diagnostykę ChNS przeprowadza się w ramach badań planowych, które wykorzystuje się niezależnie od obecności objawów klinicznych. W tym zakresie można by przedstawić kolejną rekomendację.

## Rekomendacja

Wskazania do wykonania badań diagnostycznych w kierunku ChNS u chorych na cukrzycę obejmują:

- 1) obecność typowych lub nietypowych objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego;
- 2) stwierdzenie w spoczynkowym zapisie EKG cech sugerujących niedokrwienie lub przebyty zawal serca;
- 3) współistnienie zmian miażdżycowych w tętnicach szyjnych lub obwodowych;
- 4) planowane rozpoczęcie intensywnych ćwiczeń fizycznych u osób >35. roku życia, w przeszłości prowadzących mało aktywny tryb życia;
- 5) cukrzycę typu 1 trwającą >15 lat;

6) występowanie – poza cukrzycą – 2 lub więcej czynników ryzyka:

- stężenia cholesterolu całkowitego >175 mg/dl (4,8 mmol/l), frakcji LDL cholesterolu  $\geq$ 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub frakcji HDL cholesterolu <40 mg/dl (1,02 mmol/l),
- wartości ciśnienia tętniczego >140/90 mm Hg,
- palenia tytoniu,
- wywiadu rodzinnego dotyczącego przedwczesnego występowania miażdżycy,
- obecności mikroalbuminurii lub makroalbuminurii,
- obecności neuropatii autonomicznej.

## Rekomendacja

Planowe badania diagnostyczne w kontroli ChNS należy wykonywać co 2 lata. Obejmują one testy – próbę wysiłkową EKG i stress-echo – oraz diagnostykę głównych czynników ryzyka.

**Postępowanie diagnostyczne w praktyce obejmuje:**

- 1) stały, systematyczny monitoring czynników ryzyka swoistych dla cukrzyki i niezależnych od tej choroby, raz w roku badania kontrolne na ich obecność;
- 2) spoczynkowe badanie EKG co 6–12 mies.;
- 3) testy obciążeniowe przy występowaniu typowych i/lub nietypowych objawów wskazujących na obecność ChNS oraz przy obecności w zapisie EKG zmian świadczących o niedokrwieniu mięśnia sercowego i/lub przebyłym zawale serca (nawet przy braku dolegliwości dławicowych);

4) test wysiłkowy (TW), który zaleca się:

- osobom >35. roku życia co 2 lata,
- gdy obecne są dwa lub więcej czynników ryzyka ChNS współistniejące z cukrzycą,
- gdy występują typowe lub nietypowe dolegliwości bólowe w klatce piersiowej lub nieprawidłowy zapis spoczynkowego EKG;

5) przy niejednoznacznych wynikach testu wysiłkowego (*nieme* niedokrwienie, TW łagodnie dodatni) lub braku możliwości jego wykonania uzupełnienie diagnostyki innymi metodami oceniającymi niedokrwienie serca; ocena obszaru aktywnego niedokrwienia oraz potencjalności jego odwracalności w badaniach obrazowych, takich jak echokardiografia obciążeniowa i scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego;

6) wykorzystanie tomografii komputerowej (EBCT/MSCT) do oceny stopnia uwapnienia naczyń.



**Koronarografię należy wykonać u pacjentów z:**

- 1) wybitnie dodatnim wynikiem testu wysiłkowego ze znacznie ograniczoną tolerancją wysiłku (obniżenie ST >2 mm przy obciążeniu <5 MET wg protokołu Bruce'a) i/lub nieprawidłową reakcją hemodynamiczną na wysiłek – brak wzrostu lub zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego podczas wysiłku, niedostateczne przyspieszenie czynności serca oraz pojawienie się złożonych zaburzeń rytmu serca,
- 2) objawami dławicowymi (w III/IV klasie wg CCS) leczonych bez powodzenia farmakologicznie,
- 3) miernie nasiloną dławicą (w I/II klasie wg CCS) lub bezobjawowych, ale z dużym ryzykiem określonym w badaniach nieinwazyjnych,
- 4) nieprawidłowym wynikiem scyntygrafii perfuzyjnej serca,
- 5) dużym potencjalnym obszarem niedokrwienia w nieinwazyjnych badaniach czynnościowych.

**3. Rekomendowane rutynowe metody diagnostyczne*****Elektrokardiografia spoczynkowa***

Elektrokardiografia spoczynkowa to badanie nadal najczęściej stosowane w diagnostyce chorób serca. U chorych na cukrzycę należy je wykonywać co 6–12 mies. Umożliwia niekiedy wykrycie *niemego* niedokrwienia lub blizny po przebytym bezbólowym zawale serca. Czułość spoczynkowego EKG jest jednak niewielka – wynosi ok. 60%. Z tego powodu u osób z cukrzycą z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, bez względu na obecność typowych lub nietypowych dolegliwości, należy dodatkowo wykonać test wysiłkowy.

***Elektrokardiograficzny test wysiłkowy***

Test ten nie tylko pozwala na wykrycie niedokrwienia i ocenę jego związku z zaburzeniami rytmu, ale umożliwia także określenie tolerancji wysiłku oraz reakcji ciśnienia tętniczego i częstości pracy serca na obciążenie. Istotną wadą testu wysiłkowego jest stosunkowo mała w stosunku do potrzeb klinicznych czułość (ok. 65%) i swoistość (ok. 77%). Czułość testu staje się zadowalająca dopiero wtedy, gdy co najmniej 2 tętnice wieńcowe są istotnie zwężone.

Test wysiłkowy ma także wartość prognostyczną i ułatwia zaplanowanie dalszego postępowania diagnostycznego.

- **Test wysiłkowy ujemny** – pacjent dobrze toleruje wysiłek >10 MET (3. stopień wg protokołu Bruce'a). Ryzyko zaawansowanej ChNS i wystąpienia poważnych incydentów sercowych jest małe. Pacjent bez dolegliwości nie wymaga dalszej diagnostyki, ale powinien być okresowo (co 1–2 lata) poddany badaniom kontrolnym.
- **Niemie niedokrwienie** – obniżenie odcinka ST o 1–1,5 mm u pacjenta bez dolegliwości stenokardialnych, dobrze tolerującego obciążenie 10 MET. Uzupełnieniem testu wysiłkowego może być monitorowanie EKG metodą Holtera oraz USG serca. Przy niejednoznacznych wynikach powyższych badań należy wykonać echokardiografię obciążeniową lub scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego.
- **Test wysiłkowy dodatni** – obniżenie odcinka ST o 1–1,5 mm w jednym lub kilku odprowadzeniach, przy małym obciążeniu (<7 MET) ze współistniejącymi bólami dławicowymi lub bez nich. Należy wykonać echokardiografię obciążeniową lub scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego.

- **Test wysiłkowy wybitnie dodatni** – znacznie upośledzona tolerancja wysiłku (<5 MET wg protokołu Bruce'a), brak wzrostu lub spadek ciśnienia tętniczego podczas wysiłku, niedostateczne przyspieszenie czynności serca. W zapisie EKG obniżenia odcinka ST >2 mm w kilku odprowadzeniach oraz złożone zaburzenia rytmu serca. Pacjentów z takim wynikiem testu wysiłkowego należy kierować na koronarografię. U wielu chorych na cukrzycę przeprowadzenie testu wysiłkowego bywa trudne ze względu na obniżenie sprawności fizycznej i obecność neuropatii obwodowej. Przy trudnościach w osiągnięciu limitu tętna test wysiłkowy może być niediagnostyczny. W takich przypadkach należy wykonać badania o większej czułości i swoistości – echokardiografię obciążeniową i scyntyografię serca.
- Test wysiłkowy jest w panelu podstawowym badań przesiewowych chorych na cukrzycę w kierunku choroby wieńcowej. Powinien dotyczyć okresowo wszystkich osób z cukrzycą. Próbę wysiłkową traktuje się jako rutynowe badanie okresowe raz na 2 lata u osób >35. roku życia.
- Chorzy z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej (zwłaszcza klinicznie i elektrokardiograficznie) <7 METS należą (wg standardów ESC 2006) do grupy pośredniego lub nawet dużego ryzyka choroby wieńcowej. U takich pacjentów celowe jest rozważenie wskazań do koronarografii. U większości z nich można pominąć echokardiografię obciążeniową lub scyntyografię perfuzyjną.
- Chorzy z dodatnim wynikiem próby wysiłkowej (ale przy dobrej tolerancji wysiłku) należą do grupy pośredniego ryzyka choroby wieńcowej. Istnieją więc u nich wskazania np. do przeprowadzenia echokardiografii obciążeniowej lub scyntyografii perfuzyjnej.
- Odraczenie diagnostyki choroby wieńcowej na podstawie prawidłowego

echokardiogramu i 24-godzinnego monitorowania EKG może być kontrowersyjne. W diagnostyce choroby wieńcowej zgodnie ze standardami ESC monitorowanie holterowskie EKG zaleca się jedynie przy podejrzeniu zaburzeń rytmu (klasa I) lub duszniczy naczyńskurczowej (klasa IIA).

### **Monitorowanie EKG metodą Holtera**

Monitorowanie EKG metodą Holtera stanowi ważne uzupełnienie testu wysiłkowego. Pozwala nie tylko wykryć niedokrwienie (objawowe lub *nieme*) i ustalić czas jego trwania, ale także występowanie zaburzeń rytmu i przewodnictwa oraz ich związek z niedokrwieniem lub wysiłkiem. Całodobowe monitorowanie umożliwia także analizę zmienności rytmu zatokowego oraz czasu trwania odstępu QT, zależnych od wpływu autonomicznego układu nerwowego. U osób z neuropatią autonomiczną stwierdza się zmniejszenie lub brak zmienności rytmu zatokowego, a także wydłużenie odstępu QT. Parametry te wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia groźnych arytmii i nagłego zgonu sercowego.

### **Badanie echokardiograficzne**

Badanie to pozwala wykryć zaburzenia kurczliwości mięśnia sercowego oraz obecność jego przerostu, np. u osób z nadciśnieniem tętniczym. U chorych na cukrzycę w następstwie mikroangiopatii dochodzi do zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory, które często pojawiają się wcześniej niż upośledzenie funkcji skurczowej.

U osób z cukrzycą częściej występować może bezobjawowa dysfunkcja lewej komory. Może być wynikiem częstszego pojawiania się bezobjawowego niedokrwienia prowadzącego do zaburzeń funkcji lewej komory, *niemych* klinicznie zawałów serca oraz rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej.

### **Echokardiografia obciążeniowa**

W badaniu tym wykorzystuje się środki farmakologiczne (najczęściej dobutaminę, rzadziej dipirydamol lub adenozyne). Stosuje się u pacjentów, którzy nie mogą wykonywać testu wysiłkowego lub uzyskują niejednoznaczne lub niemożliwe do interpretacji wyniki. W przeciwieństwie do elektrokardiograficznego testu wysiłkowego echokardiografia obciążeniowa odznacza się wysoką czułością i swoistością (ok. 80%), jednakową u mężczyzn i kobiet. Jednak u ok. 10–30% chorych z powodu braku dobrej jakości tzw. *okna akustycznego* nie można wykonać tego badania.

### **Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego**

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego jest wskazana, jeżeli nie ma możliwości wykonania EKG wysiłkowego czy echokardiografii obciążeniowej lub interpretacja bywa utrudniona. Scyntyografię perfuzyjną mięśnia sercowego najczęściej wykonuje się metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) z użyciem talu 201 lub technetu. Ocena polega na porównaniu scyntygramów mięśnia lewej komory w czasie stosowania bodźców zwiększających zapotrzebowanie miokardium na tlen lub wywołujących zaburzenia perfuzji (wysilek, dipirydamol, dobutamina) ze scyntygramem spoczynkowym. Słabsze gromadzenie znacznika na scyntygramach wysiłkowych przy prawidłowym gromadzeniu w spoczynku wskazuje na obecność aktywnego niedokrwienia mięśnia sercowego. Nieprawidłowości w gromadzeniu się znacznika w scyntygramie spoczynkowym przemawiają za trwałym upośledzeniem perfuzji (blizna po przebytym zawale). Metoda charakteryzuje się dużą czułością (80–90%) i swoistością (ok. 90%) w rozpoznawaniu ChNS.

### **Koronarografia**

Koronarografia nadal stanowi *złoty standard* w ocenie zmian chorobowych w tętnicach wieńcowych. Należy ją wykonać u każdego chorego na cukrzycę prezentującego typowe objawy dławicowe i/lub dodatni wynik jednego lub kilku przedstawionych w dalszej części badań nieinwazyjnych. U chorych na cukrzycę częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się istotne zwężenia w 2 lub 3 tętnicach wieńcowych oraz zmiany w dystalnych odcinkach naczyń.

*Wskazania do koronarografii klasy I obejmują szczególnie następujące stany (wg IV-V/16):*

- ciężką stabilną dławicę (klasa III i IV wg CCS) u chorych z dużym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej,
- ciężką stabilną dławicę (klasa III i IV wg CCS), szczególnie przy braku adekwatnej reakcji na leczenie farmakologiczne,
- łagodną lub umiarkowaną dławicę u chorych z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, określonym na podstawie badań nieinwazyjnych (tzn. badania te wskazują na zagrożenie niedokrwieniem dużego obszaru mięśnia sercowego),
- po zatrzymaniu krążenia,
- poważne komorowe zaburzenia rytmu,
- nawrót umiarkowanej lub ciężkiej dławicy po wcześniejszym leczeniu inwazyjnym,
- stabilną dławicę u chorych, u których rozważa się przeprowadzenie poważnej operacji niekardiochirurgicznej, szczególnie naczyniowej.

*Dane technologiczne dotyczące rekomendowanych metod diagnostycznych zestawiono w tab. IV.2.*

Charakterystykę innych technik przedstawiono w tab. IV.3.

**Tab. IV.2.** Dane technologiczne rekomendowanych metod diagnostycznych.

<b>Technika</b>	<b>Zalety</b>	<b>Wady</b>	<b>Ocena</b>
koronarografia – punktacja zmian w tętnicach, odsetki zwężenia	badanie powszechnie dostępne, ocena oparta na badaniach wieloośrodkowych	inwazyjność, ocena wyłącznie wielkości światła tętnicy, porównywanie z tętnicami tej samej osoby, zmiany dotyczące światła tętnic są późne, ekspozycja na promieniowanie	konieczne uwzględnienie całokształtu obrazu klinicznego, zaakceptowane kryterium do ustalania wskazań do interwencji
wymiar intima media tętnicy szyjnej (IMT) (zmiany w średniej IMT – USG)	nieinwazyjność, dostępność, doświadczenie w badaniach wieloośrodkowych, niski koszt	zmiany są późne, trudności techniczne, badanie tętnic poza sercem, możliwość wskazań zmian miażdżycowych	skojarzenie z czynnikami ryzyka ChNS, ocena łączna tętnic domózgowych i pośrednio wieńcowych
wewnątrz tętnicza USG – tętnice wieńcowe, odsetkowa ocena objętości blaszki miażdżycowej i zmian w tym zakresie	bezpośrednie obrazowanie zmian, wykazywanie szybkiego upływu leczenia	inwazyjność, ocena anatomii, a nie funkcji	ocena skojarzenia wyników z incydentem klinicznym nie w pełni ugruntowana

**Tab. IV.3.** Inne techniki diagnostyczne.

<b>Technika</b>	<b>Zalecenia</b>
echokardiografia lub scyntygrafia perfuzyjna po farmakologicznej lub wysiłkowej prowokacji niedokrwienia	wszyscy chorzy, u których nie można wykonać elektrokardiogramu wysiłkowego lub jego wynik jest niemiernodajny
tomografia komputerowa wiązki elektronowej ( <i>electron beam computed tomography</i> – EBCT), tomografia wielorzędowa w celu oceny uwapnienia tętnic wieńcowych	osoby z małym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej i niejednoznacznym wynikiem testów prowokacyjnych (z wysiłkowym badaniem EKG, echokardiograficznym lub scyntygraficznym)
angiografia za pomocą tomografii komputerowej po dożylnym podaniu środka cieniującego	osoby z małym prawdopodobieństwem choroby wieńcowej i niejednoznacznym wynikiem testów prowokacyjnych (z wysiłkowym badaniem EKG, echokardiograficznym lub scyntygraficznym)

(wg IV-V.1, 2, 3, 4, 5, 9, 8,10).

## V. LECZENIE STABILNEJ NIEDOKRWIENNEJ CHOROBY SERCA – ODRĘBNOŚCI KARDIODIABETOLOGICZNE

### Wytyczne dotyczące leczenia stabilnej niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę

#### 1. Zasady leczenia stabilnej niedokrwiennej choroby serca u osób z cukrzycą

Ogólną rekomendację odnoszącą się do taktyki leczenia podano poniżej.

##### Rekomendacja

##### Wybór metod leczenia chorób sercowo-naczyniowych

Konieczne są:

- odpowiednia modyfikacja stylu życia w zakresie żywienia, ilości wysiłku fizycznego, obciążenia pracą zawodową i redukcji stresów środowiskowych,
- niepalenie tytoniu,
- niepicie alkoholu,
- niestosowanie leków diabetogennych i zaburzających metabolizm,
- uzyskiwanie pożądanego celu leczenia w zakresie glikemii i pozahiperglykemicznych czynników ryzyka miażdżycy,
- leki przeciwcukrzycowe wywierające plejotropowy wpływ na czynniki ryzyka miażdżycy,
- leki przeciwniedokrwienne,
- leki ograniczające zaburzenia atero-genne – poza hiperglikemią,
- leki zmniejszające nasilenie powikłań ChNS – arytmii, niewydolności serca, incydentów zakrzepowo-zatorowych, ryzyka nagłego zgonu,
- rewaskularyzacja z preferencją dla pomostowania aortalno-wieńcowe-

go (*coronary arterial bypass grafting* – CABG) lub stentów uwalniających leki immunosupresyjne,

- aktywne leczenie zespołów powikłań lub dodatkowych chorób współistniejących z cukrzycą.

#### 2. Niepełne wykorzystywanie szansy farmakoterapii niedokrwiennej choroby serca u chorych na cukrzycę

Wydaje się, że odpowiednie, oparte na dowodach postępowanie farmakologiczne w chorobie niedokrwiennej serca (ChNS) u chorych na cukrzycę wciąż nie jest w pełni wykorzystywane.

W badaniu EURO ASPIRE przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że wśród chorych, którzy przeżyli pierwsze 3 mies. po zawale serca, 38% otrzymywało  $\beta$ -bloker, 17% ACE-I, 10% leki hipolipemiczne, a 75% ASA. Większość tych pacjentów (78% mężczyzn i 86% kobiet) miało stężenie cholesterolu równe lub  $<5$  mmol/l. W podobnym badaniu europejskim obejmującym 9 krajów i 3569 pacjentów (w tym 641 chorych na cukrzycę) z niestabilną chorobą wieńcową po przebytych zawale mięśnia serca 81% otrzymywało leczenie przeciwplatekcyjne, 58%  $\beta$ -blokery, 38% ACE-I, a 32% leki hipolipemizujące. Odsetki osób po przebyciu zawału serca nieotrzymujących leków o udowodnionym, pozytywnym wpływie są znaczne – być może pogarsza to rokowanie.

W innym badaniu obejmującym pacjentów po przebytych zawałach mięśnia serca tylko 23% chorych na cukrzycę (w porównaniu z 52% bez cukrzycy) miało zaleconą terapię  $\beta$ -blokerami po wyjściu ze szpitala. Przeciwwskazania do leczenia tymi lekami stwierdzono u 355 chorych na cukrzycę i 19% osób bez cukrzycy.

W badaniu DARTS wśród pacjentów, którzy przebyli zawał mięśnia serca, 147 chorowało na cukrzycę typu 2, a 256 stanowiło grupę kontrolną bez cukrzycy. Oceniano ich po 18 mies. od rozpoznania. Wśród chorych na cukrzycę 34% otrzymało ASA, 16% leczenie przeciwzkrzepowe, natomiast 11% –  $\beta$ -bloker.

Należy pamiętać o właściwej farmakoterapii w pełnym zakresie wskazań i w odniesieniu do wszystkich chorych jako istotnym czynnikiem polepszającym rokowanie w ChNS u chorych na cukrzycę. Intensywna farmakoterapia przyczynia się do istotnego zmniejszenia wysokiej śmiertelności i umieralności w tej grupie osób. Według badania COURAGE może ono stanowić równoważnik zabiegu PCI.

Przypomnieć należy także, że inne formy patologicznej hiperglikemii, takie jak hiperglikemia na czczo lub też upośledzenie tolerancji glikemii, czyli *stan przedcukrzycowy*, stanowią równoważnik ChNS. Wymagają więc podobnego ujęcia farmakoterapii.

### 3. Leczenie hipoglikemizujące w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca i cukrzycy

Wykazano, że długotrwale utrzymująca się skutek niedostatecznego leczenia cukrzycy hiperglikemia powoduje zwiększenie chorobowości i śmiertelności z powodu chorób serca. Zwiększone stężenie HbA<sub>1c</sub> łączy się z podwyższoną śmiertelnością z powodu zawału serca (Oswald G i wsp. Lancet 1984).

Jak wykazano w wielu badaniach, a także w *Diabetes Control and Complications Trial* (Nathan D i wsp. NEJM 1993) intensywne leczenie hipoglikemizujące i zmniejszenie odsetka HbA<sub>1c</sub> u osób z cukrzycą typu 1 zredukowało istotnie hipercholesterolemię (o 43%) i ryzyko epizodów wynikających z miażdżycy większych tętnic (o 41%). Zmniejszenie to nie osiągnęło jednak poziomu istotności statystycznej. W badaniach UKPDS (Lancet 1998) w grupie blisko 400 nowo zdiagnozowanych chorych na cukrzycę typu 2 leczonych intensywnie wykazano zmniejszenie ryzyka zawału serca ( $p=0,052$ ) i nagłej śmierci sercowej, ale na pograniczu statystycznej znamienności różnicy. Być może intensywne leczenie hipoglikemizujące u chorych na cukrzycę typu 2 i ustaloną już ChNS dałoby wyniki bardziej znaczące.

#### *Pochodne sulfonilomocznika a adaptacja serca do niedokrwienia*

Wiadomo, że otwarcie ATP-wrażliwych potasowych kanałów błony komórkowej i mitochondriów w komórkach mięśnia serca powoduje utrzymywanie ujemnego potencjału elektrycznego błon komórkowych. Zmniejsza to z kolei napływ jonów Ca<sup>2+</sup> do cytozolu. Jest to ważny mechanizm kardioprotekcyjny w niedokrwieniu serca. Ten biomolekularny odczyn zwiększa patofizjologiczny efekt *hartowania* serca przez niedokrwienie (ang. *preconditioning*) i zmniejsza ryzyko powstania martwicy serca z powodu niedokrwienia. Niektóre pochodne sulfonilomocznika łączące się z receptorem SUR2A Kir 6.2 w kardiomiocytach blokują ten efekt. Są *nieprzyjazne* w niedokrwieniu serca. Być może właśnie ten efekt stanowi wyjaśnienie epidemiologicznej obserwacji, że stosowanie takich pochodnych sulfonilomocznika może zwiększać ryzyko zawału w przebiegu ChNS u chorych na cukrzycę. Pochodne sulfonilomocznika, blokując ATP-zależny kanał potasowy kar-

diomiocytów, zmieniają także regulację czasu trwania potencjałów czynnościowych serca (Cole W i wsp. Circ Res 1991, Kubota I i wsp. Circulation 1993). Zwiększa się w ten sposób ryzyko zaburzeń rytmu serca. Istnieją badania wskazujące, że niektóre pochodne sulfonilomocznika, takie jak gliklazyd, łączą się wybiórczo tylko z receptorem dla sulfonilomocznika komórek B (powodując uwolnienie insuliny), ale prawie nie wiążą się z receptorem dla sulfonilomocznika kardiomiocytów. W ten sposób nie wywierałyby negatywnego efektu na przebieg ChNS u chorych na cukrzycę typu 2. Takich efektów nie powoduje, oczywiście, także insulina.

#### 4. Wytyczne farmakoterapii kardiologicznej w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca

##### Przegląd grup leków

W tab. V.I. podano przegląd głównych grup leków rekomendowanych w leczeniu stabilnej ChNS odnoszący się także do rekomendacji kardiometabolicznych.

Głównym celem leczenia chorych ze stabilną chorobą wieńcową jest poprawa rokowania przez zapobieganie zawałowi serca, zgonowi oraz poprawa jakości życia pacjenta przez leczenie objawowe.

Mimo coraz częściej wykonywanych zabiegów rewaskularyzacyjnych, leczenie farmakologiczne jest nadal zasadniczym elementem terapii stabilnej ChNS i pozwala na osiągnięcie powyższych celów.

**Rekomendacje szczegółowe obejmują wybory różnych rodzajów działań.**

##### A) Poprawa rokowania chorych z przewlekłą dławicą piersiową:

###### • wytyczne podstawowe klasy I:

- 1) ASA w dawce 75–150 mg/dobę u wszystkich chorych bez przeciwwskazań,

- 2) statyny,
  - 3) ACE-I, w przypadku dodatkowych wskazań – nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, bezobjawowej dysfunkcji lewej komory, cukrzycy, przebytego zawału,
  - 4)  $\beta$ -adrenolityki, gdy istnieją dodatkowe wskazania – niewydolność serca, przebyte zawały;
    - **wytyczne podstawowe klasy IIa i IIb:**
- 1) leczenie ACE-I wszystkich osób z dławicą i rozpoznaną chorobą wieńcową (poziom wiarygodności B),
  - 2) klopidogrel jako alternatywny lek przeciwplatekcyjny u osób ze stabilną chorobą wieńcową, u których występują przeciwwskazania do ASA,
  - 3) statyny w dużych dawkach u chorych z grupy dużego ryzyka (poziom wiarygodności B).
- B) Ograniczanie objawów dławicy piersiowej:**
- **wytyczne podstawowe klasy I:**
- 1) krótko działające azotany dla przetrwania bólu,
  - 2)  $\beta$ -adrenolityki w dawkach zwiększanych do maksymalnie tolerowanych,
  - 3) blokery kanałów wapniowych lub długo działające azotany przy braku efektu lub nietolerancji  $\beta$ -adrenolityku,
  - 4) blokery kanałów wapniowych z grupy pochodnych dwuhydropirydyny dodane, gdy niewystarczająca jest monoterapia  $\beta$ -adrenolitykiem;
- **wytyczne rozszerzone klasy IIa i IIb:**
- 1) leczenie inhibitorami węzła zatokowego (iwabradyna) przy nietolerancji  $\beta$ -adrenolityków,
  - 2) leczenie azotanem lub nikorandylem w przypadku nieskuteczności leczenia  $\beta$ -adrenolitykiem i blokerem kanału wapniowego,
  - 3) stosowanie leków metabolicznych (np. trimetazydyny) w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji dotychczasowego leczenia.

Tab. V.1. Przegląd głównych grup leków stosowanych w leczeniu ChNS

Dawkowanie	Leki	Działania uboczne	Uwagi
<b>1. Inhibitory ACE</b>			
25–150 mg/dobę, 2–3 ×	kaptopril	kaszel,	pozytywny, kardioprotekcyjny efekt w ChNS oraz przewlekłej
6–40 mg/dobę, 1–2 ×	enalapril	zaburzenia smaku,	niewydolności serca
5–40 mg/dobę, 1–2 ×	lizynopryl	rzadko – wysypka skórna,	
2,5–10 mg/dobę, 1 ×	ramipryl	obrzęk naczyniowo-ruchowy,	wpływ na nerki udowodniony w cukrzycy typu 1,
1–4 mg/dobę, 1 ×	trandolapryl		dawkowanie odpowiednie do wskaźnika nerkowego
5–10 mg/dobę, 2–3 ×	perindopryl		przesączania kłębkowego ( <i>glomerular filtrate rate</i> – GFR)
<b>2. Inhibitory receptora AT<sub>1</sub></b>			
25–150 mg/dobę, 1–2 ×	losartan		efekt nefroprotekcyjny udowodniony w nefropatii u chorych
80–230 mg/dobę, 1–2 ×	walsartan	rzadko <1% leczonych:	na cukrzycę typu 2, nie jest potrzebne przystosowanie dawki
150–300 mg/dobę, 1–2 ×	irbesartan	obrzęk naczynioruchowy	do funkcji nerek
40–80 mg/dobę, 1 ×	telmisartan		
600 mg/dobę, 1 ×	eprosartan		
<b>3. β-blokery</b>			
25–150 mg/dobę, 2–3 ×	metoprolol	mniej istotne objawy – upośledzenie	efekt kardioprotekcyjny u osób z ChNS, przewlekłą
50–300 mg/dobę, 2–3 ×		krażenia obwodowego, zmniejszenie	niewydolnością serca lub obydwooma stanami,
		tolerancji wysiłku, impotencja	zwiększają oporność na insulinę
1,25–10 mg/dobę, 1 ×	bisoprolol		
25–200 mg/dobę, 1 ×	metoprolol		
	o przedłużonym		
	działaniu		
<b>4. α-β-blokery</b>			
12,5–50 mg/dobę, 1–2 ×	karwedilol	podciśnienie ortostatyczne, skurcz oskrzeli	efekt kardioprotekcyjny w ChNS, niewydolności serca lub obu
			tych stanach, dawkowanie należy przystosować do funkcji
			nerek, zwiększa wrażliwość na insulinę
<b>5. Niedwuhydrodiprydynowe blokery wolnego kanału wapniowego</b>			
120–360 mg/dobę, 1–2 ×	diltiazem	zaparcie, rzadko skurcz serca, zwolnienie	należy unikać kojarzenia z β-blokerami ze względu na wpływ
120–240 mg/dobę, 1 ×	werapamil	przewodnictwa przedsionkowo-komorowego,	na przewodnictwo przedsionkowo-komorowe
	o przedłużonym	przerost działel	
	działaniu		
<b>6. Leki przeciwpłytkowe</b>			
	kwasy acetylosalicylowy, klopidogrel, tiklopidyna		<b>7. Leki hamujące glikoproteinę IIb/IIIa receptora płytek krwi</b>
			abcyksymab, eptifibatid, tirofiban i in.
<b>8. Leki przeciwoksydacyjne</b>			
	kwasy omega-3 – Omacor		<b>9. Kardioprotekcja wewnątrzkomórkowa</b>
			trimetazydyna 20–60 mg/1–3 ×



**Tab. V.1.** Przegląd głównych grup leków stosowanych w leczeniu ChNS – cd.

<b>10. Inne leki</b>	
<p>Iwabradyna – lek blokujący receptory komórek węża zatokowego „f”</p>	<p>zmniejsza wybiórczo wpływ węża zatokowego na częstość czynności serca; lek wskazany jest w częstoskurczu zatokowym; istnieją dowody potwierdzające jego działanie przeciwniedokrwienne – zmniejsza bóle stenokardialne; może być stosowana u osób źle tolerujących β-blokery</p>
Azotany	<p>są donatorami NO – działają wazodylatacyjnie</p> <p>obok β-blokerów stosowane mogą być w stenokardii; preparaty o przedłużonym uwalnianiu powinny być używane w sposób zapewniający okresy, kiedy leku nie ma w organizmie (1 × dziennie)</p>
Leki otwierające komórkowe kanały potasowe	<p>zwiększają napływ potasu do komórek; wpływają na zmniejszenie kurczliwości mięśnia sercowego i zużycie tlenu</p>
Leki kardioprotekcyjne	<p>zwiększają zużycie kwasów tłuszczowych, zwiększają metabolizm glukozy w komórkach mięśnia sercowego</p> <p>trimetazydyna i ranolazyna – najczęściej stosowane są jako leki uzupełniające inne metody leczenia objawowego, przeciw niedokrwiennego; kwalifikuje się do leczenia skojarzonego stabilnej ChNS u chorych na cukrzycę; ograniczają objawy choroby; nie wpływają na rokowanie w dłuższej perspektywie</p>
Statyny	<p>duża grupa preparatów, które wpływają hamująco na syntezę cholesterolu w hepatocytach; wykazują także wiele pozytywnych działań pleiotropowych, takich jak zmniejszenie aterogennego stanu zapalnego, o niewielkim nasileniu; zmniejszenie wskaźników zaburzeń czynności śródbłonna, wpływ przeciwzakrzepowy i fibrynolityczny</p> <p>dawkowanie odnosi się do poszczególnych preparatów: atorwastatyna – 10–80 mg/dobę, simwastatyna – 20–40 mg/dobę, prawastatyna – 20–40 mg/dobę; konieczne jest monitorowanie stężenia enzymów, które mogą wskazywać na powstające ostre uszkodzenie mięśni poprzecznie prążkowanych – np. fosfokinazy kreatyniny (CPK); wskazane u osób hiperglikemii występuje dodatkowo z cukrzycą, gdy obok czynnik ryzyka miażdżycy</p>

Według Bednarz B., *Kardiologia Polska* 2006; 64: 823–80

## Rekomendacje farmakoterapeutyczne

### Leczenie farmakologiczne poprawiające rokowanie

Poniżej podano rozszerzony i szczegółowy przegląd farmakologii leków stosowanych do realizacji powyżej opisanych wytycznych.

#### 4.1. Leki przeciwplatek w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca

Zwiększająca się rola leków przeciwplatekowych wymogła na towarzystwach naukowych opracowanie osobnych standardów dotyczących ich stosowania. Zalecenia takie podano w opublikowanym w 2004 r. i obowiązującym w Polsce dokumencie pod nazwą *Expert consensus document on the use of antiplatelet agents* sygnowanym przez specjalnie powołaną grupę roboczą ESC.

Zgodnie ze standardami idealny lek przeciwplatekowy powoduje szybkie blokowanie pojedynczego mechanizmu agregacyjnego. Najlepiej, jeśli blokada jest skuteczna przy podawaniu leku raz na dobę i nie wpływa na inne efekty działania płytek. Taki mechanizm działania wykazują obecnie jedynie dwa preparaty przeciwplatekowe – ASA i kłopidogrel.

#### **Kwas acetylosalicylowy**

Kwas acetylosalicylowy (ASA) jest najczęściej stosowanym lekiem w chorobie wieńcowej. W metaanalizie dużych badań klinicznych dowiedziono, że terapia tym preparatem zmniejsza ryzyko wystąpienia powtórnego zawału serca oraz udaru mózgu o 25% i niestabilnej dławicy piersiowej o 50%.

Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie blokuje cyklooksygenazę 1 płytkową (COX-1), a tym samym hamuje wytwarzanie tromboksanu A<sub>2</sub> odgrywającego podstawową rolę w agregacji płytek krwi. Całkowite zahamowanie COX-1 na-

stępuje przy przewlekłym przyjmowaniu leku w dawce  $\geq 75$  mg/dobę. Stosowanie dawki 75–150 mg/dobę wydaje się optymalne, ponieważ stopień redukcji ryzyka względnego po tym leku maleje przy zastosowaniu zarówno dawek mniejszych, jak i większych. Z kolei objawy uboczne, szczególnie ze strony przewodu pokarmowego zależą od wielkości dawki.

W grupie chorych na cukrzycę z uwagi na wyjściowe większe ryzyko naczyniowe oraz doniesienia o częstszym zjawisku aspirynooporności stosowane dawki powinny być nieco większe od powszechnie zalecanych. Nie znalazło to jednak wyraźnego odzwierciedlenia w ostatnio publikowanych standardach.

Kwas acetylosalicylowy w dawkach 75–150 mg/dobę podawany doustnie zaleca się w prewencji wtórnej osobom ze współistniejącą ChNS, miażdżycą tętnic kończyn dolnych oraz po przebytym udarze mózgu. Nie ma również wątpliwości dotyczących stosowania ASA w prewencji pierwotnej u chorych na cukrzycę. Według ADA i PTD w prewencji pierwotnej zaleca się małe dawki ASA chorym na cukrzycę ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do obciążających czynników należą wiek  $>40$ . roku życia, dodatni wywiad rodzinny, obecność nadciśnienia tętniczego, palenie papierosów, dyslipidemia oraz albuminuria.

#### **Kłopidogrel**

Pochodne tienopirydyny hamują wybiórczo agregację płytek krwi na drodze blokowania receptorów dla ADP.

Kłopidogrel jest alternatywą dla ASA wśród stosowanych długotrwale leków przeciwplatekowych. To silny i względnie bezpieczny lek antyagregacyjny.

Podstawowym badaniem dokumentującym stosowanie kłopidogrelu u osób ze stabilną chorobą wieńcową jest badanie CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*), które

obejmowało trzy duże grupy chorych po zawale serca, udarze mózgu lub z chorobą naczyń obwodowych. Przyjmowanie kłopidogrelu w dawce 75 mg/dobę w porównaniu z ASA (325 mg/dobę) okazało się nieco bardziej skuteczne w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym w grupie dużego ryzyka.

Trwają intensywne badania nad nowymi pochodnymi tienopirydyn. Jedną z nich jest prasugrel, którego aktywny metabolit jest antagonistą receptora płytkowego P2Y<sub>12</sub>. Lek ten zarówno u osób zdrowych, jak i z ChNS odznacza się w porównaniu z kłopidogrelem większym potencjałem antyagregacyjnym. Wyniki badania PRINCIPLE-TIMI 44 (*Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial*) opublikowane na łamach czasopisma *Circulation* wykazały lepszy efekt przeciwplateletowy w porównaniu z kłopidogrelem u pacjentów poddawanych planowym zabiegom cewnikowania naczyń wieńcowych. Korzystne wyniki dla prasugrelu potwierdziło również badanie TRYTON-TIMI 38 dotyczące stosowania leku łącznie z ASA w ACS.

Silniejsze działanie antyagregacyjne leku może mieć korzystne znaczenie w grupie chorych na cukrzycę, u których – jak wiadomo – występują swoiste zaburzenia krzepnięcia, zwane trombofilią cukrzycową.

W szczególnych sytuacjach klinicznych istnieją udokumentowane wskazania do długotrwałej, podwójnej terapii przeciwplateletowej – łączenia ASA i kłopidogrelu. Grupę taką stanowią pacjenci po przebytych ostrym incydencie wieńcowym, a zwłaszcza chorzy po zawale serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Powinni oni otrzymywać w terapii skojarzonej ASA i kłopidogrel co najmniej przez rok.

Drugą grupę stanowią pacjenci z implantowanymi stentami, w tym uwalniającymi

leki antyproliferacyjne, u których istnieją wskazania do rocznej terapii podwójnej po zabiegu PCI. Terapia skojarzona lekami antyagregacyjnymi nie jest obecnie jednoznacznie zalecana osobom ze stabilną chorobą wieńcową.

*Podsumowanie stosowania leków przeciwplateletowych przedstawiono w tab. V.2.*

Tiklopidyna jest lekiem starszej generacji. Jej efekt działania występuje z opóźnieniem, po kilku dniach podawania. Stosowana do niedawna w przypadku nietolerancji ASA i po zabiegach interwencyjnych na naczyniach wieńcowych dziś z uwagi na stosunkowo częste groźne działania niepożądane prawie wychodzi z użycia. Ponadto wytyczne europejskie przypominają, że leku nie zarejestrowano do podawania chorym po zawale serca, dlatego nie powinien być stosowany w tej grupie.

### **Antagoniści receptora płytkowego GP IIb/IIIa**

Wiodącą rolę w agregacji płytek odgrywają zlokalizowane na ich powierzchni glikoproteinowe receptory płytkowe IIb/IIIa. Odkrycie oraz zsyntetyzowanie związków powodujących ich zablokowanie, takich jak abcyksymab, eptifibatyd czy tirofiban, stanowiło istotny postęp w leczeniu przeciwplateletowym. W leczeniu zachowawczym stabilnej choroby wieńcowej leki tej grupy nie znalazły dotychczas zastosowania. Nie wykazano także korzyści z przyjmowania doustnych preparatów blokujących GP IIb/IIIa.

## **4.2. Doustne leki przeciwzakrzepowe**

Nie zaleca się podawania doustnych leków przeciwzakrzepowych (acenokumarol, warfaryna) osobom ze stabilną chorobą wieńcową, jeśli nie istnieją inne dodatkowe wskazania, takie jak migotanie przedsionków. Dotyczy to także łączenia ich z ASA u chorych po przebytych rozległym zawale serca z zakrzepami przyściennymi, obecnością skrzepliny

**Tab. V.2.** Stosowanie leków przeciwplatek (źródła IV–V).

Wskazania	Lek, dawka	Czas stosowania
stabilna choroba wieńcowa: • prewencja pierwotna • prewencja wtórna	ASA, 75–150 mg/dobę	całe życie
stabilna choroba wieńcowa: • nietolerancja ASA	klopidogrel, 75 mg/dobę	całe życie
leczenie po zabiegu PCI: • stent metalowy (BMS) • stent powlekany (DES)	terapia złożona – ASA + klopidogrel	• 4 tyg. po PCI • 12 mies. po PCI

w lewej komorze, incydentami zatorowo-zakrzepowymi w wywiadzie.

### 4.3. Leki hipolipemizujące w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca

#### Zaburzenia lipidowe u chorych na cukrzycę a ryzyko naczyniowe

U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do specyficznych zaburzeń lipidowych, a także kumulacji czynników ryzyka. Dyslipidemia zależna w znacznej mierze od hiperinsulinemii charakteryzuje się zwiększonym stężeniem trójglicerydów i zmniejszeniem frakcji HDL cholesterolu, głównie jego frakcji HDL2. Zwiększone stężenie frakcji LDL cholesterolu, jego glikacja i powstawanie małych, gęstych cząsteczek LDL w istotny sposób wpływają na aterogenezę i formowanie się blaszki miażdżycowej. Wyniki badania UKPDS wykazały, że zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o 1 mmol/l wiąże się ze wzrostem częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych o 57%. Z kolei małe stężenie frakcji HDL cholesterolu było ważnym czynnikiem prognostycznym chorób naczyniowych. Jego zwiększenie o 0,1 mmol/l wiązało się z 15-procentową redukcją częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Wciąż w wątpliwość poddaje się istnienie bezpośredniego związku między zwiększonym stężeniem trójglicerydów a ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano jednak, że duże stężenie trójglicerydów i małe stężenie frakcji

HDL cholesterolu koreluje istotnie w obserwacji odległej z częstością wszystkich zdarzeń wieńcowych oraz zgonów spowodowanych przez ChNS.

#### Statyny

Dotychczas nie przeprowadzono żadnego dużego badania w prewencji wtórnej obejmującego wyłącznie chorych na cukrzycę. Wiele cennych informacji przyniosły natomiast badania z randomizacją 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), CARE (*Cholesterol and Recurrent Events Study*) oraz LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study*). W analizie *ex post* podgrup osób z cukrzycą typu 2 leczonych statynami udowodniono, że chorzy ci odnoszą znacząco większe korzyści w postaci redukcji incydentów wieńcowych i ogólnej śmiertelności w porównaniu z osobami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Korzystne rezultaty potwierdzono w innych badaniach klinicznych w prewencji wtórnej, szczególnie w badaniu HPS (*Heart Protection Study*).

Obserwacje kliniczne wynikające z badań przeprowadzonych w dużych populacjach chorych wyraźnie wskazują na statyny jako leki pierwszego rzutu w leczeniu hipolipemizującym osób z cukrzycą i ChNS. Zarówno w polskich, jak i europejskich wytycznych wczesne i intensywne leczenie tymi preparatami zajmuje ugruntowaną pozycję.

Leczenie statynami zmniejsza również ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w profilaktyce pierwotnej, co wykazano w kontrolowanym placebo badaniu ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*). Oceniano w nim terapię za pomocą atorwastatyny w prewencji pierwotnej choroby wieńcowej u chorych na nadciśnienie tętnicze i ze stężeniem cholesterolu całkowitego  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Wśród badanych znaczny odsetek stanowili chorzy na cukrzycę. Leczenie statyną wiązało się z 36-procentową redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych. W kolejnych badaniach klinicznych HPS i CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) obejmujących osoby z cukrzycą i małym stężeniem frakcji LDL cholesterolu – 3 mmol/l (116 mg/dl) – uzyskano dane świadczące o konieczności dalszego zmniejszania stężenia frakcji LDL cholesterolu do wartości niższej, niż postulowano  $< 100$  mg/dl.

W uzupełnieniu standardów zaleca się jako opcję terapeutyczną dążenie do osiągnięcia stężenia frakcji LDL cholesterolu  $< 70$  mg/dl u wszystkich chorych z grup dużego ryzyka, w tym u osób:

- z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową i innymi istotnymi, współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. z cukrzycą),
- z istotnymi nadal źle kontrolowanymi czynnikami ryzyka (np. u osób nadal palących),
- z zespołem metabolicznym,
- po ostrych incydentach wieńcowych.

Według najnowszych wytycznych ADA u chorych na cukrzycę i stężeniem cholesterolu całkowitego  $> 3,5$  mmol/l ( $> 135$  mg/dl), aby zmniejszyć stężenie frakcji LDL cholesterolu o 30–40%, wskazane jest leczenie statyną, niezależnie od jego wartości wyjściowej.

## Rekomendacja

Statyny są lekami hipolipemizującymi pierwszego wyboru. Ich dawki dobierane są tak, aby uzyskać założony wcześniej cel terapeutyczny normolipemii. Z uwagi na specyficzne zaburzenia gospodarki lipidowej chorzy na cukrzycę wymagają często większych dawek leków. Przy trójglicerydemii  $> 200$  mg% można rozpocząć leczenie skojarzone, łącznie z fibratami, a przy dominującej hipertrójglicerydemii terapię rozpocząć od przyjmowania fibratów.

## Fibraty

Podstawowym wynikiem działania fibratów jest zmniejszenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, a także umiarkowane zredukowanie stężenia cholesterolu całkowitego. W leczeniu hipertrójglicerydemii i hiperlipidemii mieszanej szeroko stosowane są fibraty. Leki te są szczególnie przydatne u chorych na cukrzycę, u których występuje zwiększone stężenie trójglicerydów. W porównaniu ze statynami stosowanie fibratów ma znacznie mniejsze oparcie w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Fibraty – podobnie jak statyny – mają również wielokierunkowe działania pozalipidowe. W badaniu SENDCAP (*ST Mayers Ealing Nortwick Park Diabetes*) zastosowanie bezafibratu u chorych na cukrzycę i z zaburzeniami lipidowymi korzystnie wpłynęło na zmianę profilu lipidowego, a także istotnie zmniejszyło częstość zawałów i niedokrwienia.

Opublikowane ostatnio rezultaty badania FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), w którym oceniano wyniki stosowania fenofibratu w porównaniu z placebo u chorych na cu-

krzycę i z rozpoznaną chorobą wieńcową lub bez jej rozpoznania, pokazały, że leczenie to istotnie zmniejszyło łączną częstość występowania wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu udowodniono skuteczność fibratów w redukcji powikłań nie tylko makronaczyniowych, ale także mikronaczyniowych u osób z cukrzycą typu 2, przy dobrej ich tolerancji. Na tej podstawie fibraty powinny być lekami z wyboru w wybranych sytuacjach klinicznych u chorych na cukrzycę (prewencja pierwotna, małe stężenie frakcji HDL cholesterolu, zwiększone stężenie trójglicerydów, prewencja nefropatii, retinopatii, amputacji oraz makroangiopatii).

Z analizy badania FIELD wynika również fakt, że nie ma powodu do zmiany dotychczasowych strategii terapeutycznych, a statyny pozostają podstawą leczenia u większości chorych na cukrzycę.

W ciężkiej mieszanej hiperlipidemii, przy nieskutecznej monoterapii, stosuje się leczenie skojarzone fibratem i statyną. Terapię należy prowadzić pod ścisłą kontrolą, pamiętając o ryzyku wystąpienia miopatii, rhabdomyolizy oraz ostrej niewydolności nerek. Niezbędne jest poinformowanie chorego o konieczności unikania wysiłków fizycznych. W przypadku wystąpienia bólów mięśniowych należy zmniejszyć dawki lub odstawić leki. Nie powinno się także łączyć statyn o długim okresie półtrwania. Przy terapii skojarzonej zaleca się mniejsze niż w monoterapii dawki leków, nie stosuje się ich również jednocześnie (zwykle fibraty rano, statyny wieczorem). Obowiązuje kontrola objawów podmiotowych oraz aminotransferaz i CPK co 6 tyg.

### ***Ezetymib – inhibitor wchłaniania cholesterolu***

Według obecnych wytycznych ezetymib można podać wraz ze statynami pa-

cjentom dużego ryzyka, jeżeli nie uzyskuje się zmniejszenia frakcji LDL cholesterolu <130 mg/dl. Ezetymib jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego.

Skojarzone leczenie ezetymibem jest korzystną opcją terapeutyczną ze względu na komplementarny mechanizm działania, szczególnie w odniesieniu do statyn. Łączenie ezetymibu z małymi dawkami statyn skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu.

Doświadczenie wynikające ze stosowania tego leku w Polsce jest jeszcze niewielkie. Nie ma także rezultatów badań oceniających wpływ leczenia na chorobowość i umieralność. W celu zapewnienia właściwej kontroli stężenia lipidów u chorych na cukrzycę i z ciężką dyslipidemią konieczne bywa niekiedy stosowanie terapii złożonej – statynami, fibratu czy kwasu nikotynowego o przedłużonym działaniu.

Niezbędne jest, aby terapię hipolipemiczną prowadzono przewlekłe, jednocześnie w połączeniu z intensywnym leczeniem nefarmakologicznym. Leki należy dobierać indywidualnie, w zależności od rodzaju i ciężkości stwierdzanych zaburzeń. Pacjent powinien być poinformowany, że po odstawieniu leku powrócą zaburzenia lipidowe.

## **4.4. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę**

Leczenie inhibitorami konwertazy osób z chorobą niedokrwienną serca – ChNS, i dysfunkcją lewej komory ogranicza liczbę wystąpienia kolejnych epizodów wieńcowych, w tym ponownych zawałów serca i zgonów. Mechanizm działania ACE-I stał się przesłanką do zastosowania ich jako leków zapobiegających niedokrwieniu.

Podstawą działania przeciwdławicowego są korzystne zmiany hemodynamiczne (zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego) oraz strukturalne mięśnia serca i naczyń. Inhibitory ACE hamują wywołaną przez niedokrwienie aktywację neurohumoralną i wynikający z niej skurcz naczyń. Dłuższe ich stosowanie przez wpływ na układ sercowo-naczyniowy prowadzi do poprawy uszkodzonej funkcji śródbłonna. Szerokie działanie – inne niż hemodynamiczne – tej grupy leków to m.in. efekt antyproliferacyjny, przeciwmiażdżycowy i stabilizujący blaszkę miażdżycową.

Do ujawnienia się efektów przeciwniedokrwiennej niezbędny jest czas. Użyteczna klinicznie klasyfikacja ACE-I opiera się na możliwości hamowania przez niektóre z nich tkankowej, a ściślej śródbłonkowej (peryndopryl, chinapryl, ramipryl) lub osoczowej (kaptopryl, enalapryl, lizynopryl) syntezy angiotensyny. Uważa się, że hamowanie śródbłonkowej konwertazy angiotensyny daje dodatkową korzyść, takie jak wpływ na przebudowę układu sercowo-naczyniowego, łagodzenie przebiegu ChNS czy ochrona przed neuropatią cukrzycową.

Szczególne miejsce zajmują ACE-I u osób z cukrzycą. Niezwykle ważnych informacji dostarczyły wyniki badania HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*). Oceniano w nim wpływ ACE-I na występowanie incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów dużego ryzyka, jednak bez cech niewydolności lewej komory. U chorych na cukrzycę i ze współistniejącym, co najmniej jednym czynnikiem ryzyka stwierdzono znamiennej redukcję liczby incydentów sercowo-naczyniowych i mikroangiopatii, w tym jawnej nefropatii. Korzystne efekty leczenia nie wiązały się wyłącznie ze stopniem obniżenia ciśnienia tętniczego.

Inhibitory ACE stanowią klasę leków wieńcowych, które należy stosować w terapii choroby wieńcowej, także u osób bez zawału serca, niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego. Wybór preparatu powinien uwzględniać wyniki prób klinicznych, w których wykazano skuteczność terapeutyczną danego leku, a nie przynależność do danej klasy ACE-I.

Dlatego też najnowsze wytyczne ESC zalecają stosowanie w stabilnej chorobie wieńcowej ACE-I o udowodnionej skuteczności. Zaznaczono w nich, że preparaty z tej grupy mają potwierdzony wpływ na rokowanie osób ze stabilną chorobą wieńcową – ramipryl w populacji dużego ryzyka (badanie HOPE) oraz peryndopryl w znacznie szerszej grupie pacjentów zarówno dużego, średniego, jak i małego ryzyka (badanie EUROPA – *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease*). W wytycznych zwraca się także uwagę, że w badaniu PEACE (*Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition*), którego populacja była zbliżona do populacji w badaniu EUROPA, zastosowanie trandolaprylu nie zredukowało ryzyka sercowo-naczyniowego. Sugeruje to brak efektu klasy w zalecanym przez ESC stosowaniu ACE-I w stabilnej chorobie.

Obniżanie ciśnienia krwi oraz dodatkowe efekty kardioprotekcyjne, potwierdzone skutecznością w badaniach klinicznych w ChNS, dają podstawę zastosowania tych leków u osób ze stabilną dławicą piersiową i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, po zawale serca, z dysfunkcją lewej komory, a także cukrzycą.

## 4.5. Sartany

Leki z grupy antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny zajmują obecnie

ugruntowaną pozycję w leczeniu chorych na cukrzycę. Nie jest to grupa leków znajdująca się w podstawowych zaleceniach do stosowania w przewlekłej ChNS. Zajmują one jednak obok ACE-I równorzędne miejsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Sartany charakteryzują się dobrą tolerancją zarówno w monoterapii, jak i leczeniu skojarzonym. Ich stosowanie poparte jest wynikami z badań klinicznych, takich jak LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*), RENNAL (*Reduction of endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) czy DETAIL (*Diabetics Expose to Telmisartan and Enalapril*). Udowodniono szczególne korzyści z ich podawania osobom z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, mikroalbuminurią i niewydolnością nerek. Leczenie losartanem w badaniu LIFE i RENNAL, telmisartanem w badaniu DETAIL wiązało się z redukcją białkomoczu, hamowaniem progresji nefropatii oraz redukcją powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym. Dodatkowo telmisartan jako częściowy agonista receptorów PPAR- $\gamma$  – jak wykazano na modelu zwierzęcym – korzystnie wpływa na redukcję zaburzeń gospodarki lipidowej oraz zmniejsza stężenie insuliny.

#### 4.6. Leki blokujące receptory $\beta$ -adrenergiczne w leczeniu stabilnej niedokrwiennej choroby serca

Analizując najnowsze wytyczne ESC, należy zauważyć, że najwyższą klasę wiarygodności użycie  $\beta$ -blokerów otrzymało tylko w przypadku chorych po zawale serca lub ze współistniejącą niewydolnością serca.

#### Rekomendacja

Leki z tej grupy szczególnie skutecznie zmniejszają śmiertelność po zawale i zapobiegają ponownemu zawałowi u chorych obciążonych wywiadem cukrzycowym. Dlatego są one zalecane, o ile nie ma przeciwwskazań, wszystkim osobom z cukrzycą i stabilną ChNS, a także ACS. Pacjenci z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej stanowią grupę szczególnie narażoną na rozwój niewydolności serca. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania  $\beta$ -blokerów u chorych po zawale wykazano, że ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego lub zawału zmniejsza się o 30%.

Obecnie nie ma żadnych dowodów na to, że  $\beta$ -adrenolityki stosowane u osób ze stabilną chorobą wieńcową, bez przebytego zawału serca lub też bez istotnie upośledzonej funkcji serca przynoszą poza działaniem przeciwdławicowym inne korzyści.

Zgodnie z wytycznymi ESC  $\beta$ -adrenolityki są podstawowymi lekami skutecznie zmniejszającymi objawy. Wynika to z faktu, że zwolnienie czynności serca jest zasadniczym mechanizmem prowadzącym do ograniczenia niedokrwienia serca u osób z miażdżycą tętnic wieńcowych.

Stosowanie leków  $\beta$ -adrenolitycznych u chorych na cukrzycę w dobie nowoczesnych preparatów kardioselektywnych jest całkowicie bezpieczne. Leki te powodują lepsze wykorzystanie przez mięsień sercowy glukozy zamiast wolnych kwasów tłuszczowych. Selektywne  $\beta$ -adrenolityki nie wpływają niekorzystnie na gospodarkę węglowodanową i nie maskują objawów hipoglikemii. Wielofunkcyjne  $\beta$ -blokery, takie jak karwedilol, charakteryzują się dodatkowo działaniem oksydacyjnym, poprawiają insulinowrażliwość



oraz korzystnie wpływają na profil lipidowy. Powinny być preferowane u osób z cukrzycą (pierwszy wybór).

W przyszłości standardy postępowania z osobami ze stabilną chorobą wieńcową prawdopodobnie będą musiały ulec zmianie. Podstawowymi lekami stały się ASA, leki hipolipemizujące oraz ACE-I i/lub sartany.

**Rekomendacje farmakologiczne mające na celu ograniczenie objawów dławicy piersiowej**

1. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenolityczne (patrz wcześniej V.9).
2. Azotany krótko działające i długo działające.
3. Leki blokujące kanał wapniowy.

#### 4.7. Azotany

Azotany, potocznie zwane nitratami, stosuje się w napadach dławicy piersiowej od ponad 100 lat. Znalazły także miejsce w leczeniu chorych na cukrzycę. Zarówno w chorobie wieńcowej, jak i cukrzyca dochodzi do upośledzenia, a nawet całkowitego zahamowania wydzielania endogennego NO. Podaż egzogennego tlenu w postaci azotanów stanowi więc leczenie substytucyjne.

W badaniach klinicznych udowodniono wysoką skuteczność nitratów w poprawie tolerancji wysiłku, wydłużeniu czasu jego trwania oraz zmniejszeniu całkowitego czasu niedokrwienia.

Leczenie azotanami poprawia jakość życia. Nie wykazano jednak, by ich stosowanie przedłużało życie osobom z chorobą wieńcową.

##### ***Azotany krótko działające***

Szybko działające preparaty nitrogliceryny można stosować (podjęzykowo lub w aerozolu) jako sytuacyjne leki profilaktyczne. Ustąpienie bólu i przeciwdziałanie niedokrwieniu wiąże się z rozszerzeniem naczyń żylnych, zmniejszeniem

powrotu żylnego do serca w czasie rozkurczu (redukcja ciśnienia wewnątrzsercowego), poprawia przepływ krwi w warstwie podsiardziowej. Istotne jest także rozszerzenie naczyń wieńcowych oraz przeciwdziałanie ich kurczowi. Przedłużający się napad dławicy, który nie reaguje na leczenie nitrogliceryną, należy traktować jako potencjalny zawał serca. Dlatego chorzy powinni być szczegółowo poinformowani o tym, jak i kiedy stosować preparaty krótko działające.

##### ***Azotany długo działające***

Leczenie z zastosowaniem długo działających azotanów zmniejsza częstość i ciężkość ataków dławicy, a także może poprawiać tolerancję wysiłku. Ze względu na rozwój tolerancji (tachyfilaksji) na azotany chorzy systematycznie przyjmujący długo działające azotany codziennie powinni mieć okres przerwy (8–12 godz.) w celu zachowania skuteczności terapeutycznej. Można to osiągnąć, ustalając odpowiednie pory podawania preparatów jednoazotanu izosorbidu (*isosorbide mononitrate* – ISMN) lub dwuazotanu izosorbidu (*isosorbide dinitrate* – ISDN), które zapewniają właściwy profil stężenia w osoczu.

Nitrogliceryna może powodować zależne od dawki objawy niepożądane związane z rozszerzeniem naczyń, takie jak ból głowy i zaczerwienienie skóry. Zbyt duże dawki mogą być przyczyną hipotonii ortostaticznej oraz odruchowego przyspieszenia akcji serca, prowadząc do paradoksalnej dławicy. Przeciwwskazania do stosowania azotanów to nadwrażliwość na nie, hipotonia (która u osób z neuropatią autonomiczną może występować nawet po małych dawkach azotanów), jaskra z wąskim kątem przesączania, krwotoki śródczaszkowe, zawał prawej komory, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu. Obecnie rola długo działających azotanów maleje, ograniczając się do terapii wspomagającej.

#### 4.8. Leki blokujące wolny kanał wapniowy w stabilnej niedokrwiennej chorobie serca

Według opublikowanych standardów postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej preparaty z tej grupy zwalniające częstość serca są alternatywą dla  $\beta$ -blokerów u chorych po zawale serca, bez cech niewydolności, którzy nie tolerują  $\beta$ -adrenolityków.

Blokery kanału wapniowego stosuje się w leczeniu stabilnej ChNS jako leki o uznanym działaniu przeciwdławicowym. Jest to zróżnicowana grupa, gdzie jedne preparaty rozszerzają tętnice wieńcowe, natomiast inne obniżają częstość rytmu (werapamil i diltiazem), zmniejszając także w pewnym stopniu kurczliwość mięśnia sercowego oraz przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym. Istnieją badania wskazujące na korzystne efekty stosowania amlodypiny w ChNS.

W badaniach CAMELOT (*Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary arteries disease and normal blood pressure*) wykazano, że stosowanie amlodypiny w porównaniu z placebo istotnie zmniejszyło częstość hospitalizacji z powodu dławicy, a także konieczność wykonywania rewaskularyzacji w 2-letniej obserwacji. Z kolei w badaniu CAPE (*Circadian Anti-Ischemia Program in Europe*) przyjmowanie amlodypiny wiązało się z redukcją niedokrwienia, ocenianego w badaniu holterowskim. Nowa generacja pochodnych dwuhydropirydyny, takich jak amlodypina i felodypina, może być ponadto bezpiecznie wdrażana w terapii dławicy u osób z dysfunkcją mięśnia sercowego.

*Leki te stosuje się w szczególnych sytuacjach klinicznych:*

- w naczynioskurczowej dławicy piersiowej Prinzmetala,

- przy przeciwwskazaniach do stosowania  $\beta$ -blokerów,
- w leczeniu skojarzonym z  $\beta$ -blokerami i azotanami w przypadku zaostrzenia objawów ChNS,
- u chorych na cukrzycę (szczególnie w przypadku towarzyszącej mikroalbuminurii) celowe jest dołączenie blokeru kanału wapniowego do stosowania w podstawowej terapii, także ze względu na działania nefroprotektoryjne.

#### 4.9. Leki metaboliczne

W przebiegu cukrzycy dochodzi do wielu zaburzeń metabolicznych w komórkach mięśnia sercowego. Dlatego wynikają przesłanki do stosowania leków o działaniu metabolicznym.

Jest to grupa leków, których celem jest kompensacja komórkowych skutków niedokrwienia, wzmocnienie endogennych zdolności naprawczych, dostarczenie substratów do tej naprawy oraz przywrócenie prawidłowego metabolizmu komórkowego. Nie wykazują one skutków hemodynamicznych oraz nie działają na układ bodźcoprzewodzący serca.

Najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest trimetazydyna. W niedokrwionych kardiomiocytach hamuje ona proces  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych i wtórnie nasila utlenianie glukozy, zmniejsza zużycie tlenu podczas syntezy ATP, uwalnia CPK i kwasinę wewnątrzkomórkową, ogranicza nagromadzenie sodu i wapnia w komórce oraz chroni błony komórkowe przed uszkodzeniem przez wolne rodniki.

Dotychczasowe obserwacje kliniczne wskazują, że trimetazydyna poprawia tolerancję wysiłku, zmniejsza liczbę epizodów bólów wieńcowych oraz zużywanych tabletek nitrogliceryny. Najczęściej dostępna w Polsce trimetazydyna jest dobrze tolerowana.

Leki o działaniu metabolicznym zaleca się szczególnie w kardiologicznym zespole X, zespole metabolicznym chorym na cukrzycę oraz jako uzupełnienie terapii w dławicy odpornej na leczenie.

#### **4.10. Nowe leki polecane w terapii stabilnej niedokrwiennej choroby serca**

##### ***Leki otwierające kanały potasowe***

Przedstawicielem tej grupy leków jest nikorandyl, który charakteryzuje się podwójnym działaniem – otwiera kanały potasowe i wywołuje podobny efekt do azotanów. Aktywacja kanałów potasowych – podobnie jak w zjawisku hartowania przez niedokrwienie – zapobiega przewlekłym napadom duszniczy bolesnej. Nikorandyl podaje się w dawce 20 mg 2 razy/dobę. W czasie przewlekłej terapii, podobnie jak w przypadku azotanów, może rozwinąć się nadmierna tolerancja. Uważa się, że oprócz właściwości przeciwdławicowych wykazuje on także działanie kardioprotekcyjne. Dotąd nie przedstawiono dowodów na to, że preparat ten wpływa na przedłużenie życia osób z ChNS. Nie stwierdzono również, by lek ten ograniczał występowanie zawałów. Wartość leczenia nikorandylem pozostaje nadal przedmiotem dyskusji. Preparat ten nie jest zarejestrowany w Polsce.

##### ***Inhibitory węzła zatokowego***

Przedstawicielem inhibitorów węzła zatokowego jest iwabradyna. Mechanizm jej działania polega na wybiórczym blokowaniu kanałów f węzła zatokowo-przedsionkowego. Powoduje to zwolnienie spoczynkowej depolaryzacji komórek węzła, co przejawia się zwolnieniem rytmu zatokowego zarówno w spoczynku, jak i wysiłku. Zwolnienie częstości pracy serca skutkuje zmniejszeniem zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, natomiast wydłużenie czasu rozkurczu po-

prawia jego perfuzję. Iwabradyna nie wpływa na siłę skurczu serca, krążenie obwodowe. Jest lekiem obojętnym metabolicznie.

W 2005 r. iwabradynę zarejestrowano w Polsce jako preparat do alternatywnego leczenia osób ze stabilną ChNS, z prawidłowym rytmem zatokowym, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania  $\beta$ -blokerów. Zalecana początkowo dawka wynosi  $2 \times 5$  mg, docelowo  $2 \times 7,5$  mg.

##### ***Komentarz końcowy***

Złożona, wielokierunkowa farmakoterapia stabilnej ChNS u osób z cukrzycą obejmuje dwa równorzędne cele. Pierwszy z nich to uwolnienie chorego od dolegliwości, drugi to poprawa rokowania. Tylko umiejętne dobranie preparatów i terapia indywidualna dla każdego pacjenta pozwalają na skuteczne zahamowanie postępu choroby i poprawę komfortu życia, często w sytuacjach klinicznych, gdy wyczerpano już możliwości terapii interwencyjnej. W przypadku stabilnej ChNS leczenie zachowawcze jest tak samo ważne jak interwencyjne, a jego wpływ na ograniczenie śmiertelności porównywalny.

#### **5. Cukrzyca jako wskazanie do wczesnej, zabiegowej rewaskularyzacji**

Zabiegi chirurgiczne mające na celu rewaskularyzację serca, takie jak wytwarzanie pomostów aortalno-wieńcowych i przezskórna angioplastyka tętnic wieńcowych, oraz leczenie stentami, a także laserem z powodu ciężkiej niewydolności serca, zwłaszcza typu lewokomorowego, istotnie zmniejszają ryzyko zawału serca i śmiertelność z powodu ChNS. Z uwagi na zwiększone ryzyko tej choroby w subpopulacji chorych na cukrzycę powinno się w tej grupie stosować bardzo aktywne i rozszerzone wskazania do badania próbą wysiłkową EKG, holte-

rem EKG, scyntygrafii serca i koronaro-  
grafii. Unika się w ten sposób pomyłek  
rozpoznawczych np. z powodu *niemej*  
ChNS i uzyskuje bardziej obiektywne  
wskazania do chirurgicznej rewaskulary-  
zacji serca. Wynika stąd, że osoby z cu-  
krzycą po odpowiednim przygotowaniu  
mają także rozszerzone wskazania do le-  
czenia metodami kardiochirurgicznymi.  
Jak wynika z badań terapeutycznych,  
wyniki rewaskularyzacji chirurgicznej  
za pomocą angioplastyki są u chorych  
na cukrzycę mniej pomyślne niż u osób  
bez cukrzycy z uwagi na większą pre-  
dyspozycję do restenozy po angiopla-  
styce (Van Belle i wsp. *Circulation*,  
1997). Fakt ten oraz wieloogniskowość  
miażdżycy tętnic wieńcowych u chorych  
na cukrzycę ogranicza wartość angio-  
plastyki przezskórnej [*Bypass Angiopla-  
sty Revascularization Investigation*  
(BARI). *NEJM* 1996]. U osób z cukrzycą  
istnieje także, jednak klinicznie mniej  
znaczące niż w przypadku angioplastyki,  
zmniejszenie średniego okresu przeży-  
cia po pomostowaniu aortalno-wień-  
cowym (CABG) (Barsilay i wsp., *Am J*  
*Cardiol* 1994; Suwalski K. *Cukrzyca*  
a choroby serca. W: Czech A, Tatoń J  
(red.), Alfa-Medica Press, 2000).

Rokownicza różnica wynika także  
z utrzymywania się u chorych na cu-  
krzycę większej aktywności procesu  
aterogenego zarówno przed zabie-  
giem pomostowania, jak i po nim. Jej  
znaczenie jest mniejsze w przypadku  
pomostowania aortalno-wieńcowego  
niż angioplastyce. Z tego względu wy-  
tworzenie pomostów aortalno-wieńco-  
wych jest u chorych na cukrzycę bar-  
dziej wskazane.

### Rekomendacja

**Leczenie inwazyjne należy podej-  
mować w przypadku (ESC Guidelines  
Eur Heart J 2006):**

- 1) braku powodzenia farmakoterapii,
- 2) potwierdzenia rozległego obszaru  
niedokrwienia w badaniach obrazo-  
wych (USG, scyntygrafia perfuzyjna  
mięśnia sercowego),
- 3) obecności odwracalnego niedo-  
krwienia w badaniach czynności-  
owych z udokumentowanymi częstymi  
epizodami niedokrwienia podczas  
codziennej aktywności,
- 4) istnienia dużych szans powodzenia  
zabiegu,
- 5) ryzyka powikłań leczenia inwazyjne-  
go akceptowanego przez chorego,  
któremu dokładnie przedstawiono  
sposób leczenia,
- 6) preferencji pacjenta do takiego spo-  
sobu leczenia przy pełnej jego wie-  
dzy na temat ryzyka danej metody  
rewaskularyzacji.

### **Wybór metody rewaskularyzacji – angioplastyka przezskórna czy rewaskularyzacja chirurgiczna?**

#### **Angioplastyka przezskórna**

Chorzy na cukrzycę poddawani angio-  
plastyce przezskórnej (PCI) są zwykle  
osobami starszymi, najczęściej kobietami,  
z bardziej zaawansowanymi zmianami  
miażdżycowymi. Mimo obciążeń bezpo-  
średnie wyniki PCI są porównywalne z wy-  
nikami osób bez współistniejącej cukrzy-  
cy. Gorsze wyniki widoczne są już we  
wczesnym okresie, dotyczą głównie wy-  
stępowania powikłań i zdarzeń niepożą-  
danych. W obserwacji odległej determino-  
wane są przez występującą restenozę,  
czyli nawrót zwężenia. U chorych na cu-  
krzycę sięga ona nawet do 50% przy an-  
gioplastyce balonowej. Głównym mecha-  
nizmem restenozy, szczególnie silnie  
wyrażonym u chorych na cukrzycę, jest  
nadmierne zwiększenie neointymy jako  
odpowiedzi na mechaniczny uraz ściany  
naczynia podczas PCI. Wprowadzenie  
do procedury poszerzenia tętnic wieńco-

wych stentów metalowych w istotny sposób zmniejszyło odsetek restenozy po angioplastyce również u chorych na cukrzycę z ok. 40 do ok. 26%. Nadal pozostaje on jednak duży, szczególnie u osób z zaburzeniami węglowodanowymi.

Drugim elementem mającym znaczenie w nawrocie zwężenia są insulinooporność i hiperglikemia. Na odległe wyniki implantacji stentów w grupie osób z cukrzycą wpływa stopień wyrównania cukrzycy. Udowodniono, że osoby z restenozą mają znamienne większe stężenie HbA<sub>1c</sub>. Tylko ścisła kontrola metaboliczna spowalnia postęp ChNS, a ryzyko restenozy u chorych z dobrą kontrolą glikemii jest porównywalne u osób bez cukrzycy.

Nową erę zabiegów rewaskularyzacji przezskórnej, obiecującą również dla osób z zaburzeniami węglowodanowymi, rozpoczęło użycie stentów powlekanych substancjami antyproliferacyjnymi (DES). Hamowanie nadmiernego rozplemu błony wewnętrznej – neointymy przez substancje antyproliferacyjne (sirolimus, paklitaksel) – znacząco zmniejszyło odsetek restenozy u chorych na cukrzycę – do ok. 17% (badanie Sirius). Porównanie stosowania różnych rodzajów DES w grupach osób z cukrzycą wykazało rozbieżne wyniki (badanie SIAR-DIABETES, TC-WYRE Registry 2006), dlatego obecnie brakuje preferencji dotyczących odmiany DES w grupach z cukrzycą. Niewątpliwie stenty DES stwarzają dodatkową szansę na poprawę rokowania chorych na cukrzycę.

### Rewaskularyzacja chirurgiczna

Operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (*coronary arterial bypass graft* – CABG) osób z chorobą wieńcową i cukrzycą jest skuteczną i uznaną metodą rewaskularyzacji. Poprawia rokowanie przez zmniejszenie śmiertelności u osób z istotnym zwężeniem pnia lewej tętnicy wieńcowej oraz proksymalnej części gałęzi przedniej zstępują-

cej i chorobą wielonaczyniową. U osób z mniej zaawansowanymi zmianami w tętnicach wieńcowych poprawia komfort życia, wpływając na ograniczenie objawów dławicowych. Przełomowym badaniem kształtującym wytyczne preferowanych sposobów rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę było BARI (*Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation*). Oceniono w nim skuteczność i wyniki odległe obu metod rewaskularyzacji w grupie osób z chorobą wielonaczyniową i cukrzycą. Stwierdzenie znamiennej wyższej przeżywalności w grupie leczonej chirurgicznie 75,4 vs 55,7% (obserwacja 7-letnia) było podstawą do rekomendacji tego sposobu leczenia u chorych na cukrzycę. Dokładna analiza udowodniła jednak przewagę CABG jedynie w przypadku użycia jako pomostu tętnicy piersiowej wewnętrznej. Kolejne badanie EAST potwierdziło przewagę CABG u osób z ChNS i cukrzycą, natomiast w badaniu ERACI wykazano porównywalną skuteczność obu metod. Obecne wytyczne (EASD 2007) klasyfikują CABG w klasie IIa zaleceń – poziom wiarygodności A.

### Rekomendacja

Osoby z cukrzycą są obarczone dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i powinny być częściej kwalifikowane do zabiegów rewaskularyzacji niż pacjenci bez cukrzycy. Przy odpowiedniej kwalifikacji wg wskazówek EBM odnoszą one większe korzyści z użycia metod rewaskularyzacyjnych w porównaniu z leczeniem zachowawczym (badanie MASS II).

Wybór metody powinien być indywidualny, oparty na wynikach koronarografii, z uwzględnieniem także preferencji pacjenta.

**Wskazania do PCI u chorego na cukrzycę:**

1) obecność dławicy w klasie I–IV wg CCS utrzymującej się mimo leczenia farmakologicznego z chorobą 1-naczyniową (złagodzenie objawów bez wpływu na poprawę rokowania – badania ACME, MASS),

2) stabilna dławica piersiowa z minimalnymi objawami klinicznymi podczas leczenia farmakologicznego z chorobą 1-naczyniową lub 2-naczyniową (z wykluczeniem głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej) z obiektywnymi wykładnikami znacznego niedokrwienia w celu poprawy rokowania (IIb – poziom wiarygodności C wg ESC),

3) w przypadku PCI z implantacją stentu użycie stentów powlekanych (klasa IIa – poziom B),

4) użycie blokera GP IIb/IIIa w przypadku selektywnego PCI (klasa I – poziom B).

**Preferencyjne wyniki operacyjnej rewaskularyzacji mięśnia sercowego dotyczą wielu sytuacji klinicznych, takich jak:**

- 1) dławica z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej – poprawa rokowania oraz złagodzenie objawów,
- 2) choroba 2-naczyniowa lub 3-naczyniowa obejmująca ciasne zwężenie pnia,

w tym proksymalną tętnicę przednią zstępującą – poprawa rokowania oraz zmniejszenie objawów,

3) choroba 2-naczyniowa lub 3-naczyniowa z obiektywnym w badaniach obciążeniowych znacznym niedokrwieniem serca – poprawa rokowania i złagodzenie objawów,

4) dławica oraz choroba 3-naczyniowa – poprawa rokowania oraz złagodzenie objawów.

Przy wyborze sposobu rewaskularyzacji u chorych na cukrzycę przedkłada się CABG nad PCI (klasa IIa – poziom A).

**Farmakoterapia związana z rewaskularyzacją serca**

Powodzenie zabiegów inwazyjnych nie jest możliwe bez towarzyszącej farmakoterapii. Zasadnicze znaczenie mają leki przeciwplatekcyjne. Podwójna terapia przeciwplatekcyjna jest standardem w PCI.

Po zabiegach rewaskularyzacji operacyjnej obecnie zaleca się jedynie duże dawki ASA (360–500 mg) w formie dojelitowej utrzymywane co najmniej do roku.

Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych po planowych zabiegach rewaskularyzacji mięśnia sercowego przedstawiono w tab. V.3.

**Tab. V.3.** Stosowanie leków przeciwplatekcyjnych (źródła IV–V).

Wskazania	Lek, dawka	Czas stosowania
CABG	ASA 300–500 mg ASA 75–150 mg	12 mies. po CABG całe życie
PCI:		
• przed planowanym zabiegiem	wysycająca dawka ASA 300 mg	6–24 godz. przed zabiegiem
• stent metalowy	<b>terapia złożona:</b> ASA 75 mg + klopidogrel 75 mg	4 tyg. po PCI
• stent powlekany	ASA 75 mg + klopidogrel 75 mg	12 mies. po PCI

## 6. Rekomendacja zbiorcza

W tabeli V.4. przedstawiono rekomendację zbiorczą.

Tab. V.4. Rekomendacja zbiorcza.

Zalecenia	Klasa dowodów	Poziom
wczesna ocena poziomu ryzyka powinna być składnikiem rutynowego badania osoby z cukrzycą	Ila	C
leczenie zmniejszające ryzyko chorób sercowo-naczyniowych należy stosować u wszystkich chorych na cukrzycę odpowiednio do rekomendacji szczegółowych	Ila Ila	C A
wczesna i w pełni profilowana ocena poziomu ryzyka zawału serca, innych powikłań, a także zgonu powinna stanowić składnik rutynowego postępowania u chorego na cukrzycę i ChNS	Ila	C
odpowiednio do tej oceny należy ustalić metodologię postępowania z pełnym uwzględnieniem odrębności diabetologicznych – patrz inne rekomendacje	Ila	C
u osób ze stabilną ChNS oraz chorych na cukrzycę szczególnie wskazane jest wykonanie wczesnej koronarografii i zabiegowej rewaskularyzacji	IIb	A
zastosowanie blokerów receptorów $\beta$ zmniejsza chorobowość i śmiertelność u chorych na cukrzycę i z ChNS	Ila	B
leczenie ASA stosuje się u wszystkich osób z cukrzycą i dodatkowym ryzykiem ChNS w dawce 150 mg/dobę	Ila	B
u chorych na cukrzycę korzystne może okazać się podanie inhibitora agregacji płytek przez blokadę receptora dla ADP – klopidogrelu lub innych leków z tej grupy – obok ASA	Ila	C
dodanie ACE-I do innych odpowiednich leków zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą i z ustaloną ChNS	I	A
ściśły metaboliczny nadzór i optymalne wyrównanie poprawia rokowanie u osób z cukrzycą i ChNS; można to uzyskiwać za pomocą różnych metod; szczególnie istotne jest stosowanie biguanidów, wczesnych wskazań do skojarzonej insulinoaterapii w cukrzycy typu 2 oraz leczenie wieloczynnikowe	Ila	B

(wg II-2)

## VI. OSTRY ZESPÓŁ WIEŃCOWY

### ***Rekomendacje dotyczące postępowania w ostrym zespole wieńcowym u osób z cukrzycą***

#### **1. Odrębności kliniczne ostrego zespołu wieńcowego u chorych na cukrzycę**

##### **1.1. Epidemiologia**

Cukrzyca to jeden z najważniejszych czynników ryzyka choroby wieńcowej. Bardzo często u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (*acute coronary syndrome* – ACS) występuje cukrzyca typu 2. Około 1/3 chorych przyjmowanych do szpitala z powodu ostrego incydentu wieńcowego to osoby z już rozpoznaną cukrzycą. Jednocześnie wiadomo, że chorzy na cukrzycę mają 3-krotnie większe ryzyko zachorowań na chorobę wieńcową niż osoby bez cukrzycy. Choroba wieńcowa jest najczęstszą przyczyną zgonu wśród dorosłych Europejczyków z cukrzycą.

Bezpośrednią przyczyną ACS jest pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej, która morfologicznie charakteryzuje się cienką otoczką włóknistą, dużym rdzeniem lipidowym oraz znacznie nasilonym procesem zapalnym. W badaniach autopsyjnych wykazano znacznie częstsze występowanie niestabilnych blaszek miażdżycowych u osób z cukrzycą.

##### **1.2. Ostre zespoły wieńcowe – definicja i klasyfikacja**

Podstawowym kryterium podziału ACS, poza objawami klinicznymi, jest rodzaj zmian stwierdzanych w spoczynkowym elektrokardiogramie. Pozwala to dokonać pierwszej, strategicznej selekcji chorych już na podstawie prostych kryteriów.

Ostre zespoły wieńcowe dzielą się na:

- ACS z uniesieniem odcinka ST,
- ACS bez uniesienia odcinka ST.

Rozpoznanie ACS z uniesieniem odcinka ST, jeśli trwa on dłużej niż 20 min, oznacza, że doszło do zamknięcia tętnicy wieńcowej w strefie odpowiadającej zmianom w EKG, a więc należy bezzwłocznie dążyć do udrożnienia tętnicy. U chorego należy zastosować leczenie fibrynolityczne albo powinien on być jak najszybciej przekazany do ośrodka prowadzącego leczenie interwencyjne.

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST obejmują dużą grupę chorych, u których w spoczynkowym EKG stwierdza się zmiany w zakresie odcinka ST. Należy tu także grupa chorych bez zmian w elektrokardiogramie, jednak z typowym obrazem klinicznym. Podobnie jak osoby z uniesieniem odcinka ST są również pacjentami zagrożonymi. Można jednak początkowo podjąć próbę leczenia zachowawczego, odwołując decyzję o leczeniu interwencyjnym. U osób oczekujących na leczenie inwazyjne stosuje się pełne leczenie farmakologiczne.

##### **1.3. Współczesna definicja zawału serca**

W 2007 r. staraniem amerykańskich i europejskich towarzystw kardiologicznych opracowano nową definicję zawału serca.

Zasadniczym kryterium rozpoznawania zawału serca, czyli obecności martwicy mięśnia sercowego, jest typowe zwiększenie i/lub zmniejszenie stężeń



markerów martwicy mięśnia sercowego (preferowane są troponiny I lub T). Wystarczy spełnienie jeszcze jednego warunku spośród poniższych, świadczących o obecności niedokrwienia, aby rozpoznanie zawału było pewne:

- kliniczne objawy niedokrwienia,
- nowe zmiany w EKG świadczące o niedokrwieniu (dotyczące odcinka ST lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa),
- pojawienie się nowego załamka Q,
- pojawienie się nowych zaburzeń kurczliwości regionalnej lub utraty żywotnego mięśnia sercowego w badaniach obrazowych.

Wśród dodatkowych kryteriów umożliwiających rozpoznanie zawału pojawił się nagły zgon w sytuacji wskazującej na możliwość niedokrwienia mięśnia sercowego jako jego przyczyny, nawet jeśli nie zdołano pobrać krwi na oznaczenie biomarkerów lub gdy zgon nastąpił przed możliwością ich zwiększenia.

Sprecyzowano również, jakie warunki muszą zostać spełnione, aby rozpoznać zawał okołoproceduralny:

- w przypadku przezskórnych interwencji wieńcowych (PCI) musi to być 3-krotny wzrost >99. percentyla górnej granicy normy,
- w przypadku chirurgicznej rewaskularyzacji serca (CABG) wzrost ten musi być przynajmniej 5-krotny.

**Powyższa definicja uzasadnia klasyfikację zawału serca na 5 typów:**

- typ I – spontaniczna martwica mięśnia sercowego spowodowana pierwotnym incydentem wieńcowym w następstwie owrzodzenia i/lub pęknięcia, rozwarstwienia tętnicy wieńcowej;
- typ II – zawał serca wtórny do niedokrwienia spowodowanego albo zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen, albo zmniejszonym jego dowozem, np. skurcz tętnicy wieńcowej, zator do tętnicy wieńcowej, niedokrwistość, zaburzenia rytmu, nadciśnienie lub niedociśnienie;

- typ III – nagły nieoczekiwany zgon, w tym zatrzymanie krążenia, często z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego, ze współistniejącymi zmianami w EKG – nowym uniesieniem odcinka ST, nowym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa, zamknięciem światła tętnicy wieńcowej potwierdzonym angiograficznie i/lub autopsyjnie, jednak w sytuacjach, gdy do zgonu dochodzi przed możliwością oznaczenia biomarkerów lub przed możliwością ich pojawienia się w surowicy;
- typ IV:
  - A – zawał serca w przebiegu PCI,
  - B – zawał serca związany z zakrzepicą w stencie, udokumentowany angiograficznie lub autopsyjnie;
- typ V – zawał serca związany z CABG.

W codziennej praktyce zaprzestano już stosowania określeń, takich jak zawał podwiesrdziowy, pełnościenny, z załamkiem Q, bez załamka Q. Rozpoznając zawał serca, należy określić, czy jest to zawał z uniesieniem odcinka ST (*ST-elevation myocardial infarction* – STEMI), czy bez uniesienia odcinka ST (*non-ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI), co z jednej strony informuje o patomechanizmie, a z drugiej sugeruje sposób postępowania terapeutycznego.

#### 1.4. Odrębności kliniczne ostrych zespołów wieńcowych u osób z cukrzycą

*A) Odrębności patofizjologiczne bezpośrednio zależne od hiperglikemii:*

- stan prozakrzepowy,
- mikroangiopatia cukrzycowa (ograniczenie przepływu krwi przez mięsień sercowy),
- zaburzenia komórkowej syntezy ATP, niedokrwienne hartowanie serca,
- dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego,

- zwiększona aktywacja układu RAA,
- bardziej rozległe i nasilone, wieloogniskowe zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych, zwiększona *niestabilność* blaszki miażdżycowej, znaczna rozległość zawału serca,
- kardiomiopatia cukrzycowa z dysfunkcją skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego,
- czynniki metaboliczne – pogłębienie niedoboru insuliny, zwiększenie oporności na insulinę, metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych, upośledzenie wykorzystania glukozy przez mięśnie.

*B) Powikłania ostrych zespołów wieńcowych występujące częściej u chorych na cukrzycę:*

- ostra niewydolność serca,
- wstrząs kardiogeny,
- zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego i wewnątrzkomorowego,
- nagły zgon sercowy, pęknięcie serca,
- ponowny zawał serca.

*C) Różnice w przebiegu klinicznym ostrych zespołów wieńcowych u osób z cukrzycą:*

- chronotropizm wystąpienia ACS u chorych na cukrzycę – obserwuje się często dwa szczyty pojawienia się pierwszych objawów klinicznych – poranny i wieczorny – lub tylko jeden – nocny; u osób bez cukrzycy często występuje szczyt poranny,
- bezbólowy (*niemy*) zawał serca – częstość 3 razy większa, atypowe objawy (osłabienie, nudności, wymioty, zawroty głowy, duszność, bóle brzucha lub ból w nadbrzuszu),
- rozległość zawału serca – większa rozległość martwicy u osób z cukrzycą.

*D) Przyczyny zgonu we wczesnym okresie zawału serca u chorych na cukrzycę:*

- wstrząs kardiogeny,
- zastoinowa niewydolność serca,

- ujawnienie lub nasilenie wskutek pozawałowych zmian hemodynamicznych, niewydolności nerek u osób z nefropatią cukrzycową,
- wywołana przez zawał serca ostra ketoza z kwasicą, często mieszaną, trudno poddająca się leczeniu,
- wywoływany pozawałowymi zaburzeniami hemodynamicznymi kolejny zawał serca lub udar mózgu albo ostre niedokrwienie kończyny ze zgorzelą stopy,
- zaburzenia rytmu serca – szczególnie migotanie komór,
- zaburzenia przewodnictwa różnego rodzaju i stopnia.

## 2. Zalecenia lecznicze dotyczące ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia w elektrokardiogramie u osób z cukrzycą

Chorzy na cukrzycę należą do grupy dużego ryzyka wystąpienia groźnych powikłań sercowo-naczyniowych, dlatego też zaleca się wielokierunkowe postępowanie w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej oraz szerokie podejście terapeutyczne.

Zasadnicze leczenie ACS u chorych na cukrzycę nie odbiega od terapii osób bez cukrzycy.

Mimo niepodważalnych wyników badań klinicznych z randomizacją wydaje się, że osoby z cukrzycą i ACS wciąż nie są optymalnie leczone.

Wyniki europejskich rejestrów wskazują, że chorzy na cukrzycę rzadziej otrzymują heparyny, pochodne tienopirydyny, inhibitory receptora GP IIb/IIIa oraz rzadziej leczeni są fibrynolitycznie czy inwazyjnie (PCI czy CABG) niż osoby bez cukrzycy. Takie postępowanie skutkuje większą śmiertelnością w grupie chorych na cukrzy-

cę, potwierdzoną w obserwacji miesięcznej (5,9 vs 3,2%) oraz rocznej (15,2 vs 7,6%). Przyczyny tego należy upatrywać w nietypowym przebiegu klinicznym ACS u chorych na cukrzycę. Nietypowo przebiegające zawały serca lub tzw. *nieme zawały* częściej występujące u osób z cukrzycą są przyczyną opóźnienia diagnostyki i w konsekwencji nieadekwatnego leczenia, a także zwiększenia częstości powikłań (takich jak wstrząs kardiogeny) i zwiększonej śmiertelności.

Podejrzanie ostrego epizodu wieńcowego u chorego na cukrzycę jest zawsze bezwzględnym wskazaniem do hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej, w warunkach ścisłej współpracy kardiologa i diabetologa.

## Rekomendacja – 1

### 2.1. Leczenie zawału serca z uniesieniem odcinka ST w EKG

#### A) Postępowanie przedszpitalne:

- unieruchomienie chorego w pozycji leżącej (lub półsiedzącej w przypadku obrzęku płuc),
- ocena tętna, ciśnienia tętniczego, oddechu, objawów niewydolności serca (zastój w krążeniu płucnym),
- wykonanie EKG (diagnoza STEMI),
- zapewnienie dostępu do żyły,
- jednorazowe podanie 160–325 mg (najczęściej 300 mg) ASA (preparat niepowlekany), przy czym u osób z cukrzycą zaleca się większe dawki, a następnie dawki podtrzymujące 75–162 mg (najczęściej 75 mg) dziennie,
- podanie pacjentom zakwalifikowanym do PCI kłopidogrelu w jednej nasycającej dawce 300–600 mg, a następnie 75 mg/dobę,
- podanie chorym kwalifikowanym do PCI heparyny niefrakcjonowanej w bolusie dożylnym (60 j./kg m.c., maks. 5000 j.),
- unikanie wstrzyknięć domięśniowych,
- szybki transport do szpitala karetką „R” lub śmigłowcem z defibrylatorem i monitorem EKG,
- w czasie transportu do szpitala leczenie przeciwbólowe (dożylnie narkotyczne leki przeciwbólowe, np. siarczan morfiny w dawkach 2–4 mg *i.v.*, zwiększanych o 2–8 mg i powtarzanych co 5–15 min),
- dodatkowo przeciwbólowo oraz w celu zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego stosowanie preparatów nitrogliceryny (0,4 mg co 5 min, łącznie 3 dawki), jeśli wykluczono zawał prawej komory i/lub ciśnienie skurczowe >90 mm Hg,
- stosowanie  $\beta$ -blokerów, które mają również działanie przeciwbólowe, jedynie u pacjentów stabilnych hemodynamicznie i bez przeciwwskazań do ich podania,
- wdrożenie tlenoterapii biernej (2–4 l/min) u chorych z niską (<90%) saturacją krwi tętniczej; u pozostałych osób z ACS stosowanie tlenoterapii jest względnie wskazane w czasie pierwszych 6 godz.

#### B) Przywrócenie perfuzji wieńcowej:

- leczenie reperfuzyjne ma na celu jak najszybsze przywrócenie perfuzji w tętnicach wieńcowych,
- podstawą tego leczenia jest wykonanie zabiegu pierwotnej angioplastyki wieńcowej lub zastosowanie leczenia trombolitycznego,
- bez względu na dostępność rodzaju metody reperfuzyjnej jest ona najskuteczniejsza, jeżeli zastosowano ją do 12 godz. od początku bólu zawałowego u wszystkich pacjentów spełniających kryteria STEMI (wyjątek stanowią osoby ze wstrząsem kardiogenym).

**Pierwotna angioplastyka wieńcowa (primary percutaneous coronary intervention – pPCI) u osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i cukrzycą:**

- jest preferowaną metodą leczenia osób ze STEMI, jeżeli czas od rozpoznania (pierwszy kontakt medyczny) do rozpoczęcia leczenia wynosi <90 min;
- w przypadku niestabilności hemodynamicznej (wstrząs kardiogeny) należy rozważyć leczenie za pomocą PCI do 36 godz. od początku objawów lub do 18 godz. od początku wstrząsu; zalety leczenia interwencyjnego w porównaniu z leczeniem trombolitycznym dotyczą:
  - rzadszych epizodów nawrotu niedokrwienia i dorzutu zawału,
  - niższej wczesnej umieralności,
  - częstszego przywrócenia pełnego przepływu w tętnicy pozawałowej,
  - rzadszych epizodów krwawienia śródczaszkowego,
  - większej skuteczności w leczeniu wstrząsu kardiogenego,
  - możliwości zastosowania w przypadku przeciwwskazań do leczenia trombolitycznego;
- wszystkie osoby zakwalifikowane do leczenia za pomocą pPCI powinny być leczone kłopidogrelem:
  - zalecany czas stosowania leku wynosi przynajmniej miesiąc – dotyczy to pacjentów z implantowanym niepowlekanym stentem wieńcowym (*bare metal stent* – BMS),
  - w przypadku stentu DES zaleca się wydłużenie stosowania kłopidogrelu do 3 mies. w przypadku stentów powlekanych sirolimusem oraz 6 mies. w przypadku stentów z paklitakselem,
  - jeśli u chorego nie stwierdza się dużego ryzyka krwawień, terapię kłopidogrelem można kontynuować przez rok;
- chorzy na cukrzycę szczególnie narażeni są na wystąpienie ostrej i podostrej zakrzepicy w stencie oraz restenozy w miejscu jego implantacji; w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w stencie należy:

- wydłużyć stosowanie heparyny,
- rozważyć zastosowanie blokera receptora płytkowego GP IIb/IIIa – np. abcyksymabu,
- rozważyć implantację DES.

**Leczenie fibrynolityczne u osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST i cukrzycą:**

- stosuje się w przypadku braku dostępności lub opóźnienia dostępu pPCI u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do takiej terapii;
- jest najkorzystniejsze przede wszystkim u osób wcześniej zgłaszających się do szpitala (do 3 godz.);
- wdraża się, gdy zastosowanie strategii inwazyjnej wiąże się z opóźnieniem:
  - różnica między czasem od przyjęcia do szpitala do napełnienia balonu w czasie pPCI a czasem od przyjęcia do wdrożenia leczenia fibrynolitycznego przekracza godzinę,
  - czas od wezwania pomocy medycznej lub rozpoczęcia hospitalizacji do napełnienia balonu przekracza 90 min;
- przynosi ogromne korzyści chorym na cukrzycę;
- u wszystkich chorych należy jednocześnie podawać ASA w dawce 75–150 mg/dobę oraz preparaty heparyny niefrakcjonowanej.

Warto pamiętać o tym, że cukrzyca nie jest przeciwwskazaniem do fibrynolizy, nawet przy współistniejącej retinopatii cukrzycowej.

**Rekomendacja – 2**

**2.2. Leczenie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST w EKG-NSTE-ACS (UA/NSTEMI) u osób z cukrzycą**

Ostre zespoły wieńcowe bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w EKG to niejednorodna grupa chorób zarówno pod względem symptomatologicznym, jak i rokowniczym. Cukrzyca – choroba wy-

bitnie obciążająca rokowanie w tej grupie – niezależnie wiąże się ze zwiększoną 30-dniową śmiertelnością u osób z UA/NSTEMI (*unstable angina* – UA), natomiast po roku ryzyko zgonu jest zbliżone do ryzyka u pacjentów bez cukrzycy ze STEMI.

### Określenie poziomu ryzyka

Zalecenia dotyczące postępowania inwazyjnego u osób z NSTEMI-ACS wyróżniają grupy chorych o różnych poziomach ryzyka:

- dużego ryzyka, którzy wymagają pilnej diagnostyki i leczenia interwencyjnego,
- umiarkowanego ryzyka, poddawanych tzw. wczesnemu (tj. do 72 godz.) leczeniu inwazyjnemu,
- małego ryzyka, którzy mogą być leczeni zachowawczo.

Do grupy dużego ryzyka należą pacjenci, u których występują następujące objawy:

- nawracające bóle spoczynkowe,
- dynamiczne zmiany odcinka ST w EKG,
- zwiększone stężenie biomarkerów martwicy: troponin 1 lub T i/lub izoenzymu MB kinazy kreatyniny (CK-MB),
- niestabilność hemodynamiczna,
- groźne komorowe zaburzenia rytmu (częstoskurcz komorowy, trzepotanie komór),
- niestabilna dławica pozawałowa,
- cukrzyca.

Za pomocą skali ryzyka, np. skali Artmana (TIMI Risk Score), można prognozować ryzyko w grupie osób z NSTEMI – patrz tab. VI.1. Osoby z grupy małego ryzyka to chorzy, którzy uzyskują 0–2 pkt w 7-punktowej skali, osoby z grupy średniego ryzyka 3–4 pkt, natomiast pacjenci dużego ryzyka 7 pkt w skali Artmana.

### Wybór postępowania

Postępowanie zachowawcze (farmakologiczne) vs leczenie inwazyjne powinno być uzależnione od oceny ryzyka osoby z NSTEMI-ACS.

Pacjentów umiarkowanego i dużego ryzyka należy poddać tzw. wczesnemu (tj. do 72 godz.) leczeniu inwazyjnemu (PCI lub CABG).

Osobom z NSTEMI-ACS i cukrzycą zaleca się wczesne leczenie inwazyjne choroby wieńcowej. W badaniach FRISC-2 i TACTICS-TIMI-18 wykazano 22–27-procentową redukcję śmiertelności oraz wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca u pacjentów randomizowanych do leczenia inwazyjnego (PCI) w porównaniu ze strategią zachowawczą. W badaniach stwierdzono, że zastosowanie inhibitorów płytkowego receptora GP IIb/IIIa, także jako uzupełnienie wczesnego leczenia inwazyjnego (tzw. *chłodzenie* pacjen-

Tab. VI.1. Skala ryzyka zgonu wg Artmana – *TIMI Risk Score*.

Analizowany parametr	Liczba punktów
wiek $\geq 65$ . roku życia	1
ciężka postać dławicy – więcej niż 2 epizody spoczynkowego bólu w ciągu 24 godz.	1
przynajmniej 3 czynniki ryzyka choroby wieńcowej – cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, palenie tytoniu, przebyty zawał serca lub zabieg rewaskularyzacyjny	1
obecność stwierdzanego wcześniej $> 50\%$ zwężenia w tętnicy wieńcowej	1
przewlekłe przyjmowanie ASA	1
dotądnie wyniki oznaczeń markerów uszkodzenia miokardium (troponina i/lub CK-MB)	1
obniżenie odcinka ST w EKG	1

ta) w grupie chorych na cukrzycę, istotnie zmniejsza śmiertelność. Natomiast zgodnie z wynikami badania BARI w grupie osób z chorobą wielonaczyniową zaleca się leczenie operacyjne choroby wieńcowej, czyli CABG.

Pacjenci małego ryzyka mogą być kwalifikowani do leczenia farmakologicznego, nieinwazyjnego.

*Leczenie przeciwkrzepliwe u osób z NSTEMI-ACS:*

- u pacjentów dużego ryzyka wymagających pilnej diagnostyki i leczenia interwencyjnego preferowane są:
  - heparyna niefrakcjonowana,
  - enoksaparyna,
  - biwalirudyna;
- u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka poddawanych wczesnemu (do 72 godz.) leczeniu inwazyjnemu, a także u pacjentów z grupy małego ryzyka powinny być zastosowane:
  - inhibitory czynnika Xa, np. fondaparinux, szczególnie przy dużym ryzyku krwawienia,
  - enoksaparyna u pacjentów małego ryzyka krwawienia,
  - heparyna niefrakcjonowana [około-zabiegowo (PCI)], enoksaparyna lub biwalirudyna; leczenie należy zakończyć do 24 godz. po zabiegu,
  - fondaparinux lub enoksaparyna u pacjentów leczonych zachowawczo aż do wypisu;
- wszystkim chorym bez przeciwwskazań należy podać ASA w nasycającej dawce 160–325 mg, a następnie 150 mg/dobę;
- w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do podania kwasu ASA należy zastosować klopidogrel;
- pacjenci kwalifikowani do leczenia inwazyjnego (pilnego lub wczesnego) powinni otrzymać 300–600 mg klopidogrelu, a następnie 75 mg/dobę (leczenie kontynuowane przy braku przeciwwskazań przez rok);
- pacjenci umiarkowanego lub dużego ryzyka kwalifikowani do PCI – szczególnie ci, u których stwierdza się dynamiczne zmiany odstępu ST-T, zwiększone stężenia troponin i/lub cukrzycę – powinni otrzymać bloker receptora płytkowego GP IIb/IIIa (np. eptifibatid lub tirofiban); podawanie leku powinno być kontynuowane także po zabiegu;
- u chorych dużego ryzyka, u których przed zabiegiem nie podano blokera GP IIb/IIIa, bezpośrednio po PCI należy zastosować abcixymab.

### 2.3. Leczenie kardiochirurgiczne – chirurgiczna rewaskularyzacja serca u osób z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą

Od 15 do 30% chorych poddawanych CABG choruje na cukrzycę.

Odrębności kliniczne osób z cukrzycą poddawanych operacji CABG:

- mniej korzystne warunki anatomiczne i kliniczne niż w przypadku pozostałej populacji,
  - u chorych na cukrzycę miażdżyca tętnic wieńcowych jest bardziej rozszkana, zajmuje większą liczbę naczyń,
  - w celu uzyskania całkowitej rewaskularyzacji potrzebna jest większa liczba pomostów.
- Mimo tych trudności zasady dotyczące sposobu rewaskularyzacji są takie same dla chorych na cukrzycę, jak i osób bez cukrzycy oraz możliwe jest uzyskanie podobnych wyników operacji wieńcowych.

#### Rekomendacja

W zaleceniach europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych stwierdzono, że u osób z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową w przypadku zarówno dławicy stabilnej, jak i ACS zaleceniem klasy I jest wykonanie CABG ze względu na lepsze wyniki odległe.

Rola kardiochirurga w leczeniu ACS z uniesieniem ST jest bardzo ograniczona na korzyść metod szybciej przywracających przepływ wieńcowy, takich jak PCI lub leczenia fibrynolitycznego.

Według zaleceń ESC i Europejskiego Towarzystwa Diabetologicznego CABG jest wskazane:

- w przypadku braku możliwości wykonania PCI z powodu niekorzystnej anatomii tętnic wieńcowych,
- w wypadku niepowodzenia PCI przy zagrożeniu utraty dużego obszaru miokardium,
- przy wystąpieniu mechanicznych powikłań zawału (ostra niedomykalność mitralna z powodu pozawałowego pęknięcia mięśnia brodawkowatego, pęknięcie przegrody międzykomórkowej lub wolnej ściany serca).

W przypadku ACS z uniesieniem ST najczęściej praktykuje się postępowanie wieloetapowe, tj. wykonanie PCI tętnicy odpowiedzialnej ze STEMI w trybie ostrym, a następnie CABG pozostałych tętnic wieńcowych w trybie planowym.

Według zaleceń, jeśli w ACS bez uniesienia ST jest wskazane CABG, to o ile stan kliniczny i warunki anatomiczne określone angiograficznie na to pozwolą, należy odstawić klopidogrel na 5 dni i opóźnić leczenie operacyjne. Opóźnienie operacji w przypadku NSTEMI-ACS jest istotne, bowiem pilny tryb operacji i stosowanie klopidogrelu łącznie z ASA uniemożliwiają zastosowanie pomostów tętniczych z powodu dużego ryzyka krwawienia i dłuższego czasu potrzebnego na pobranie pomostu tętniczego w porównaniu z materiałem żylnym. Udokumentowany został fakt, że chorzy na cukrzycę odnoszą największą korzyść z rewaskularyzacji za pomocą pomostów tętniczych.

Rekomendacje dotyczące wyboru sposobu rewaskularyzacji w NSTEMI-ACS są takie same jak przy procedurach planowych, podobnie dla chorych na cukrzycę i osób bez tej choroby. Zasadą jest wykonanie PCI w przypadku pojedynczego zwężenia tętnicy wieńcowej, a CABG w przypadku choroby wielonaczyniowej i zwężenia głównego pnia lewej tętnicy wieńcowej.

*Powikłania CABG w grupie chorych na cukrzycę:*

- częściej występują infekcje rany pooperacyjnej, jednak nie przekłada się to na zwiększoną śmiertelność czy inne poważne powikłania pooperacyjne;
- znamienne częściej w tej grupie osób pojawiają się niewydolność nerek oraz powikłania neurologiczne;
- poprawa wyników w tym zakresie polega na przygotowaniu chorych do operacji przez uzyskanie prawidłowej glikemii, a następnie utrzymywanie jej przez całą operację i okres pooperacyjny; uzyskuje się to przez stosowanie insuliny w okresie okołoperacyjnym u wszystkich chorych;
- operacje bez krążenia pozaustrojowego (*off pump coronary artery bypass – OPCAB*) i szerokie użycie pomostów tętniczych stały się u osób z cukrzycą przyjętą strategią w celu zmniejszenia ryzyka operacyjnego i poprawy odległych wyników klinicznych.

### 3. Program postępowania na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej u osób z ostrym zawałem serca i cukrzycą

#### Rekomendacja

##### A) Leczenie farmakologiczne:

- chorzy na cukrzycę i z ACS odnoszą szczególne korzyści z leczenia  $\beta$ -blokerami, ACE-I i blokerami receptora angiotensynowego AT<sub>1</sub> (ARBs),
- w badaniach wskazuje się, że leki te poprawiają rokowanie w tej grupie pacjentów, dlatego też  $\beta$ -blokerzy oraz ACE-I powinny być stosowane u wszystkich chorych na ACS i cukrzycę, u których nie ma przeciwwskazań do ich włączenia,
- stosowanie ACE-I w tej grupie osób jest specjalnie uzasadnione także z uwagi na częste współistnienie nadciśnienia tętniczego oraz efekt nefroprotektoryjny tych leków,
- u osób z insulinozależną cukrzycą wydaje się słuszne stosowanie selektywnych blokerów receptora  $\beta_1$ , natomiast nieselektywnych  $\beta$ -blokerów (karwedilol) u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych oraz w przypadku insulinooporności,
- duże stężenia frakcji LDL cholesterolu oraz małe stężenia frakcji HDL cholesterolu wiążą się z gorszym rokowaniem u osób z ACS i cukrzycą,
- statyny – inhibitory reduktazy HMG-CoA – pozostają lekami pierwszego wyboru w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby wieńcowej u wszystkich chorych na cukrzycę,
- docelowe wartości frakcji LDL cholesterolu u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową wynoszą <1,8 mmol/l (<70 mg/dl), natomiast u chorych na cukrzycę bez choroby wieńcowej statynę należy podać przy wartości frakcji LDL cholesterolu >3,5 mmol/l (>135 mg/dl).

##### B) Kontrola glikemii

#### Rekomendacja

Nawet nieznacznie zwiększone stężenie glukozy zmienia metabolizm ustroju w ten sposób, że zwiększa stres oksydacyjny, produkcję niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych oraz nasila insulinooporność. W badaniu DIGAMI wykazano, że ścisła kontrola glikemii zmniejsza roczną śmiertelność o 30% u osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Tej obserwacji nie potwierdzono w badaniu DIGAMI-2, w którym stwierdzono, że podwyższona glikemia jest ważnym i niezależnym wskaźnikiem śmiertelności w obserwacji odległej pacjentów po zawałe serca (20% na każde 3 mmol/l stężenia glukozy w osoczu powyżej normy lub zwiększonego odsetka HbA<sub>1c</sub> o 2%). Warto pamiętać, że u osób z ACS może wystąpić dysglikemia (niecierancja glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub cukrzyca) wcześniej niewykryta i rozpoznana dopiero przy przyjęciu do szpitala, a potwierdzenie rozpoznania choroby otrzymuje kilka tygodni po wypisie ze szpitala.

*Zgodnie z obecnymi wytycznymi osobom z ACS i hiperglikemią zaleca się:*

- ścisłą kontrolę stężenia glukozy w osoczu od chwili przyjęcia do uzyskania normoglikemii tak szybko jak to możliwe,
- niezbędne włączenie wlewu ciągłego z insuliny, nawet jeśli przed epizodem ACS chory był leczony dietą lub lekami doustnymi,
- stosowanie dożylnego wlewu insuliny przez pierwsze 24–48 godz.,
- normoglikemii u pacjentów z niewielką lub umiarkowaną hiperglikemią, którą można osiągnąć za pomocą doustnych leków hipoglikemizujących,
- włączenie przy wypisie do terapii metforminy u pacjentów z nadwagą



lub otyłością, u których cukrzyca została rozpoznana podczas obecnej hospitalizacji, natomiast dobowe zapotrzebowanie na insulinę nie przekracza 30 j.,

- powrót do poprzedniego leczenia hipoglikemizującego u chorych z dobrym wyrównaniem metabolicznym, przy dobowym zapotrzebowaniu na insulinę nieprzekraczającym 30 j. przy wypisie ze szpitala; w pozostałych przypadkach należy zastosować insulinę,
- indywidualizację terapii hipoglikemizującej po ostrej fazie zawału serca,
- w każdym przypadku dążenie do wartości  $HbA_{1c} \leq 6,5-7\%$ , jednak bez epizodów niedocukrzeń.

*C) Rokowanie u osób z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą*

Pacjenci z nieprawidłową glikemią na czczo oraz upośledzoną tolerancją glukozy rokują gorzej niż ci, u których nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej, jednak lepiej niż chorzy ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. W grupie osób z ACS i cukrzycą typu 2 śmiertelność jest 2-krotnie większa niż w grupie osób bez cukrzycy. W badaniu GRACE wykazano wyższą śmiertelność wewnątrzszpitalną u pacjentów ze STEMI, NSTEMI i UA (odpowiednio 11,7, 6,3, 3,9%) w porównaniu z chorymi bez cukrzycy (odpowiednio 6,4, 5,1, 2,9%). Ponadto w badaniu stwierdzono wysoką śmiertelność 30-dniową (7–18%), roczną (15–34%) i 5-letnią (43%) po zawale serca u osób z cukrzycą.

Powyższe dane świadczą o tym, że ze względu na ogólnoustrojowy wpływ cukrzycy na rozwój miażdżycy u osób z tą chorobą po przebytym ostrym epizodzie wieńcowym należy zastosować szczególnie intensywną farmakoterapię, kontrolę glikemii oraz modyfikację czynników ryzyka.

## VII. ARYTMIE, NAGŁY ZGON SERCOWY

### *Zalecenia w arytmiach, prewencja nagłego zgonu sercowego – wybrane problemy*

#### 1. Zaburzenia rytmu serca u chorych na cukrzycę

Zaburzenia rytmu serca, w szczególności migotanie przedsionków, występują znacząco częściej u osób z cukrzycą. Znaczenie obecności cukrzycy w tym zakresie można porównać z wpływem wieku >75 lat, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca (frakcja wyrzutowa, EF <35%) (zalecenia *American College of Cardiology i American Heart Association*). Rekomendują one u osób z przebytymi incydentami przemijających objawów niedokrwienia mózgu lub po udarze leczenie przeciwkrzepliwe z normalizowanym wskaźnikiem aktywności protrombiny (*international normalized ratio* – INR) między 2 a 3. Dotyczy to także chorych na cukrzycę, u których obok hiperglikemii występuje co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka miażdżycy. Zaleca się podawanie ASA w dawkach 81–325 mg/dobę lub leków przeciwkrzepliwych.

#### *Migotanie przedsionków*

Jest to najczęściej spotykana arytmia i jeden z najważniejszych czynników ryzyka udaru mózgowego. Z badań *Framingham Heart Study* wynika, że cukrzyca sprzyja występowaniu migotania przedsionków i istnieje istotna statystycznie zależność między cukrzycą u obu płci, także po uwzględnieniu wieku (Benjamin EJ i wsp. *The Framingham Heart Study*. *JAMA* 1994; 271: 840-4).

Ryzyko niedokrwienego udaru mózgu istotnie wzrasta u osób z migotaniem przedsionków i zwiększa się z wiekiem. W grupie wiekowej 50–59 lat wynosi 1,5%, a w przedziale 80–89 lat osiąga 23,5%. Poza wiekiem czynnikami zwiększającymi ryzyko migotania przedsionków w cukrzycy

jest współistnienie nadciśnienia, przemijające incydenty niedokrwienia mózgu (TIA) lub przebyty udar w wywiadzie.

W odniesieniu do leczenia przeciwzakrzepowego u osób z cukrzycą i migotaniem przedsionków po przebyciu udaru niedokrwienego mózgu lub TIA należy podkreślić konieczność stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych – antagonistów witaminy K – acenokumaruolu lub warfaryny. Wartość wskaźnika INR powinna być utrzymywana między 2 a 3, niezależnie od wieku chorego i obecności innych czynników ryzyka.

W przypadku chorych, u których poza cukrzycą występuje więcej niż jeden dodatkowy umiarkowany czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych (wiek >75 lat, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory <35%), należy również podawać antykoagulanty doustne.

U starszych osób (>75. roku życia) ze zwiększonym ryzykiem powikłań krwotocznych, przy jednoczesnym braku przeciwwskazań do przyjmowania antykoagulantów, można rozważyć mniejsze docelowe wartości INR, np. w zakresie 1,6–2,5.

Chorzy na cukrzycę, u których nie pojawiają się inne czynniki ryzyka powikłań zakrzepowych, mogą otrzymywać ASA w dawce 150–300 mg/dobę. Osoby, u których nie można z powodu przeciwwskazań stosować terapii doustnymi antykoagulantami, powinny być leczone większą dawką ASA – 300 mg/dobę.

U osób z cukrzycą powikłaną neuropatią autonomiczną często występują utajone lub małoobjawowe napady migotania przedsionków. Pacjenci tacy powinni uzyskać edukację w zakresie rozpoznawania u siebie zaburzeń rytmu

(np. w czasie pomiaru ciśnienia tętniczego). Stosuje się u nich także odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe.

### Rekomendacja

Migotanie przedsionków wymaga leczenia antykoagulacyjnego. Wysoką skuteczność w prewencji udaru mają antykoagulanty doustne – warfaryna, acenokumarol. Zmniejszają one ryzyko udaru o 62%, podczas gdy ASA tylko o 22%.

Zgodnie z zaleceniami ESC/EASD stosowanie antykoagulantów i/lub ASA u chorych na cukrzycę i z współistniejącym migotaniem przedsionków jest bezwzględnie wskazane (zalecenia klasy I, poziom dowodów C).

## 2. Nagły zgon sercowy

Cukrzyca zwiększa ryzyko nagłego zgonu, chociaż mimo stosunkowo licznych badań nie udało się zidentyfikować, jakie czynniki i mechanizmy mają największy wpływ na to ryzyko. Podczas wieloletnich obserwacji w badaniu *Framingham Study* cukrzyca wiązała się nawet z 4-krotnym zwiększeniem ryzyka nagłego zgonu zarówno u mężczyzn, jak i kobiet we wszystkich grupach wiekowych, chociaż u kobiet było ono istotnie wyższe (Kannel WB i wsp. *Am Heart J* 1998; 136: 205-12).

U chorych na cukrzycę częściej występują incydenty arytmii z migotaniem komór włącznie, co wiąże się z obecnością wielu czynników mogących prowadzić do niestabilności elektrycznej, zaburzeń metabolicznych i elektrolitowych, zwłaszcza potasu, dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego w wyniku neuropatii cukrzycowej, dysglikemii, obecności niedokrwienia itd.

W badaniu *Rochester Diabetic Neuropathy Study* poświęconym identyfikacji czynników ryzyka nagłego zgonu w grupie 462 chorych na cukrzycę obserwowanych przez 15 lat wykazano w analizie jednoczynnikowej wiele czynników istot-

nie zwiększających ryzyko nagłego zgonu, np. starszy wiek, małe stężenie frakcji HDL cholesterolu, neuropatię, mikroalbuminurię, przebyte zawały, wydłużone QT itd. Jednak w analizie wieloczynnikowej tylko dysfunkcja nerek i miażdżyca naczyń wieńcowych okazały się najważniejszymi czynnikami ryzyka nagłej śmierci. Na podstawie tych danych ESC/EASD zalecają wnikliwą kontrolę glikemii, także w stadium przedcukrzycowym w celu prewencji zaburzeń i powikłań cukrzycy predisponujących do nagłego zgonu (klasa I zaleceń, poziom dowodów C).

### Rekomendacja

Częstość występowania arytmii serca łącznie z migotaniem komór jest większa u chorych na cukrzycę. Zależy to w dużej mierze od obecności ChNS, bezpośrednich wewnątrzkomórkowych zaburzeń metabolicznych zakłóceń w funkcjonowaniu kanałów jonowych oraz autonomicznej neuropatii serca. Wpływ hiperglikemii zaznacza się już u osób ze stanem przedcukrzycowym. Wskaźnikiem ryzyka jest także obecność mikroalbuminurii lub nefropatii cukrzycowej.

Badania w powyższym zakresie nie są jednak wystarczające, aby można było podać dokładne kryteria indywidualnej oceny ryzyka tych zaburzeń u osób z cukrzycą do celów prewencji.

Mimo niejednoznacznych danych dotyczących znaczenia wydłużenia QTc i dyspersji QT w patogenezie występowania arytmii komorowych prowadzących do nagłego zgonu celowe jest jednak przeprowadzanie u chorych na cukrzycę okresowych kontroli elektrokardiogramu z oceną QTc i QTd (dyspersji QT). Kontrolne badania EKG umożliwiają także ujawnienie bloków przedsionkowo-komorowych, które występują częściej u chorych na cukrzycę.

## VIII. PRZEWLEKŁA NIWYDOLNOŚĆ SERCA

### *Zalecenia terapeutyczne w przewlekłej niewydolności serca u chorych na cukrzycę – wybrane problemy*

#### *Przewlekła niewydolność serca*

Przewlekła, przekrwiona niewydolność serca pojawia się u chorych na cukrzycę częściej niż w populacji ogólnej. Powstaje najczęściej w wyniku przebycia zawału serca z powodu kardiomiopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej, jest nasiloną przez neuropatię autonomiczną serca i przebycie ostrych epizodów niewyrównania metabolicznego cukrzycy. U chorych na cukrzycę zauważono także nieprawidłowy przebieg *remodelingu* lewej komory po jej uszkodzeniu. Niewydolność ma charakter skurczowy, często także rozkurczowy. Zasady leczenia niewydolności serca u chorych na cukrzycę są podobne jak w subpopulacji osób bez cukrzycy. Jest to z reguły leczenie wieloskładnikowe obejmujące zmniejszenie spożycia sodu, planową redukcję wysiłków fizycznych, leczenie naparstnicą, ACE-I lub blokerami receptorów angiotensyny II, kardioselektywnymi blokerami receptorów  $\beta$ , stosowanie leków przeciwpłytkowych i przeciwzakrzepowych, a także blokerów wolnego kanału wapniowego oraz azotanów, leków moczopędnych (z ograniczeniem tiazydów) oraz operacyjne leczenie rewaskularyzacyjne serca.

Cukrzyca jest ważnym, niezależnym czynnikiem rozwoju niewydolności serca. Niewydolność może rozwijać się nawet przy braku innych czynników ryzyka, a kardiomiopatię cukrzycową uznano za odrębną jednostkę chorobową, która zwiększa ryzyko niewydolności serca, zwłaszcza jeśli współistnieje z nadciśnieniem tętniczym lub chorobą wieńcową. Rokowanie jest gorsze u kobiet, zwłaszcza jeżeli niewydol-

ność rozwija się na podłożu kardiomiopatii cukrzycowej. U chorych na cukrzycę wiele czynników i mechanizmów może prowadzić do kardiomiopatii cukrzycowej, m.in. współdziałanie czynnika zapalnego, choroba małych naczyń polegająca na zgrubieniu warstwy środkowej i błony podstawnej, nieszczelności naczyń włosowatych i dysfunkcji śródbłonna.

Zaburzenia metaboliczne – m.in. zwiększone utlenianie kwasów tłuszczowych, hiperglikemia – mogą stanowić ważny mechanizm rozwoju niewydolności serca. Hiperglikemia może bezpośrednio uszkadzać mięsień sercowy w wyniku glikacji blaszek macierzy z wytwarzaniem produktów końcowych i wolnych rodników. Apoptoza może być także jednym z mechanizmów uszkadzających strukturę mięśnia. Współistniejące nadciśnienie i/lub choroba wieńcowa mogą dodatkowo przyspieszać i pogarszać niewydolność serca.

W leczeniu niewydolności serca należy dążyć do wyrównania metabolicznego, zwalczania czynników pogarszających niewydolność serca (choroba wieńcowa, nadciśnienie) i stosowania leków – podobnie jak w niewydolności serca na innym tle.

#### **Rekomendacja**

1. U chorych na cukrzycę powikłaną zmniejszeniem wydolności lewej komory ze wszystkich przyczyn, także bez klinicznych objawów jej niewydolności, stosuje się w pierwszym rzędzie ACE-I.

2. Stosowanie takich inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron – RAAS, jak blokery receptory angiotensyny II lub spironolaktonu ma podobne znaczenie jak podawanie ACE-I.
3. Blokery receptorów  $\beta$ , szczególnie karwedilol, oraz blokery kardioselektywne, takie jak bisoprolol lub metoprolol, należą do leków preferencyjnie stosowanych w niewydolności serca i cukrzycy.
4. W leczeniu objawowym retencji płynów u osób z niewydolnością serca i cukrzycą diuretyki stosuje się podobnie jak u pacjentów bez cukrzycy.
5. W ciężkiej niewydolności serca korzystne jest leczenie skojarzone ACE-I, diuretykami i indywidualnie dobranymi blokerami receptorów  $\beta$ .

U chorych na cukrzycę i z przewlekłą niewydolnością serca leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi stosowanie ACE-I może, zwłaszcza w początkowym okresie, wywoływać hipoglikemię. Konieczne jest w tym czasie monitorowanie glikemii.

Podawanie łączne różnych leków wpływających na układ RAA – ACE-I, blokerów receptora angiotensyny II i antagonistów aldosteronu – może istotnie upośledzić funkcję nerek i wywołać hiperkaliemię. Dlatego konieczna jest ostrożność w przyjmowaniu tych leków u chorych na cukrzycę prezentujących objawy niewydolności serca. Należy zalecić planową kontrolę stężeń kreatyniny i potasu w surowicy.

Przewlekła niewydolność serca, zwłaszcza w okresie III i IV wg NYHA, jest przeciwwskazaniem do stosowania tiazolidinedionów.

## IX. UDAR MÓZGU

### Zalecenia prewencyjne w udarze mózgu – wybrane problemy

#### 1. Rekomendacje dotyczące postępowania w niedokrwinnym udarze mózgu, obserwacje dotyczące grubości ściany tętnic szyjnych

A) Prewencja udaru mózgu obejmuje przede wszystkim:

- leczenie nadciśnienia tętniczego,
- leczenie hiperglikemii,
- leczenie hiperlipidemii,
- stosowanie leków przeciwplatek.

#### *Leczenie nadciśnienia tętniczego*

Korzystne działanie ACE-I stwierdzono w badaniu HOPE, PROGRESS, LIFE. Zaleca się łączenie małych dawek leków o łagodnym działaniu diuretycznym (np. indapamidu) z ACE-I (np. peryndoprylem) – stwierdzenie to odnosi się do skojarzonego w ten sposób leku nifedypiny [badanie ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Dimicron MR Controlled Evaluation*)]. W wielu innych badaniach, w tym w ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), nie wykazano korzyści ze stosowania określonej klasy leków hipotensyjnych w odniesieniu do zagrożenia udarem.

#### *Leczenie hiperglikemii*

Celem leczenia hiperglikemii jest zapobieganie powikłaniom cukrzycy, takim jak białkomocz, retinopatia i neuropatia cukrzycowa. Powikłania te zwiększają ryzyko udaru.

#### *Leczenie hiperlipidemii*

W wielu badaniach stwierdzono korzystny wpływ statyn na redukcję powłók sercowo-naczyniowych – w tym na zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu – badanie HPS z simwastatyną czy też badanie GREACE (*The GREk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation*) z atorwastatyną. Korzyści zaobserwowano także u chorych na cukrzycę stosujących fibraty – badania VAHIT (*Veterans Administration HDL Trial*) i FIELD.

#### *Stosowanie leków przeciwplatek*

Istotną rolę w prewencji udaru mózgu u chorych na cukrzycę odgrywa także prewencyjne stosowanie leków przeciwplatek – ASA, klopidogrelu, dipyridamolu i antagonistów receptora glikoproteiny GP IIb/IIIa. Członkowie grupy *Antithrombotic Trialists* stwierdzili, że optymalna dawka ASA to 75–150 mg/dobę. Wykazano także, że u chorych na cukrzycę i z chorobą naczyniową klopidogrel zapewnia lepszą ochronę przed poważnymi zdarzeniami klinicznymi (zgony naczyniowe, powtórne zawały) niż ASA. U osób z powtórny udarem należy rozważyć leczenie skojarzone ASA i dipyridamolem. W badaniu MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke*) z udziałem 7599 chorych, wśród których 68% cierpiało na cukrzycę, połączenie ASA i klopidogrelu wiązało się ze zwiększeniem ryzyka krwawienia bez zauważalnych korzyści w zakresie występowania incy-

dentów sercowo-naczyniowych. Także w badaniu CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) nie potwierdzono korzyści z przewlekłego leczenia dwoma lekami przeciwplatekcyjnymi – ASA i kłopidogrelem.

## B) Leczenie ostrej fazy udaru mózgu

### **Leczenie trombolityczne**

Wywiera ono pozytywne działanie w udarze niedokrwiennym, jeżeli zostało zastosowane w pierwszych 3–4 godz.

Chorzy na cukrzycę – podobnie jak inni z objawami ostrego udaru mózgu – powinni być hospitalizowani na oddziale intensywnej opieki medycznej (udarowej) z planowaną opieką diabetologiczną. Wiąże się to z korzystnymi skutkami, takimi jak redukcja śmiertelności i zmniejszenie stopnia inwalidztwa. Do działań niepożądanych tego leczenia należy zwiększenie ryzyka krwawienia.

### **Normalizacja ciśnienia tętniczego**

Zaleca się kontrolowane obniżanie ciśnienia tętniczego, szczególnie gdy przekracza ono wartość 200 mm Hg w przypadku SBP i/lub 110 mm Hg w przypadku DBP. Należy pamiętać, aby ciśnienia tętniczego nie zmniejszyć do wartości, które mogą doprowadzić do zwiększenia obszaru niedokrwienia, czyli nie więcej niż 25% poziomu ciśnienia w pierwszym dniu leczenia.

Obniżanie ciśnienia tętniczego <150/80 mm Hg u osób >80. roku życia łączy się ze zwiększonym ryzykiem rozszerzenia strefy udaru lub powstania drugiego udaru niedokrwiennego.

### **Intensywna opieka medyczna**

Należy ściśle i intensywnie monitorować funkcje życiowe oraz parametry metaboliczne, w tym wartości glikemii. Plan

działań w tym zakresie podsumowuje Deklaracja Helsingborska I i II (2008) przyjęta przez europejskie towarzystwa neurologiczne.

Hiperglikemia w pierwszej dobie po udarze wynosząca >200 mg/dl jest niezależnym czynnikiem zwiększającym obszar udaru i pogarszającym rokowanie. Dlatego insulinoterapia stanowi ważny składnik terapii osób z udarem mózgu. Nie ustalono dotąd jednak dokładnie, jaki poziom glikemii wymaga interwencji. Przyjmuje się zasadę, że stężenie glikemii u chorych w ostrej fazie udaru nie powinno przekraczać 140 mg/dl. Za granicę ryzyka hipoglikemii uznaje się 80–100 mg/dl.

W zaleceniach (2007) ten poziom glikemii uznano za optymalny (*Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerosis Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups Stroke. 2007; 38: 1655-711*).

## **Rekomendacja**

(Deklaracje Helsingborskie I i II)

1. Zasadnicze pozytywne znaczenie w prewencji udaru mózgu ma kontrola nadciśnienia tętniczego. Jego wielkość u osób w wieku <60 lat powinna być <130/80 mm Hg. Osobom starszym zaleca się odrębne zasady. Ciśnienie tętnicze redukuje się do wartości *wysokich prawidłowych*, tj. <140/90 mm Hg. Zbyt duża redukcja nadciśnienia tętniczego u osób >75. roku życia zwiększa ryzyko powikłań w postaci powstawania ognisk niedokrwiennych. Wśród leków hipotensyjnych zaleca się ACE-I, sartany, blokery wolnego kanału wapniowego, selektywne  $\beta$ -blokery i karwedilol.

2. W przypadkach, w których powyższe leki (także skojarzone) nie normalizują nadciśnienia tętniczego, dołącza się diuretyki o powolnym działaniu, takie jak indapamid, lub małe dawki tiazydów skojarzone z suplementacją solami potasu.
3. Korzystne jest kojarzenie małych dawek leków z kilku grup o odmiennym mechanizmie działania, np. ACE-I i indapamidu, lub innych układów skojarzonej farmakoterapii.
4. Hamowanie aktywności układu RAA (spironolakton i in.) nie tylko obniża ciśnienie tętnicze, ale także wykazuje dodatkowo plejotropowy efekt angioprotekcyjny.
5. Chorzy na cukrzycę i z nadciśnieniem tętniczym powinni być poddawani wczesnej i planowej diagnostyce w zakresie wydolności tętnic krążenia mózgowego. Umożliwia to zastosowanie leczenia prewencyjnego.
6. Osoby z cukrzycą i udarem mózgu powinny być hospitalizowane na oddziałach intensywnej opieki neurologicznej. Stosuje się u nich podobne zasady postępowania jak u pacjentów bez cukrzycy w połączeniu z intensywnym leczeniem cukrzycowych zaburzeń metabolicznych.

– cukrzyca	0,027 mm
– cukrzyca u palaczy tytoniu	0,080 mm
– nadciśnienie tętnicze	0,035 mm
– nadciśnienie tętnicze u palaczy tytoniu	0,058 mm
– ChNS	0,030 mm
– ChNS u palaczy tytoniu	0,046 mm

### ***Farmakoterapia i regresja intima-media tętnicy szyjnej***

Długotrwałe leczenie statynami może zmniejszyć grubość ściany tętnic szyjnych (Rodis i wsp. Am Int Med 1996; 124: 548).

## **2. Postępowanie w poszerzeniu wymiaru intima-media tętnicy szyjnej**

- Wymiar intima-media tętnicy szyjnej  $IMT \geq 1$  mm uznaje się za patologiczny u osób w wieku  $>65$  lat. U osób młodych granica ta jest niższa.
- W badaniach populacyjnych obserwuje się zwiększone wartości IMT ok. 0,02–0,05 mm/rok.
- W stanach patologicznych jest ono większe:



## X. MIAŻDŻYCA TĘTNIC KOŃCZYN DOLNYCH

### *Zalecenia diagnostyczne, prewencyjne i lecznicze w miażdżycy tętnic kończyn dolnych – zespół niedokrwiennej stopy cukrzycowej*

#### 1. Miażdżycza tętnic kończyn dolnych u chorych na cukrzycę – zespół niedokrwiennej stopy cukrzycowej

*Rekomendacje dotyczące diagnostyki postępowania w miażdżycy tętnic kończyn dolnych są w dużej mierze oparte na doświadczeniu i opiniach ekspertów (dowody klasy C).*

*Przedstawiono je poniżej.*

##### 1.1. Plan postępowania prewencyjnego

###### 1. Czynniki ryzyka powstania zespołu stopy cukrzycowej to:

- upośledzenie czucia bólu,
- niedostateczna kontrola glikemii lub nierozpoznana dotychczas cukrzyca typu 2,
- zmieniona biomechanika stopy, deformacje stopy,
- palenie tytoniu,
- zmniejszona wilgotność, sprężystość i elastyczność skóry,
- niewłaściwe dopasowanie obuwia,
- niedostateczna pielęgnacja, zaniedbanie higieny stóp,
- lekceważenie zagrożenia zespołem stopy cukrzycowej,
- niedostateczna wiedza na temat cukrzycy,
- amputacja w obrębie stopy lub owrzodzenie skóry stopy w przeszłości.

###### 2. Samokontrola i zapobieganie – chory na cukrzycę:

- badanie przesiewowe mające na celu identyfikację czynników ryzyka,

- regularne, codzienne badanie stóp przez osoby obarczone ryzykiem,
- szkolenie dotyczące czynników ryzyka i następstw,
- prawidłowa pielęgnacja stóp, dbałość o higienę,
- noszenie miękkich, obszernych, bawełnianych lub wełnianych skarpetek bezuciskowych,
- wybór indywidualnie określonego obuwia,
- noszenie ortopedycznych podłoży/wkładek,
- noszenie specjalnego obuwia do umieszczania wkładek lub indywidualnie dobranego obuwia ortopedycznego,
- szkolenie pacjentów i ich krewnych w zakresie badania stóp w ramach planowej samokontroli,
- oglądanie podeszwy stopy w specjalnym lustrze,
- wczesne zgłoszenie lekarzowi zaobserwowanych zmian.

###### 3. Plan kontroli stóp – lekarz:

- chory na cukrzycę bez choroby naczyń obwodowych i neuropatii → badanie stóp co najmniej raz w roku,
- pacjenci z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka → badanie stóp podczas każdej konsultacji, zależnie od ryzyka co 1–3 mies.

##### 1.2. Wytyczne w zakresie diagnostyki

###### 4. Minimalny plan rutynowego badania lekarskiego

Oglądanie skóry i stóp – badanie neurologiczne:

- czucie wibracji, pótilościowo – stroik 128 Hz Riedela i Seifera,
- czucie – monofilament 10 g Semmesa i Weinsteina,
- odruchy – ze ścięgien mięśnia dwugłowego (5), mięśnia trzYGłowego (C7), odruch z kości promieniowej (C6), odruch kolanowy (L3-L4),
- czucie temperatury – ciepła i zimna (próbówki),
- czucie głębokie – ocena orientacji w ułożeniu palców.

Badanie przesiewowe w kierunku chorych naczyń obwodowych:

- wywiady – chromanie przestankowe lub bóle spoczynkowe,
- tętno na stopie:  $\pm$ ,
- pomiar ciśnienia ponad stawem skokowym (*ponad kostką*) – 1, i na ramieniu – 2, wyliczenie wskaźnika ilorazu ciśnienia – 1/2 (wynik fałszywie wysoki w przypadku miażdżycy tętnic).

Deformacje stóp. Zmieniona biomechanika:

- przy podwyższonym nacisku – modzel, rumień, krwawienie pod modzelem,
- płaskostopie, ograniczona ruchomość

- stawów śródstopia i palców, palce młoteczkowane, koślawość, szpotałość stopy,
- nieodpowiednie obuwie.

#### 5. Klasyfikacja owrzodzeń stopy (ran) a odpowiednie decyzje w organizacji leczenia

Klasyfikację owrzodzeń stopy (ran) przedstawiono w tab. X.I.

#### 6. Niezakażone i zakażone owrzodzenie stopy

Nieobecność objawów zakażenia i radiologicznych cech zapalenia (infekcji) kości (łac. *osteomyelitis*):

- miejscowe leczenie ochronnymi opatrunkami pobudzającymi ziarninowanie,
- odciążenie stóp.

Zakażenie o przeciętnym nasileniu (powierzchniowe, obszar owrzodzenia skóry  $< 2 \text{ cm}^2$ , kości i stawy niezmiennione, pacjent, na którym można polegać):

- planowa, ambulatoryjna opieka, antybiotyki doustne lub dożylnie i odciążenie stóp,
- badanie bakteriologiczne wydzieliny z rany,

Tab. X.I. Klasyfikacja owrzodzeń stopy (ran) a odpowiednie decyzje w organizacji leczenia.

Stadium	Stopień			
	0.	1.	2.	3.
A	zmiana przed wygojeniem owrzodzenia i po wygojeniu, skóra/kości bez zmian	powierzchniowe owrzodzenie	głębokie owrzodzenie sięgające do ścięgien i torebki stawowej	głębokie owrzodzenie drażące do kości i stawów
B	z infekcją	z infekcją	z infekcją	z infekcją
C	z niedokrwieniem	z niedokrwieniem	z niedokrwieniem	z niedokrwieniem
D	z infekcją i niedokrwieniem	z infekcją i niedokrwieniem	z infekcją i niedokrwieniem	z infekcją i niedokrwieniem
postępowanie terapeutyczne	kontrola lekarza – chirurgiczne opracowanie rany (antybiotyki), środki ortopedyczne, współpraca z personelem zajmującym się chorymi na cukrzycę powikłaną zespołem stopy cukrzycowej i pielęgniarką podiatryczną		zespół specjalistów – diabetolog, angiolog, chirurg/ortopeda, mikrobiolog, specjalista od obuwia (szewc)	

- odpowiednie opatrunki absorpcyjne, środki przeciwbakteryjne miejscowe (betadyna, woda utleniona) i ogólne (antybiotyki).
- 7. *Wpływ neuropatii i niedokrwienia kończyn*
- choroba naczyń obwodowych (+ polineuropatia obwodowa), owrzodzenie bez objawów zakażenia:
  - odciążenie stóp,
  - oczyszczenie rany, dbałość,
  - usuwanie wydzieliny z rany, opatrunki przepuszczające powietrze, pobudzające gojenie, konsultacja angiologiczna;
- choroba naczyń obwodowych i ostre zakażenie = nagły przypadek: natychmiastowe przekazanie chorego do specjalisty, hospitalizacja, leczenie intensywne chirurgiczne, przeciwbakteryjne, diabetologiczne, prewencja amputacji.

### Rekomendacja dotycząca planu diagnostyki zaburzeń krążenia obwodowego

<b>badanie kliniczne</b>	oglądanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zasinienie przy opuszczeniu stopy</li> <li>• zblednięcie przy uniesieniu stopy</li> <li>• zaniki skóry, owłosienia na stopie</li> <li>• dystrofia paznokci</li> </ul>
	palpacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność tętna na tętnicach grzbietowej stopy i in.</li> <li>• ochłodzenie</li> <li>• zanik czucia dotyku i bólu</li> </ul>
	pomiar ciśnienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik kostka-ramię &lt;0,8 lub &gt;1,2</li> </ul>
<b>badanie pracowniane</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomiary ciśnienia w tętnicach obwodowych</li> <li>• oscylografia</li> <li>• ultrasonografia dopplerowska</li> <li>• próba wysiłkowa w odniesieniu do przepływów i ciśnienia krwi</li> </ul>
<b>ocena mikrokrażenia (przy istnieniu wskazań)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomiar tkankowego ciśnienia tlenu</li> <li>• kapilaroskopia, przepływometria laserowa</li> </ul>
<b>pracownia radiologiczna (przy istnieniu wskazań)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego</li> <li>• angiografia</li> </ul>

### 1.3. Zasady leczenia

1. *Intensyfikacja leczenia metabolicznego cukrzycy* ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) z zachowaniem bezpieczeństwa przed hipoglikemią.
2. *Rozpoznanie i kontrola – poza cukrzycą – innych stanów chorobowych i wdrożenie odpowiedniego leczenia.* Zalecenie powyższe dotyczy szczególnie przewlekłych powikłań cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, mózgu, nerek, nadciśnienia tętniczego oraz infekcji i zaburzeń odporności.
3. *Odciążenie stóp w przypadku przewlekłych ran (bez cech zakażenia):*
  - ograniczenie chodzenia,
  - laska lub wózek inwalidzki albo specjalne, ochronne, odciażające obuwie – na krótki czas – wystarczająco duże, by pomieściło opatrunek,
  - specjalne techniki odciażenia – lekki gips (Total Contact Cast – TCC),
  - połówczy but – podpora w tylnej części stopy, tak aby odciążyć przodostopie.
4. *Wdrożenie leczenia miejscowego:*
  - chirurgiczne opracowanie i nadzоровanie rany – stała współpraca diabetologa i chirurga naczyniowego,
  - miejscowe zastosowanie leków antybakteryjnych,
  - woda utleniona, betadyna oraz opatrunki absorpcyjne,
  - wykonanie posiewów bakteriologicznych z rany,
  - przy infekcji zastosowanie ogólne antybiotyków zgodnie z wynikami posiewów i antybiotylogramu.
5. *Ciągłe usuwanie wydzieliny z rany oraz ognisk martwiczych – współpraca z chirurgiem i pielęgniarką zabiegową.*
6. *Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn i bardzo niskimi ciśnieniami perfuzji obwodowej musi być stopniowane i monitorowane.* Leczenie intensywne może nasilić

niedokrwienie kończyn. Nie stosuje się  $\beta$ -blokerów.

7. *Leczenie przeciwplatekcyjne* – ASA w dawce 75–150 mg/dobę wskazany jest u wszystkich osób z cukrzycą typu 2 i chorobami układu sercowo-naczyniowego przy braku przeciwwskazań. W leczeniu zespołu stopy cukrzycowej stosuje się także inne leki przeciwzakrzepowe. Opublikowano wiele obserwacji o korzystnym działaniu sulodeksydu. Hamuje powstawanie zakrzepów i poprawia hemoreologiczne parametry przepływu krwi, a także zwiększa dystans chromania.
8. U pacjentów z ciężką chorobą naczyń obwodowych można rozważyć zastosowanie kłopidogrelu lub dipyridamolu łącznie z leczeniem przeciwzakrzepowym – heparyną drobnocząsteczkową jako lekiem pierwszego rzutu.
9. Jedynym lekiem, który daje szansę korzystnego wpływu na rokowanie u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn, jest syntetyczna prostacyklina podawana codziennie dożylnie przez 2–4 tyg. Jak wynika z metaanalizy, w wyniku takiego leczenia może zmniejszać się nasilenie bólu spoczynkowego i wielkość owrzodzeń w porównaniu z placebo (C).
10. *U każdego chorego z krytycznym niedokrwieniem kończyny należy podjąć próbę rewaskularyzacji:*
  - angioplastyka przezskórna – jest metodą z wyboru w przypadku obecności krótkich zwężeń zlokalizowanych w proksymalnych odcinkach tętnic powyżej kolana,
  - zabieg chirurgiczny, najlepiej z wykorzystaniem żyły odpiszczelowej jako pomostu naczyniowego.
11. U chorych z owrzodzeniami o podłożu neuropatii, niewywołanymi niedokrwieniem, najważniejszym elementem leczenia jest *zniesienie zewnętrznego ucisku w okolicy owrzodzenia.*

### **12. Działania własne pacjenta:**

- intensywna troska, nadzorowanie i codzienne oglądanie (do 3 razy tyg.), wilgotny opatrunek nie może być samo-przylegający, zmniejszający parowanie z powierzchni rany i dostęp powietrza,
- nie stosować betadyny dłużej niż 2 tyg., należy stosować substancje przeciwbakteryjne, oszczędzające skórę,
- zgłaszanie się na planowe, chirurgiczne opracowywanie rany tak często jak to konieczne.

### **Ważne rady:**

- podczas zakładania opatrunku unikać tworzenia fałdów, nie stosować okluzji rany (zmniejszenie dostępu powietrza do rany, jej parowania i samooczyszczenia),
- nie stosować przylepców,
- obuwie ma uwzględniać wielkość opatrunku,
- nie zaniedbywać higieny stóp i higieny osobistej.

*Współpraca z doświadczonym szewcem* – obuwie wykonuje się wg indywidualnego zlecenia lekarza.

U osób z małymi zmianami i objawami wystarczające jest ortopedyczne, gotowe obuwie z miękkimi wkładkami, w innych przypadkach indywidualnie zaprojektowane, lecznicze obuwie.

## XI. POZYTYWNY EKONOMICZNY WPŁYW DZIAŁAŃ KARDIODIABETOLOGICZNYCH

### Oceny kosztów leczenia cukrzycy – pozytywny wpływ działań kardiodiabetologicznych

W wielu krajach Europy analizowano całkowite koszty leczenia cukrzycy. W Polsce przeciętny wydatek na leczenie jednego chorego na cukrzycę rocznie ocenia się na kwotę ok. 7 tys. zł. Wydaje się, że koszty ulegają zwiększeniu. Wpływa na to zjawisko nie tylko pojawiania się wskazań do nowych metod leczenia i upowszechnienie intensywnego leczenia oraz przedłużanie średniego okresu życia i jego jakości, ale także niedomoga systemu organizacyjnego i edukacyjnego.

Możliwości zwiększenia sprawności prewencyjnej i terapeutycznej, połączone z obniżeniem kosztów w wyniku zmniejszenia zapadalności i chorobowości z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, oferują m.in. niniejsze rekomendacje kardiodiabetologiczne. Implikują one praktykowanie łączonej i zintegrowanej opieki kardiodiabetologicznej. Może to polepszyć jakość wyników leczenia, a przez to zmniejszyć koszty.

W cukrzycy typu 2 na koszty leczenia wpływa obecność chorób dodatkowych, czyli wielochorobowość. Rozdzielenie kosztów leczenia cukrzycy oraz chorób dodatkowych u tego samego pacjenta nie jest możliwe.

W tab. XI.1. zestawiono koszty leczenia w 8 krajach europejskich w 1998 r.

Koszty leczenia cukrzycy są generowane przede wszystkim przez powikłania przewlekłe. Drogą do zmniejszenia kosztów jest podniesienie skuteczności prewencji powikłań oraz usprawnienie metodyki ich leczenia. Temu celowi m.in. służą rekomendacje kardiodiabetologiczne Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego.

Porównanie kosztów opieki kardiodiabetologicznej oraz oddzielnie kardiologicznej i diabetologicznej stanowiłoby cenny argument za popularyzowaniem zintegrowanego systemu opieki kardiodiabetologicznej.

Tab. XI.1. Koszty leczenia w wybranych krajach europejskich.

Kraj	Całkowity koszt [mln euro]	Koszt na jednego pacjenta [euro]	Odsetek całkowitych kosztów opieki zdrowotnej [%]
Belgia	1 094	3295	6,7
Francja	3 983	3064	3,2
Niemcy	12 438	3576	6,3
Włochy	5 783	3346	7,4
Holandia	444	1889	1,6
Hiszpania	1 958	1305	4,4
Szwecja	736	2630	4,5
Wielka Brytania	2 608	2214	3,4
wszystkie kraje łącznie	29 000	2895	5,0

Drogą do obniżenia kosztów jest podniesienie skuteczności prewencji powikłań oraz usprawnianie metodyki ich leczenia. Temu celowi m.in. służą rekomendacje kardiodiabetologiczne Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego. *Lepsze w medycynie klinicznej jest zawsze bardziej opłacalne.*

## XII. REKOMENDACJA OGÓLNA

W rekomendacji ogólnej przedstawiono podsumowanie zasad i metod, które powinny być stosowane w zintegrowanej, aktywnej prewencji i leczeniu kardiodiabetologicznym w szerokiej, specjalistycznej i ogólnej praktyce lekarskiej.

### *Prewencja*

1. Prewencja i leczenie chorób sercowo-naczyniowych u osób ze stanem przedcukrzycowym, cukrzycą, a także zespołem metabolicznym, otyłością brzuszną, insulinoopornością, pierwotną i wtórną dyslipidemią, hiperurikemią oraz innymi zaburzeniami metabolicznymi stają się:

- bardziej skuteczne,
- poprawiają rokowanie i losy chorych,
- mniej obciążają społecznie i ekonomicznie

przy zastosowaniu w szerokiej praktyce zasad integracji międzyspecialistycznej, czyli kardiodiabetologii.

Powyższe bardzo istotne okoliczności dla praktyki prewencji i leczenia pozostających na podłożu stanu przedcukrzycowego, cukrzycy lub innych zaburzeń metabolicznych chorób sercowo-naczyniowych są głównym motywem publikacji niniejszych kardiodiabetologicznych rekomendacji przez Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne (A).

2. Aktywne postępowanie prewencyjne eliminujące lub ograniczające czynniki rozwoju stanu przedcukrzycowego cukrzycy zwłaszcza typu 2 i cukrzycy wtórnej, czyli prewencja pierwotna u osób ze zwiększonym ryzykiem powstawania tych zaburzeń, stanowi skuteczną drogę pierwotnego zmniejszania ryzyka ich powikłań, a więc także chorób o podłożu kardiometabolicznym (C).

W leczeniu chorych na cukrzycę należy uwzględnić fakt, że choroba ta stanowi pod względem epidemiologicznym równoważnik niedokrwiennej choroby serca. Intensyfikacja leczenia cukrzycy, spełnianie optymalnych kryteriów wyrównania metabolicznego, zmniejszanie insulinooporności, czyli prewencja wtórna w cukrzycy, poprawiają szanse leczenia chorób sercowo-naczyniowych. Szczególnie istotne w cukrzycy typu 2 jest odpowiednie modyfikowanie stylu życia oraz preferencyjne stosowanie biguanidów, akarbozy i innych metod zmniejszających insulinooporność, wczesne realizowanie wskazań do insulinoterapii w ramach leczenia skojarzonego oraz czynnościowej insulinoterapii oraz stosowania zasad wyrównania wszystkich innych skojarzonych z cukrzycą zaburzeń aterogennych za pomocą leczenia wieloskładnikowego (A/B).

### *Organizacja opieki kardiodiabetologicznej*

3. Wczesna, planowa i periodycznie powtarzana co 2 lata szczegółowa ocena ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz ich nasilenia w każdym przypadku cukrzycy powinna stanowić składnik rutynowej opieki diabetologicznej (A).

4. Wczesna, planowa i periodycznie powtarzana, wg indywidualnie określanych potrzeb, jednak nie rzadziej niż co 2 lata, ocena glikemii na czczo i tolerancji glukozy, innych markerów stanu przedcukrzycowego, utajonej cukrzycy i kontroli jawnej cukrzycy, a także parametrów metabolicznych z tymi zaburzeniami związanymi po-



winna stanowić składnik rutynowej opieki kardiologicznej w każdym przypadku niedokrwiennej choroby serca zarówno w ujęciu specjalistycznym, jak i opiece podstawowej i rodzinnej (A).

W ramach tego postępowania wskazane jest stwarzanie realnych możliwości organizacji opieki kardiodiabetologicznej.

### **Aktywizacja leczenia**

5. Obecność stabilnej niedokrwiennej choroby serca u osób ze stresem przedcukrzycowym, cukrzycą lub innymi angiotoksycznymi zaburzeniami metabolicznymi jest wskazaniem do wczesnej koronarografii i rewaskularyzacji kardiologicznej (A).
6. Leczenie kwasem acetylosalicylowym należy stosować u wszystkich osób z cukrzycą powikłaną istnieniem dodatkowego czynnika ryzyka niedokrwiennej choroby serca w dawce 150 mg/dobę (B).
7. Stosowanie leków blokujących receptory dla adenylozynodwufosforanu płytek, takich jak pochodne tienopirydyny (klopidogrel, tiklopidyna i inne należące do tej grupy), hamuje wydanie agregację płytek. Ich podawanie, szczególnie osobom z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego, w okresach zaostrzeń niedokrwiennej choroby serca, po wykonaniu zabiegów rewaskularyzacyjnych, przynosi chorym na cukrzycę dodatkowe korzyści prewencyjne i lecznicze (C).
8. Leczenie za pomocą leków blokujących receptory  $\beta$ -adrenergiczne istotnie polepsza rokowanie w niedokrwiennej chorobie serca u osób ze stanem przedcukrzycowym, cukrzycą lub zespołem metabolicznym. Udowodniono, że zmniejsza chorobowość i śmiertelność w tych grupach chorych. Zaleca się stosowanie  $\beta$ -blokerów kardioselektywnych oraz zmniejszających insulinooporność, takich jak karwedilol (B).
9. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny zmniejszających aktywność tego patogenicznego mediatora oraz zwiększających aktywność bradykininy w sposób istotny zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca i zgonu powodowane przez stabilną chorobę niedokrwinną serca, obniżając zagrożenie zaostrzeniami w jej przebiegu. Leki te korzystnie jest stosować w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i  $\beta$ -blokerami (A).
10. W odniesieniu do chorych na cukrzycę z obecnością czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wskazane jest wczesne i planowe stosowanie obok intensyfikacji leczenia tej choroby zastosowanie leczenia wieloskładnikowego dotyczącego wszystkich rozpoznanych czynników ryzyka – hiperglikemii, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, stanu prozakrzepowego, zapalnego i prooksydacyjnego, zaburzeń czynności śródbłonna i innych – a także otyłości, zwłaszcza brzusznej i insulinooporności. Często konieczne jest włączenie leczenia skojarzonego różnymi lekami, co w skomplikowanej sytuacji kardiodiabetologicznej nie jest polipragmazją. Wyniki leczenia należy periodycznie oceniać za pomocą kryteriów odnoszących się do wybranych grup mierników i objawów klinicznych. Leczenie kardiodiabetologiczne jest wtedy na zasadzie kontrolnych badań obiektywnie oceniane oraz w sposób ciągły, indywidualny i zgodny z dynamicznymi postępami badań w tym zakresie ulepszane (C).
11. U osób z cukrzycą i innymi aterogennymi zaburzeniami metabolicznymi oraz czynnikami ryzyka o odmiennym charakterze (np. z nadciśnieniem tętniczym) w sposób istotny zwiększa się ryzyko powstawania i bardziej nasilonego przebiegu in-

nych zespołów kardiologicznych, takich jak arytmie, ryzyko nagłego zgonu sercowego, miażdżyca tętnicy głównej i tętnic kończyn dolnych, a także udaru mózgu. W każdym z tych zespołów u chorych na cukrzycę istnieją specyficzne, zależne od zaburzeń metabolicznych, dodatkowe okoliczności, których uwzględnienie zarówno w programach prewencji, jak i leczenia poprawia rokowanie (C).

**Zaproszenie do współpracy  
z Polskim Towarzystwem Kardiodiabetologicznym  
oraz  
Towarzystwem Edukacji Terapeutycznej**

Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne  
i Towarzystwo Edukacji Terapeutycznej  
zaprasza wszystkich lekarzy  
do współpracy i bliskich kontaktów  
dotyczących prac naukowych,  
obserwacji, trudności, edukacji i praktyki.

---

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Wojewódzki Szpital Bródnowski  
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa**

## WYBRANE POZYCJE BIBLIOGRAFICZNE

(Listę pozycji bibliograficznych ułożono według kolejności merytorycznej tematów)

### I. Konieczność wprowadzenia rekomendacji kardiometabolicznych

1. King H, Aubert RE, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
3. Engelgau MM, Narayan KM, Saaddine JB, Vinicor F. Addressing the burden of diabetes in the 21<sup>st</sup> century: better care and primary prevention. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7 Suppl. 2): S88-91.
4. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al.; Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
5. Haffner S, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
6. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040-2.
7. Struś A, Szelachowska M. Czy istnieją możliwości zapobiegania cukrzycy? *Przegl Kardiodiabetol* 2007; 2: 229-33.
8. Bryl W. Prewencja czynników ryzyka u osób w młodym wieku. *Przegl Kardiodiabetol* 2008; 3: 44-8.

### II. Integracja kardiodiabetologiczna

#### *Standardy, rekomendacje, zalecenia i wzory postępowania różnych towarzystw specjalistycznych i grup ekspertów*

1. ESC Guidelines on Diabetes, Prediabetes and Cardiovascular Diseases, Executive Summary. *Eur Heart J* 2007; (9 Suppl. C): 1-74. Available at: <http://www.easd.org>.
2. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): ESC Pocket Guidelines, Diabetes, prediabetes and cardiovascular disease. 2007. Available at: [www.escardio.org](http://www.escardio.org).
3. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
4. Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (PFP). Dostępne na: [www.pfp.edu.pl](http://www.pfp.edu.pl).
5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Projekt. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.

6. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology: guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
7. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2008. *Diabetol Prakt* 2008; (9 supl. A): 1-49.

### III. Prewencja chorób sercowo-naczyniowych u osób ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą

#### Diagnostyka, prewencja i leczenie głównych czynników ryzyka

##### *Hiperglikemia*

1. Rada Redakcyjna Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia: Konsensus Rady Redakcyjnej dotyczący zasad prawidłowego żywienia. *Forum Profilaktyki* 2008; 1/10. Dostępne na: [www.pfp.edu.pl](http://www.pfp.edu.pl).
2. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Hu FB. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003; 107: 2435-9.
3. Fagard RH, Björnstad HH, Borjeson M, et al. European Society of Cardiology. Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 326-31.
4. Balkau B, Shipley M, Jarret RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middleaged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360-7.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51: 8-11.
6. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
7. Metformin: the Gold Standard. Bailey CJ (ed.). John Wiley and Sons, Chichester 2007.
8. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al.; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486-94.
9. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): a prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-512.
11. Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 608-17.
12. The DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic

- criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999; 22: 1667-71.
13. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-96.
  14. Czajka-Francuz P. Znaczenie hiperglikemii poposiłkowej w rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. *Przegl Kardiodiabetol* 2008; 3: 28-37.
  15. Colwell JA. Cukrzyca. Nowe ujęcie diagnostyki i leczenia. Tatoń J, Czech A. (red. wyd. pol.), Urban & Partner, Wrocław 2004.
  16. Tatoń J, Czech A. Podręcznik samokontroli cukrzycy. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008.
  17. Solano MP, Goldberg RB. Lipid management in type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2006; 4: 27-32.
  18. Superko HR, King S. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.
  19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scan-dinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
  20. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up The Lipid Study Group. *Lancet* 2002; 359: 1379-87.
  21. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease – LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
  22. Salam AM. Lipid-lowering therapy in patients with average cholesterol and high cardiovascular risk, insights from the Heart Protection Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 387-9.
  23. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scan-dinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
  24. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
  25. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.

### ***Dyslipidemia***

17. Solano MP, Goldberg RB. Lipid management in type 2 diabetes. *Clin Diabetes* 2006; 4: 27-32.
  18. Superko HR, King S. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.
  19. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scan-dinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
  20. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up The Lipid Study Group. *Lancet* 2002; 359: 1379-87.
  21. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease – LIPID Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- ### ***Nadciśnienie tętnicze***
26. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (Supl. A): A5-A20.
  27. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, et al.; The 2007 Canadian Hypertension Education Program. Recommendation for the Management of Hypertension, part 2 – therapy. *Can J Cardiol* 2007; 23: 539-50.

28. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego – 2007 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11 (supl. D): 1-107.
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
30. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093-9.
31. Danlot B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
32. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831.
33. Kaplan M. *Nadciśnienie tętnicze w starszym wieku* (tłum. J. Klaudel), Via Medica, Gdańsk 2004.
34. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215-33.
35. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131-41.
36. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Januszewicz A, Januszewicz W, Rużyłło W (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
37. Januszewicz A, Prejbisz A. Leczenie skojarzone oparte na antagoniście receptora angiotensyny II – miejsce preparatów złożonych. *Terapia* 2007; 15: 89-97.
38. Januszewicz A, Prejbisz A. Stare i nowe leki hipotensyjne w świetle najnowszych badań klinicznych i meta-analiz. *Terapia* 2007; 15: 55-64.
39. Januszewicz A, Januszewicz W, Prejbisz A. Czy wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze wymaga leczenia hipotensyjnego? *Terapia* 2007; 15: 7-11.
40. Philips CO, Kashani A, Ko DK, et al. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1930-6.
41. Lewandowski J, Siński M. *Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego*. *Przew Lek* 2007; 8: 16-26.
42. Zalewska M, Bachórzewska-Gajewska H, Dobrzycki S. Sartany w kardiologii – nowe leki w nowej dziedzinie medycyny. *Terapia* 2008; 16: 55-63.
43. Loon EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
44. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
45. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and

- cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
46. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952-61.
47. Freemantle N, Urdahl H, Eastaugh J, Hobbs FD. What is the place of beta-blockade in patients who have experienced a myocardial infarction with preserved left ventricular function? Evidence and (mis) interpretation. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 243-50.
48. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). *Circulation* 1994; 90: 762-8.
49. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
50. Bassenge E, Zanzinger J. Nitrates in different vascular beds, nitrate tolerance and interactions with endothelial function. *Am J Cardiol* 1992; 70: 23B.
51. Kośmicki M. Azotany – najstarsze leki wieńcowe na przełomie dwóch tysiącleci. *Przew Lek* 2001; 4: 60-7.
52. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
53. Hu G, Eriksson J, Barengo NC, et al. Occupational, commuting and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004; 110: 666-73.
54. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1460-7.
55. Marzili M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 171-9.

### *Stan prozakrzepowy*

56. Cooper MC, Bonet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: an overview. *Am J Hypertens* 2001; 14: 475-86.
57. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al.; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
58. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625-8.
59. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 513S-48.
60. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
61. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet



function: magnitude of platelet inhibitions related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007; 153: 66.e9-16.

62. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007; 28: 880-913.

### ***Endoteliopatia i nisko nasilony stan zapalny stres oksydacyjny***

63. Sterin-Borda L, Franchi AM, Borda ES, et al. Augmented thromboxane generation by mesenteric arteries from pancreatectomized diabetic dogs is coincident with the vascular tone enhancement evoked by Na arachidonate and prostacyclin. *Eur J Pharmacol* 1984; 103: 211-21.
64. White RE, Carrier GO. Vascular contraction induced by activation of membrane calcium ion channels is enhanced in streptozotocin diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 1057-62.
65. Abebe W, MacLeod KM. Protein kinase C-mediated contractile responses of arteries in diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 465-71.
66. Schmieder RE. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S31-5.
67. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 3): S45-9.
68. Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1589-96.
69. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.

### ***Zespół metaboliczny***

70. Biela U, Pająk A, Kaczmarczyk-Chałas K i wsp. Częstość występowania

nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wieku 20-74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Pol* 2005; 63 (supl. 4): 632-5.

71. Neter JE, Starn BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-84.
72. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Otyłość. Zespół metaboliczny. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007.

### **IV.-V. Leczenie stabilnej, niedokrwiennej choroby serca**

1. Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000; 43: 632-41.
2. Syväne M, Pajunen P, Kahri J, et al. Determinants of the severity and extent of coronary artery disease in patients with type-2 diabetes and in nondiabetic subjects. *Coronary Artery Disease* 2001; 12: 99-106.
3. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32-40.
4. Findlay I. Silent myocardial ischaemia in people with diabetes. In: Fisher M (ed.). *Heart Disease and Diabetes*. Martin Dunitz, London 2003; 65-92.
5. Cohn PF. Nieme niedokrwienie i zawał serca. Wyd. III, Bel Corp, Warszawa 1996.
6. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003; 108: 1263-77.
7. Almeda FQ, Kason TT, Nathan S, Kavinsky CJ. Silent myocardial ischemia: concepts and controversies. *Am J Med* 2004; 116: 112-8.

8. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-311.
9. Albers AR, Krichavsky MZ, Balady GJ. Stress testing in patients with diabetes mellitus diagnostic and prognostic value. *Circulation* 2006; 113: 583-92.
10. Wardęga T, Drożdż J. Niedokrwienie mięśnia sercowego – przegląd metod diagnostyki nieinwazyjnej. *Przegl Kardiodiabetol* 2008; 3: 12-7.
11. Róg-Makal M, Kotwa K, Bachórzewska-Gajewska H, Hirnle T, Dorycki S. Nieme niedokrwienie w cukrzycy – czy rozpoznanie choroby wieńcowej w codziennej praktyce lekarskiej nie bywa spóźnione. *Przegl Kardiodiabetol* 2008; 3: 18-22.
12. Filipiak J. Współczesne standardy leczenia stabilnej choroby wieńcowej. *Kardiol Dypł* 2003; 2: 79-84, 89.
13. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in angina combination therapy – the TACT study, trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12: 35-42.
14. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
15. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2130-9.
16. Bednarz B. Algorytmy postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej (na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2006. *Kardiol Pol* 2006; 64: 823-80.
17. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-21.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-42.
20. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
21. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Export consensus dokument on the use of antiplatelet agents. The

- task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
22. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2008. *Diabetol Prakt* 2008; 9 (supl. A).
  23. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2003; (26 Suppl 1): S33-50.
  24. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
  25. BARI Investigators: Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1129-9.
  26. King SB 3rd, Kosinski AS, Guyton RA, et al. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1116-21.
  27. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 51-8.
  28. Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006; 114 (Suppl 1): 1420-4.
  29. Osende JL, Badimon JJ, Fuster V, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1307-12.
  30. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al.; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315-23.
  31. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. ISAR-DIABETES Study Investigator. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663-70.
  32. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. European Society of Cardiology-ESC. Percutaneous coronary interventions. Guidelines of the European Society of Cardiology-ESC. *Kardiol Pol* 2005; 63: 265-320.
  33. Gokcel A, Aydin M, Yalcin F, et al. Silent coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40: 176-80.
  34. Wierzbicki AS. Ezetimibe a new addition to lipid-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 653-5.
  35. 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 Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
  36. Faggiotto A, Paoletti R. State-of-the-Art lecture. Statins and blockers of the rennin-angiotensin system: vascular protection beyond their primary mode of action. *Hypertension* 1999; 34: 987-96.
  37. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE STUDY and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  38. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in

- stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
39. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
40. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1026-218.
41. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; (27 Suppl. 1): S72-3.
42. CAPRIE Steering Committee. A randomised blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients At risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
43. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al.; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
44. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al.; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with planned percutaneous coronary intervention. The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007; 116: 2893-32.
45. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667-72.
46. Stratton IM, Adler AI, Neil AW. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
47. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic hart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000; 60: 955-74.
48. Nicorandil for angina – an update. *Drug Ther Bull* 2003; 41: 86-8.
49. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003; 108: 2439-45.

## **VI. Rekomendacje dotyczące postępowania w ostrym zespole wieńcowym u osób z cukrzycą**

1. Ostre zespoły wieńcowe. Opolski G, Poloński L, Filipiak KJ (red.). Urban & Partner, Wrocław 2002.
2. Piśmiennictwo ESC dotyczące leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Dostępne na: [www.kardiologiapolska.pl](http://www.kardiologiapolska.pl).
3. Siber S, Albertson FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
4. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego d/s diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. *Kardiol Pol* 2001; 65: 901-67.
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Card* 2008; 51: 210-47.
6. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: full text. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
  7. Donahoe SM, Steward GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765-75.
  8. Thygesen K, Alpert JS, White HD.; Joint ESC/ACCF/AHA? WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.
  9. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease cross Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
  10. Norhammar A, Malmber K, Rydén L, et al. Underutilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838-44.
  11. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
  12. Franklin K, Goldber RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-63.
  13. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results from the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-49.
  14. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 1954-1961.
  15. Brooks BA, Franjik B, Ban CR, et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007 [Epub ahead print].
  16. Karnafel W. Kardiomiopatia cukrzycowa. *Przegl Kardiodiabetol* 2007; 2: 84-7.
  17. Gilbert RE, Connelly K, Kelly DJ. Heart failure and nephropathy: catastrophic and interrelated complications of diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 193-208.
  18. Löwel H, Koenig W, Engel S, et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of the population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-26.
  19. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, et al.; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1375-7.
  20. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of

- coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 585-91.
21. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 229-34.
  22. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 28-36.
  23. Otter W, Kleybrink S, Doering W, et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 183-7.
  24. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, et al. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol* 2003; (40 Suppl. 2): S343-7.
  25. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part 1. *Circulation* 2003; 108: 1527-32.
  26. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VAL-sartan in Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004; 110: 1572-8.
  27. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
  28. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
  29. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-9.
  30. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-70.
  31. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
  32. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect on the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-45.
  33. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  34. Gheorghide M, Goldstein S. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002; 106: 394-8.

35. Boyar A. Cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1203.
36. Brandt M, Harder K, Walluscheck K, et al. Coronary artery bypass surgery in diabetic patients. *J Card Surg* 2004; 19: 36-40.

### VII. Arytmie, nagły zgon sercowy

1. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Therapy of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832-9.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030.

### IX. Niewydolność serca, udar mózgu, stopa cukrzycowa

1. Cukrzyca i serce. Tendera M, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D (red.). Via Medica, Gdańsk 2004.
2. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110: 214-9.

### X. Badania wieloośrodkowe

1. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
2. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan

in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.

3. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
4. Scirica BM, Sabatine MS, Morrow DA, et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 37-42.
5. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
6. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Health Life, Geneva 2002.
7. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
8. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
9. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-9.
10. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on

macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.

## **XI. Monografie kardiodiabetologiczne**

### *A. W języku polskim*

1. Cukrzyca a choroby serca. Czech A, Tatoń J (red.). Alfa-Medica-Press, Bielsko-Biała 2000.
2. Mc Nally PG. Epidemiologia chorób serca w cukrzycy typu 1 i 2: choroby układu sercowo-naczyniowego a cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2000.
3. Stanley WC, Ryden L. Choroba niedokrwienności serca a cukrzyca. Via Medica, Gdańsk 2000.
4. Cukrzyca i serce. Tendera M, Kaweczka-Jaszcz K, Czarnecka D. (red.). Via Medica, Gdańsk 2004.
5. Problemy kardiologiczne w cukrzycy. Kinalska I. (red.). Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2001.
6. Kardiodiabetologia. Tatoń J, Czech A, Bernas M (red.). Via Media, Gdańsk 2002.
7. Kardiologia zapobiegawcza. Naruszewicz M (red.). Wyd. Pol. Tow. Badań nad Miażdżycą, Szczecin 2003. Dostępne na: <http://www.ptbnm.pl>.
8. Narkiewicz K, Pasiński T, Pikto-Pietkiewicz W, Strojek K. Diabetokardiologia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
9. Tatoń J, Czech A, Opolski G, Zembała M. Cukrzycowe choroby serca. Via Media, Gdańsk 2005.
10. Metaboliczne leczenie choroby niedokrwiennej serca. Beręsewicz A, Dłużniewski M (red.). Via Medica, Gdańsk 2006.
11. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Otyłość, zespół metaboliczny. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007.
12. Problemy kardiologiczne w cukrzycy. Kinalska I, Pupek-Musialik D (red.). Termedia, Poznań 2008.
13. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Diabetologia kliniczna. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008.

### *B. W języku angielskim*

1. Gotto AM Jr, Leufant C, Paoletti R, Catapano AL, Jackson AS. (ed.). Multiple Risk Factors in Cardio-vascular Disease. Kluwer Academic Publisher, Dordrecht 1998.
2. Johnstone MT, Veves A. Diabetes and Cardiovascular Disease. Humana Press, New Jersey 2001.
3. Tisher M (ed.). Heart Disease and Diabetes. Martin Dunitz, London, New York 2003.
4. Williams B (ed.). Hypertension in Diabetes. Martin Dunitz, London, New York 2003.
5. Marzo SP, Stern DM. Diabetes and Cardiovascular Disease. Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia 2004.
6. Fisher M, McMurray JJ. Diabetic Cardiology. J. Wiley & Sons, Chichester 2008.