

Jak leczyć efektywnie pacjenta z wielochorobowością

How to effectively treat a patient with multimorbidity

Wojciech Homenda, Mikołaj Młyński, Dariusz Kozłowski

Zakład Ratownictwa Medycznego, Katedra Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku

Streszczenie

Jedną z najbardziej typowych cech współczesnej opieki medycznej jest wielochorobowość czyli współwystępowanie kilku przewlekłych chorób. Jest ona obciążona wyższym odsetkiem zgonów, niesprawności i zdarzeń niepożądanych. W takiej sytuacji szczególnym wyzwaniem jest farmakoterapia. W poniższym artykule przedstawiono cztery różne przypadki chorych, u których zastosowano leczenie podstawowymi grupami leków. Przedstawiono zastosowanie leków kardiologicznych (nebiwolol, lercanidypina, torasemid, pitawastatyna), psychiatrycznych (sertralina, escitalopram) i diabetologicznych (metformina, sitagliptyna). *Geriatrics* 2023;17:238-250. doi: 10.53139/G.20231727

Słowa kluczowe: wielochorobowość, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, stany lękowe

Abstract

One of the most typical features of modern medical care is multimorbidity, i.e. the co-occurrence of several chronic diseases. It has a higher rate of deaths, disabilities and adverse events. In such a situation, pharmacotherapy is a particular challenge. The following article presents four different cases of patients treated with basic groups of drugs. The use of cardiac drugs (nebivolol, lercanidipine, torasemide, pitavastatin), psychiatric drugs (sertraline, escitalopram) and diabetic drugs (metformin, sitagliptin) is presented. *Geriatrics* 2023;17:238-250. doi: 10.53139/G.20231727

Keywords: multi-morbidity, hypertension, metabolic syndrome, heart failure, chronic kidney disease, anxiety

Przypadek 1 Pacjentka z zespołem metabolicznym

Badanie podmiotowe

Chora, lat 40, obciążona nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią (niskie stężenie HDL, wysokie stężenie TG). Od kilku lat ma rozpoznany zespół metaboliczny. Obecnie skarży się na częste bóle głowy, którym towarzyszą wyższe ciśnienia tętnicze maksymalnie 160/95 mmHg. Stosowane leczenie, wielokrotnie zmieniane przez lekarza rodzinnego, nie jest w pełni skuteczne. W wywiadzie liczne zapalenia oskrzeli (2-4 razy w roku), ostatnie przed trzema miesiącami. Z tego powodu stopniowe pogorszenie stanu fizycznego z nasileniem duszności, zwłaszcza wysiłkowej i coraz słabszą tolerancją wysiłku. Cukrzycę, gruźlicę, chorobę niedokrwienną serca, pacjentka neguje. Zabiegi operacyjne – łyżeczkowanie jamy macicy z powodu przerostu endometrium (2009 r.). Mieszka samotnie, warunki

mieszkaniowe dobre – mieszkanie suche, czyste. Do tej pory przyjmowała: simvastatynę i ramipril.

Badanie przedmiotowe

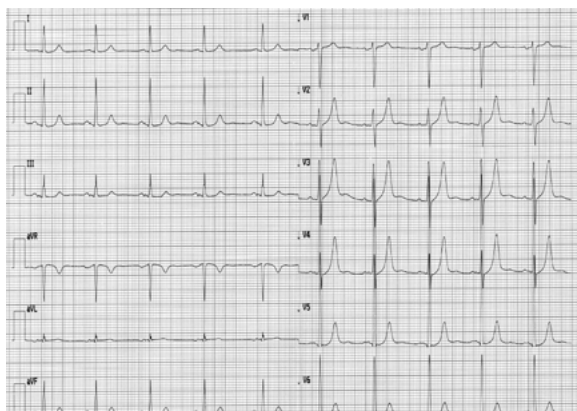
Wrażenie ogólne: chora przytomna, chodząca, kontakt słowny łatwy do nawiązania. Skóra różowa, sucha, bez wykwitów patologicznych, blizn nie stwierdza się, tkanka podskórna nadmiernie rozwinięta. Obwód talii – 90 cm, obwód bioder 118 cm, cechy otyłości brzusznej. Obrzęki nieobecne, węzły chłonne niemacalne. Oczy ruchome prawidłowo (objaw Graefego, objaw Kochera, Moebusa, objaw Stellwaga – ujemne), spojówki różowe, twardówki białe, źrenice symetryczne, reagują na światło prawidłowo. Nos symetryczny, drożny. Uszy zewnętrznie bez zmian, skrawek na ucisk niebolesny. Śluzówki jamy ustnej i gardła wilgotne. Język ruchomy prawidłowo, nieobłożony nalotem, zęby uporządkowane. Szyja symetryczna, tarczyca niepowiększona.

Klatka piersiowa symetryczna, ruchoma prawidłowo, oddechy 19/min. Płuca drobne świsty nad całymi polami płucnymi, bez trzeszczeń, odgłos opukowy jawny. Serce tony głośne, prawidłowo akcentowane z dominacją tonu II, szmery patologiczne nieobecne, AS miarowa 60/min RR 150/90 mmHg. Żyłki kończyn dolnych nieobecne. Brzuch symetryczny, wysklepiony w poziomie klatki piersiowej, niebolesny, obrona mięśniowa nieobecna, perystaltyka obecna, objawy otrzewnowe nieobecne, objaw Chełmońskiego ujemny. Objaw Goldflama obustronnie ujemny. Wątroba niepowiększona, śledziona niepowiększona, przepukliny nieobecne. Objawy oponowe ujemne.

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram spoczynkowy

Rytm zatokowy 60/min, Oś – normogram, Odstęp PQ = 160 ms, zespół komorowy QRS = 80 ms, Dwugarbny załamek P w II, III, V1 – cechy przerostu przedsionka lewego, tzw. P mitrale (LAE), QRS w V5 – 25 mV – cechy przerostu lewej komory (LVH), odcinek ST-T: bez istotnych diagnostycznie odchyień, wysokie załamki T w odprowadzeniach przedsercowych V4-V6 – zmiany przeciążeniowe wtórne do LVH, QT = 440ms, QTc = 440 ms.



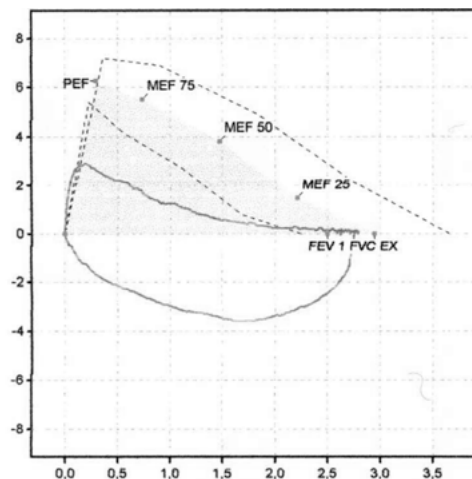
Rycina 1. Elektrokardiogram przy przyjęciu
Figure 1. Electrocardiogram on admission

Radiogram klatki piersiowej

Nawarstwienia opłucnowe nad szczytami płuc. Zmiany włókniste, większe po stronie lewej w płatach górnych płuc w segmentach szczytowych podciągające wnęki płucne ku górze. Płuca bez zagęszczeń miąższowych zapalnych. Sylwetka serca w normie.

Badanie spirometryczne

W badaniu spirometrycznym cechy obturacji i istotne zmniejszenie FEV1.



Rycina 2. Spirometria

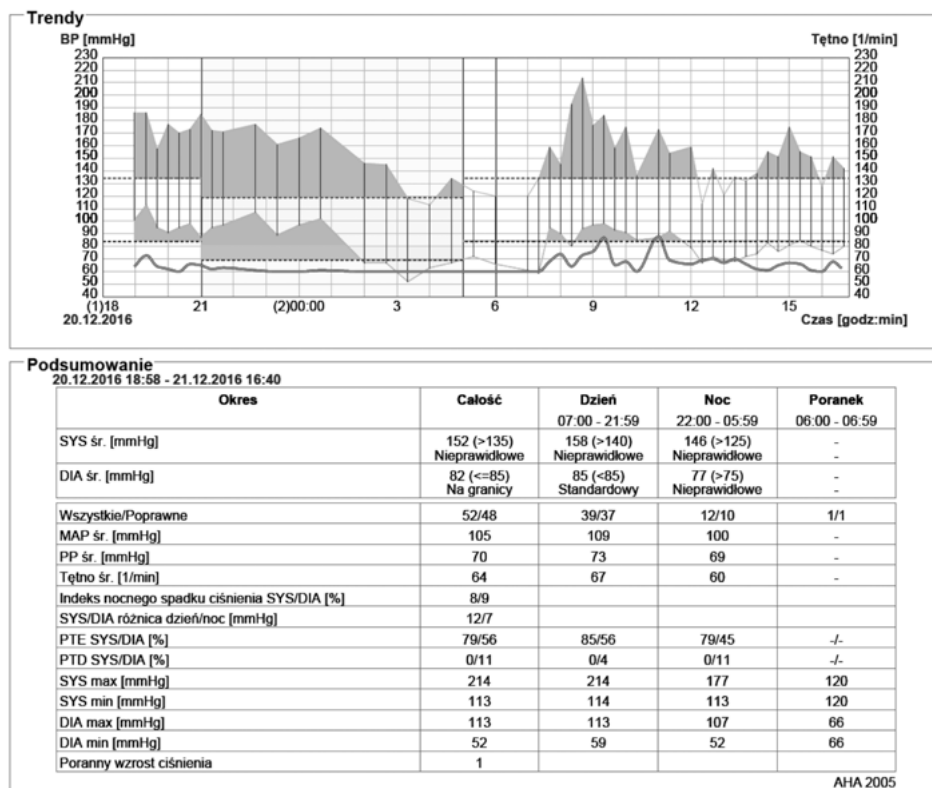
Figure 2. Spirometry

Badanie echokardiograficzne

W badaniu przezklatkowym (TTE) – wymiary jam serca na górnej granicy normy, z wyjątkiem powiększonego LP (43 mm). Grubość mięśnia lewej komory z cechami przerostu (TS = 12 mm, PMK = 12 mm). Kurczliwość mięśnia sercowego dobra, bez odcinkowych zaburzeń, LVEF ok 60%. Zastawka mitralna-budowa prawidłowa, mała niedomykalność zastawki (MITR +). Zastawka aortalna, budowa i funkcja prawidłowa. Zastawka trójdzielna, budowa prawidłowa, mała do umiarkowanej – niedomykalność zastawki. Żyła główna dolna -12/5 mm, prawidłowo zapadająca się na wdechu, RVSP około 35 mmHg. Osierdzie wolne.

Badanie holterowskie

Przez całą dobę zapisu holterowskiego rytm zatokowy o średniej częstotliwości 80/min (od 52 do 138/min). Nieliczne, monomorficzne komorowe skurcze dodatkowe o stałym czasie sprzężenia (ekstrasystolia komorowa, około 140/dobę), oraz liczniejsze ekstrasystolie przedsionkowe (około 240 APCs/dobę). W analizowanych 3 kanałach odpowiadających odprowadzeniom V1, V5, III nie stwierdzano istotnych diagnostycznie odchyień w zakresie odcinka ST. Wtórne zmiany załamki T wynikające najprawdopodobniej z przerostu lewej komory (LVH).



Rycina 3. Dobowy pomiar ciśnienia tętniczego
Figure 3. Ambulatory blood pressure monitoring

Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Średnie wartości BP nieprawidłowe – tak w zakresie aktywności dziennej jak i podczas spoczynku nocnego, zarówno dla SBP, ale także dla DBP. Ładunki BP dla całej doby nie mieszczą się w granicach normy – dla SBP 79% mmHg, dla DBP 56%. Zmienność SBP i DBP nieprawidłowa we wszystkich okresach monitorowania. Nocny spadek SBP – prawidłowy zapis typu dippers (odpowiednio dla SBP 12%), a dla DBP – 7% – non dippers.

Poranny wzrost ciśnienia BP w granicach normy (1 mmHg). Ciśnienie tętna wysokie, nieprawidłowe – w zakresie wszystkich okresów rejestrowania – średnio 70 mmHg. Podczas całego badania prawidłowy odczyn chronotropowy rytmu serca (średnio 64/min). Wniosek: nieprawidłowy profil dobowego ciśnienia krwi.

Postępowanie lecznicze

Zalecenia ogólne

Prowadzenie prozdrowotnego trybu życia: umiarkowany wysiłek fizyczny aerobowy – 5 razy pół godziny

w tygodniu, dieta śródziemnomorska ze zmniejszeniem ilości spożywanych tłuszczów oraz węglowodanów. Dalszy, bezwzględny zakaz palenia tytoniu.

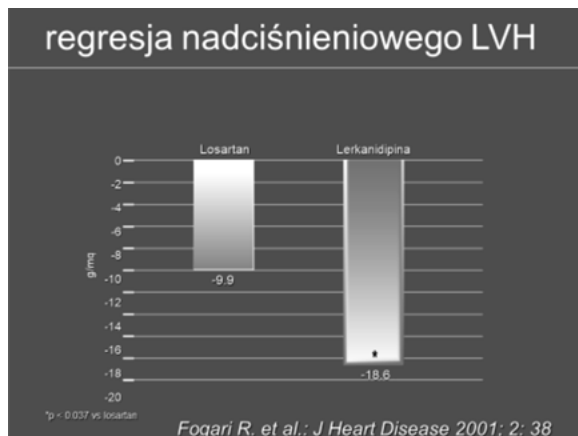
Farmakoterapia

Pacjentka, ze względu na model swojej aktywności zawodowej prosi o leczenie maksymalnie skuteczne i dobrze tolerowane. Jest już zmęczona szukaniem i próbowaniem różnych terapii przez lekarza POZ. Ponieważ nie osiąga hipotensyjnych celów terapeutycznych postanowiono włączyć bloker kanału wapniowego. Ze względu na najlepszą tolerancję wybrano lerkanidypinę początkowo 10 mg, a następnie 20 mg (R). Ze względu na konieczność leczenia hipolipemizującego przy jednoczesnych bólach mięśniowych, zdecydowano o zmianie simwastatyny na pitawastatynę 2 mg (W). Dodatkowo zastosowano leczenie pulmonologiczne w postaci flutikazonu 500 µg – 2 razy 1 inhalacja oraz salmeterolu (50 µg) – 2 razy 1 inhalacja (R, W).

Analiza farmakologiczna

Lerkanidypina

Jest dihydropirydynową pochodną hamującą kanały wapniowe w komórkach mięśniowych. Dzięki swojemu działaniu blokuje sterowane potencjałem kanały wapniowe typu L, hamując napływ wapnia do komórek i powodując zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. W ten sposób lerkanidypina blokuje skurcz i powoduje rozkurcz komórek mięśniowych naczyń.



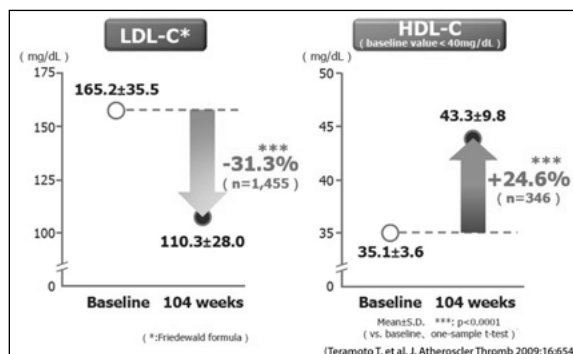
Rycina 4. Wpływ lerkanidypiny na regresję przerostu lewej komory serca

Figure 4. Effect of lercanidipine on the regression of left ventricular hypertrophy

Antagoniści wapnia zachowują neutralność metaboliczną podczas ich stosowania. Ta bardzo ważna cecha jest niezwykle przydatna u chorych nie tylko z cukrzycą, ale także z hiperlipidemią. Według wytycznych PTNT inhibitory ACE i dihydropirydynowi antagoniści wapnia, stanowią jedną z dwóch podstawowych grup leków w terapii nadciśnienia ze współistniejącą hiperlipidemią i objawową miażdżycą. Lerkanidypina, w badaniach potwierdziła również istotne zmniejszenie stresu oksydacyjnego, a przez to udowodniła swój dodatni wpływ na poprawę funkcji śródbłonna i działanie przeciwmiażdżycowe. Działanie to okazało się być niezależne od efektu hipotensyjnego, bowiem lek ten obniża estyfikację cholesterolu i sekrecję metaloproteinaz (MMP-9) macierzy przez makrofagi, hamując migrację i proliferację komórek mięśniówki gładkiej naczyń. Powoduje to, oprócz zmniejszenia oksydacji lipoprotein o małej gęstości (LDL), przede wszystkim stabilizację blaszki miażdżycowej i wtórnie zapobiega jej pękaniu.

Pitawastatyna

Jest jak dotąd najsilniej działającą statyną wprowadzoną do leczenia otwartego. Była przebadana w porównaniu z *placebo*, ale także innymi statynami. Dawki pitawastatyny 1-2-4 mg redukowały odpowiednio stężenie LDL o 33-47%, zaś równocześnie podwyższały HDL o 8,3-9,4% (w grupie z niskim HDL-C <40 mg/dl, wzrost o 24,9%). Dawka 2 mg była porównywalna z 10 mg atorwastatyny dając te same korzyści kliniczne. Natomiast, co podkreślono, w grupie pacjentów z zespołem metabolicznym pitawastatyna znacząco lepiej niż atorwastatyna redukowała LDL-C o 45,8 vs 39,1% (p 0,05). Jedną z ważniejszych korzyści był neutralny wpływ pitawastatyny na kontrolę glikemii. U chorych z cukrzycą obserwowano spadek HbA1c o 0,28%. Dodatkowo w grupie pacjentów z eGFR <60 mL/min/1,73 m² obserwowano znaczący wzrost eGFR (5,4 mL/min/1,73 m²).



Rycina 5. Wpływ pitawastatyny na stężenie cholesterolu LDL i HDL

Figure 5. The effect of pitavastatin on LDL and HDL cholesterol levels

Przypadek 2

Pacjent z cukrzycą typu 2

Badanie podmiotowe

Chory, lat 55, z rozpoznaną (od kilku lat) cukrzycą typu 2, zgłosił się do Poradni Kardiologicznej z powodu niemiernego bicia serca, które uniemożliwia mu normalnie funkcjonowanie. W szczegółowym wywiadzie diabetologicznym podaje, że zawsze miał kłopoty z uzyskaniem prawidłowych poziomów glikemii, a dodatkowo z powodu trudności z utrzymaniem diety obserwuje przyrost masy ciała. Szczegółowa analiza danych ujawniła, że chory przytył 15 kg w ciągu 5 lat,

na co złożyła się mała aktywność fizyczna i nieskuteczne próby odchudzania z jedynie przejściowym efektem ubytku masy ciała. Doprowadziło to do rozwoju otyłości dużego stopnia, ale także nadciśnienia tętniczego, zaburzeń w metabolizmie cholesterolu i zaburzeń sfery seksualnej. Pozostaje pod stałą kontrolą Poradni Diabetologicznej, gdzie jest oceniany w kierunku powikłań cukrzycy – obecnie bez powikłań makro- i mikroangiopatycznych. Obecne skargi to przewlekłe zmęczenie, niespokojny sen, głośnie chrapanie. Od kilku miesięcy ma niemiernie bicie serca, które rozpoznano jako migotanie przedsionków. Dolegliwości z pozostałych układów nie podaje. W rodzinie cukrzyca u brata i ojca (zmarł z powodu cukrzycowej niewydolności nerek). Dotychczasowe leczenie to: metformina, telmisartan, apiksaban.

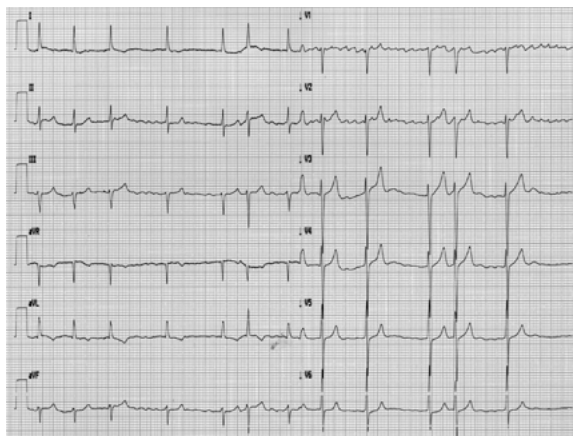
Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym ciśnienie 150/95 mmHg, puls niemierny, z deficytem tętna na obwodzie, średnio 72/min, ilość oddechów 12/min, temperatura prawidłowa, wzrost 164 cm, waga 110 kg (BMI – 40,9 kg/m²). Obwód talii – 96 cm, obwód bioder 124 cm, WHR – 0,77. Ponadto w badaniu przedmiotowym na skórze stwierdza się rogowacenie w obrębie szyi i dołów pachowych (*akantosis*). Płuca bez zastoju, serce tony ściszone, brak szmerów. Brzuch – otyłość duża, kończyny śladowe obrzęki stóp. Neurologicznie – obniżenie czucia dotyku i zniesienie czucia wibracji w obrębie stóp (cechy neuropatii cukrzycowej). Brzuch miękki, objawy otrzewnowe ujemne, perystaltyka obecna, objaw Chełmońskiego ujemny, objaw Goldflama ujemny. Wątroba i śledziona niepowiększone. Narządy płciowe – zewnętrznie i palpacyjnie – bez uchwytanych patologii. Objawy oponowe ujemne.

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram spoczynkowy

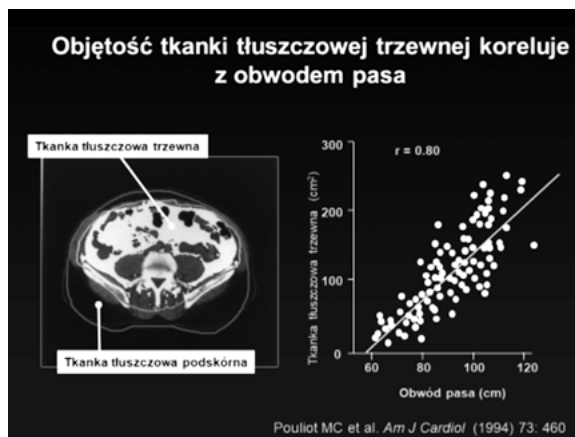
Migotanie przedsionków z odpowiedzią komór około 90/min, Oś – pośrednia, prawidłowa, odstęp PQ – nie do oceny, migotanie przedsionków, bez zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego, QRS = 80 ms, bez cech zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, QRS = 1,2 mV – bez cech przerostu komór, odcinek ST-T – bez istotnych odchyśleń, załamki T w I, aVL – inwertowane, graniczne o amplitudzie 0,8-1,0 mm bez cech patologii sugerującej niedokrwienie.



Rycina 6. Elektrokardiogram przy przyjęciu
Figure 6. Electrocardiogram on admission

Tomografia komputerowa

Tomografia komputerowa jamy brzusznej z oceną objętości tkanki tłuszczowej na poziomie jamy brzusznej oraz miednicy i uwzględnieniem tkanki tłuszczowej podskórnej oraz zewnętrznej i wewnętrznej dokonywanej metodą niskiej dawki. Zwiększona ilość tłuszczu wisceralnego – 43% (norma u mężczyzn 10-20%).



Rycina 7. Tkanka tłuszczowa: trzewna i podskórna w badaniu TK jamy brzusznej i jej korelacja z obwodem pasa

Figure 7. Fat tissue: visceral and subcutaneous in abdominal CT examination and its correlation with waist circumference

Badanie echokardiograficzne przezprzełykowe

W badaniu przezprzełykowym (TEE), wykonanym głowicą wielopłaszczyznową wyjałowioną gigasept,

uwidoczniono lewy przedsionek serca oraz średniej wielkości uszko LP. Obie jamy wypełnione spontanicznym echokont rastem. Przepływ zwolniony do około 20 cm/s. W przegrodzie międzyprzedsionkowej niewielkie PFO bez przecieku. Ujście ŻPGL prawidłowe. zmiany degeneracyjne płatków zastawki aortalnej, „prolapsowata” zastawka mitralna.

Badanie holterowskie

Przez całą dobę zapisu holterowskiego rytm zatokowy o średniej częstości 90/min (od 48 do 148/min). Liczne, pochodzące z dwóch ognisk komorowe skurcze dodatkowe o stałym czasie sprzężenia (ekstrasystolia komorowa, około 2140/dobę), oraz nieco mniej liczna ekstrasystolia przedsionkowa (około 1240 APCs/dobę). W analizowanych 3 kanałach odpowiadających odprowadzeniom V1, V5, III nie stwierdzano istotnych diagnostycznie odchyleń w zakresie odcinka ST.

Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Średnie wartości BP nieprawidłowe – tak w zakresie aktywności dziennej jak i podczas spoczynku nocnego, zwłaszcza dla DBP, ale także dla SBP. Ładunki BP dla całej doby nie mieszczą się w granicach normy – dla SBP 68% mmHg, dla DBP 53. Zmienność SBP i DBP nieprawidłowa we wszystkich okresach monitorowania. Nocny spadek SBP – nieprawidłowy zapis typu non dippers (odpowiednio dla SBP 7%, dla DBP – 10%). Poranny wzrost ciśnienia BP w granicach normy, nawet bez wzrostu (-6 mmHg). Ciśnienie tętna wysokie prawidłowe – w zakresie wszystkich okresów rejestrowania – średnio 55 mmHg. Podczas całego badania nadmierny odczyn chronotropowy rytmu serca (średnio 87/min). Wniosek: nieprawidłowy profil dobowego ciśnienia krwi. Incydentalne pomiary ciśnienia w okresie nocnym – prawidłowe.

Badanie koronarograficzne

LTW-lewa tętnica wieńcowa: PLTW- nierówności przyścienne, bez istotnych przewężeń, GPZ- nierówności przyścienne, bez istotnych przewężeń, GO- nierówności przyścienne, bez istotnych przewężeń. PTW-prawa tętnica wieńcowa: PPTW- nierówności przyścienne, bez istotnych przewężeń, GTZ- nierówności przyścienne, bez istotnych przewężeń. Zaproponowano leczenie zachowawcze.

Postępowanie lecznicze

Zalecenia ogólne

Wprowadzenie prozdrowotnego trybu życia: umiarkowany wysiłek fizyczny aerobowy – 5 razy pół godziny

w tygodniu, dieta śródziemnomorska ze zmniejszeniem ilości spożywanych tłuszczów oraz węglowodanów, zmniejszenie ilości spożywanych kalorii – pilna wizyta w Poradni Dietetycznej.

Farmakoterapia

Pacjent, ze względu na nieosiągnięcie celów terapeutycznych prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego (SBP <140 mmHg, DBP <90 mmHg), otrzymał dodatkowe leczenie hipotensyjne. Pierwotnie stosowany telmisartan połączono w jedną tabletkę z hydrochloretiazylem, aby zintensyfikować leczenie. Takie połączenie ma na celu lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego a zarazem zapobieżenie jego powikłań w przyszłości. Dodatkowo ze względu na liczne komorowe zaburzenia rytmu serca dołączono beta-bloker w postaci neutralnego metabolicznie nebiwololu 10 mg (R). Ponieważ glikemia była źle kontrolowana, do metforminy włączono sitagliptynę 100 mg (R). W kolejnych wizytach efekt terapeutyczny utrzymywał się. Ze względu na zaburzenia funkcji seksualnych, najpierw dołączono tadalafil w zwiększanych dawkach 10 mg -> 20 mg doraźnie. Jednak wobec prośby chorego o stałą, a nie tylko okresową gotowość do aktywności seksualnej, zmieniono dawkowanie na stałe przyjmowanie leku w dawce 5 mg (R). Dawkę apiksabanu podwyższono do standardowej 2 razy 5 mg (R, W).

Analiza farmakologiczna

Nebiwolol aktualnie stosowany w praktyce klinicznej jest racemiczną mieszaniną prawo- i lewoskrętnych enancjomerów, co ważne różnych pod względem właściwości farmakodynamicznych. D-nebiwolol jest wysoce selektywnym β_1 -adrenolitykiem, podczas gdy L-nebiwolol to klasyczny β_3 -agonista. Pobudzenie receptora β_3 w miokardium zwiększa dostępność NO dla serca, być może bezpośrednio przekładając się na efekt wazodylatacyjny w niektórych łóżyskach naczyniowych.

Pleiotropowe antyoksydacyjne działanie nebiwololu powiązane również z korzystnym wpływem na wybrane markery dysfunkcji śródbłonna, a dodatkowo – na parametry endokrynne tkanki tłuszczowej. Pobudzenie receptorów β_3 w tkance tłuszczowej odpowiada za stymulację lipolizy i termogenezy, a substancje agonistycznie wpływające na receptor β_3 są obecnie testowane jako nowe leki odchudzające. Dlatego być może w przypadku nebiwololu nie obserwuje się efektu wzrostu masy ciała po wielu latach terapii, w przeciwieństwie do starszych β -adrenolityków. Warto podkreślić, że nebiwolol jest jedynym β -adrenolitykiem wykazującym unikatową właściwość stymulacji spalania tkanki tłuszcz-



Rycina 8. Potencjalne korzyści pobudzania receptorów β_3 przez lewoskrętny enancjomer nebiwololu

Figure 8. Potential benefits of stimulating β_3 receptors by the levorotary enantiomer of nebiwolol

czowej, a wymienione wyżej cechy korzystnej modyfikacji metabolicznej powodują, że jest on optymalnym β -adrenolitykiem u pacjentów z nadwagą, otyłością, zespołem metabolicznym oraz cukrzycą.

Działanie nebiwololu

- # produkuje NO – *wazodylatacja naczyń*
(*lepszy przepływ, więcej tlenu dochodzi do narządu*)
- # efekt p/miażdżycowy – *obniża poziom małych, gęstych bardzo miażdżycowych cząstek LDL-C*
(*mniejsza miażdżycę, stabilniejsza blaszka miażdżycowa*)
- # efekt chronotropowy – *nieznacznie obniża tętno*
(*lepsza siła skurczu, więcej czasu na ukrwienie serca w rozkurczu*)

Rycina 9. Unikatywne, hipotensyjne i pleiotropowe działanie nebiwololu

Figure 9. The unique hypotensive and pleiotropic effect of nebiwolol

Sitagliptyna – jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym w celu zmniejszenia stężenia glukozy we krwi w przebiegu cukrzycy typu 2. Wpływa ona na stężenie hormonów inkretynowych, tj. peptydów

zwiększających poposiłkowe wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki. Hormony inkretynowe produkowane są przez komórki jelita cienkiego w odpowiedzi na glukozę. Należą do nich glukagonopodobny peptyd-1 i zależny od glukozy peptyd insulintropowy. Oba hormony są szybko inaktywowane przez enzym peptydazę dipeptydylową-4. Działanie sitagliptyny polega na zahamowaniu jej aktywności. Skutkiem działania leku jest więc zwiększenie stężenia hormonów inkretynowych, co skutkuje zwiększeniem uwalniania insuliny w odpowiedzi na glukozę. Regulacji podlega także wydzielanie glukagonu. W konsekwencji u chorych na cukrzycę typu 2 poprawia się kontrola glikemii poprzez zmniejszenie stężenia glukozy we krwi na czczo oraz po posiłku.

Tadalafil jest substancją zaliczaną do inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), będącej enzymem występującym w ciałach jamistych prącia. Na skutek pobudzenia seksualnego, w ciałach jamistych prącia następuje uwalnianie tlenu azotu. Tlenek azotu aktywuje enzym cyklazę guanylową, co zwiększa stężenie cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich w ciałach jamistych i umożliwia napływ krwi do prącia, co skutkuje wzrostem prącia. Cykliczny monofosforan guanozyny jest następnie rozkładany w ciałach jamistych, głównie przez fosfodiesterazę typu 5. Zahamowanie aktywności PDE5 skutkuje zwiększeniem stężenia cGMP, a co za tym idzie, skurczem mięśni gładkich w ciałach jamistych, napływem krwi do ciał jamistych i erekcją. Substancją, która w wybiórczy sposób hamuje ten enzym jest tadalafil. Ponieważ lek ten nie zwiększa wytwarzania cGMP, a jedynie hamuje jego rozkład, może wywołać wzdół tylko w czasie pobudzenia seksualnego. Wskazaniem do stosowania tadalafilu jest leczenie zaburzeń wzdółu prącia u dorosłych.

Przypadek 3 Pacjentka z nadciśnieniem tętniczym i depresją

Badanie podmiotowe

Chora, lat 52, zgłosiła się do poradni przyklinicznej z powodu nawracających bólów głowy w okolicy potylicy, przebiegających ze wzrostem ciśnienia tętniczego nawet do wartości 190/100 mm Hg. Ponadto skarży się na coraz częstsze kołatania serca (100-130/min). Okresowo występują także niespecyficzne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej, które najczęściej pojawiają się pod wpływem wysiłku fizycznego ale także podczas zdenerwowania (chora odczuwa wówczas rosnące ciśnienie tętnicze). Od

około dwóch miesięcy z powodu powyższych objawów odczuwa obniżenie nastroju, zniechęcenie, z trudem wykonuje nawet proste czynności. Ponadto odczuwa pustkę wokół siebie, a większość rzeczy przestało ją interesować. We wcześniejszych okresach życia znajdowała czas na różne czynności, poza pracą zawodową, a obecnie spędza całe godziny przed telewizorem „gapiąc” się w ekran. Nie może do niczego się zmobilizować i ma z tego powodu wyrzuty sumienia. Pracę zawodową aczkolwiek wykonuje, ale z dużym trudem i musi się do niej zmuszać. Okresowo miewa trudności ze snem. Przewlekłe leczy się z powodu nadczynności tarczycy, leczona systematycznie, obecnie w stadium eutyreozy, ostatnia miesiączka w 45 r.ż. – bez hormonalnej terapii zastępczej. Alkohol – neguje, papierosy – 20 papierosów dziennie. Wywiad rodzinny – nieobciążający.

Badanie przedmiotowe

Stan somatyczny

Chora w dobrym stanie ogólnym, z prawidłowym kontaktem słowno-logicznym. Prawidłowa, szczupła budowa ciała o typie astenicznym. Skóra czysta, bez wykwitów patologicznych. Oczy osadzone i ruchome prawidłowo, spojówki różowe, źrenice równe, okrągłe i symetryczne. Śluzówki różowe, wilgotne. Szyja tarczycza niepowiększona. Klatka piersiowa wysklepiona prawidłowo, ruchoma prawidłowo. Opukowo nad płucami, odgłos opukowy jawny, osłuchowo szmer pęcherzykowy, bez szmerów dodatkowych. AS miarowa o częstości 78/min, ciśnienie tętnicze 152/92 mmHg. Tętno prawidłowo akcentowane, szmerów patologicznych nie stwierdza się. Wątroba niepowiększona. Brzuch miękki, objawy otrzewnowe ujemne, perystaltyka obecna, objaw Chełmońskiego ujemny, objaw Goldflama ujemny. Objawy oponowe ujemne.

Stan psychiczny

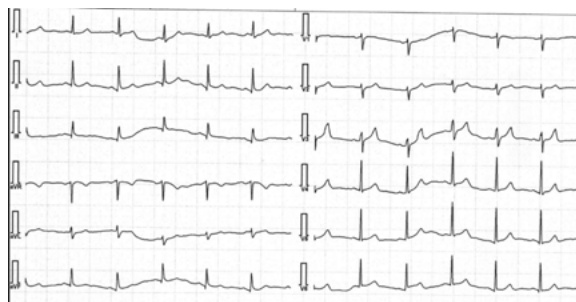
Świadomość jasna, orientacja zachowana. Pacjentka jest przygnębiona. Nie wypowiada urojeń depresyjnych, jednak ma poczucie winy z powodu braku wsparcia okazawanego mężowi. Przeczy myślom lub zamiarom samobójczym. Jest nieaktywna, niczym się nie interesuje, z niechęcią wykonuje nawet proste prace. Jednocześnie odczuwa znaczny niepokój, nie może usiedzieć na miejscu. Sen jest zaburzony, budzi się kilkakrotnie w ciągu nocy, ponadto budzi się zbyt wcześnie. Przebudzeniu towarzyszy poczucie lęku, często jest spocona, odczuwa kołatanie serca. Ponadto zgłasza dolegliwości somatyczne, w żołądku ma poczucie napięcia, bólu, czym tłumaczy wyraźnie zmniejszenie łaknienia w ciągu ostatnich

tygodni. Tok myślenia bez cech rozkojarzenia. Struktura osobowości bez cech rozpadu. Rozpoznano zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie nasilony epizod depresji.

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram spoczynkowy

Rytm zatokowy 80/min, Oś- normogram, Odstęp PQ = 160 ms, zespół komorowy QRS = 80 ms i QRS = 15 mV, bez patologicznych załamków Q, prawidłowa morfologia załamka R, odcinek ST-T: bez istotnych diagnostycznie odchyleń, QT = 380 ms, QTc = 420 ms.



Rycina 10. Elektrokardiogram przy przyjęciu
Figure 10. Electrocardiogram on admission

Elektrokardiograficzna próba wysiłkowa

Próbę przerwano po 9 minutach wysiłku i przy obciążeniu około 10 METs, osiągnięto 90% limitu tętna. Próba przebiegła bez dolegliwości stenokardialnych, nie obserwowano zaburzeń przewodzenia, natomiast pojawiały się pojedyncze komorowe zaburzenia rytmu (VPCs) ale jedynie na początku wysiłku. Reakcja tensyjna o profilu hipertensyjnym, odczyn chronotropowy prawidłowy ale nadmiernie wyrażony. Próba klinicznie i elektrokardiograficznie ujemna.

Echokardiogram przekłatkowy

Dane parametryczne: EF 78%, E/A 0,9, LKs = 2,5, LKr = 5,1, LP = 3,7, PK = 2,3, PMK = 1,0, TLK = 1,0. Morfologia zastawek prawidłowa. Łagodna niedomykalność trójdzielna (+), V maks. 2,0 m/s, RVSP – norma. Jamy serca nieposzerzone. Bez koncentrycznego przerostu, graniczna wielkość LP. Globalna i segmentarna kurczliwość LK w normie. Osierdzie wolne

Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Średnie wartości BP nieprawidłowe – tak w zakresie aktywności dziennej jak i podczas spoczynku nocnego, zwłaszcza dla DBP, ale także dla SBP. Ładunki BP dla całej doby nie mieszczą się w granicach normy – dla

SBP 69% mmHg, dla DBP 52%. Zmienność SBP i DBP nieprawidłowa we wszystkich okresach monitorowania. Nocny spadek SBP – nieprawidłowy zapis typu non dippers (odpowiednio dla SBP 6%, dla DBP – 8%). Poranny wzrost ciśnienia BP w granicach normy, nawet bez wzrostu (-6 mmHg). Ciśnienie tętna wysokie prawidłowe – w zakresie wszystkich okresów rejestrowania – średnio 55 mmHg. Podczas całego badania nadmierny odczyn chronotropowy rytmu serca (średnio 87/min). Wniosek: nieprawidłowy profil dobowego ciśnienia krwi. Incydentalne pomiary ciśnienia w okresie nocnym – prawidłowe.

Postępowanie lecznicze

Zalecenia ogólne

Wdrożenie na stałe prozdrowotnego trybu życia: umiarkowany wysiłek fizyczny aerobowy – 5 razy pół godziny w tygodniu, dieta śródziemnomorska ze zmniejszeniem ilości spożywanych tłuszczów oraz węglowodanów.

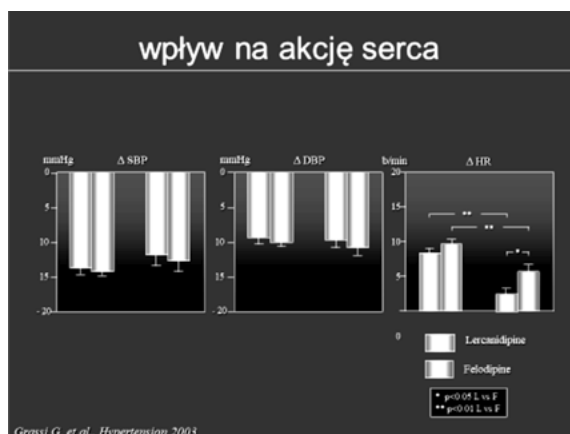
Farmakoterapia

Pacjentka, ze świeżo rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym, na podstawie badania ABPM ma wskazania do włączenia hipotensyjnego leku złożonego. Ze względu na początkowe stadium rozpoznania choroby lekiem pierwszego wyboru był perindopril z indapamidem (2,5/0,625) w dawce inicjalnej rano (R). Kontrola po miesiącu wykazała, że dawkę leku należy podwyższyć – zastosowano 5/1,25 mg preparatu złożonego. Ze względu na utrzymujące się stałe podwyższenie ciśnienia rozkurczowego dodano lerkanidypinę 5 mg na wieczór (W). Wieczorne podanie spowodowało lepszą odpowiedź tensyjną zgodną z chronobiologią spadku nocnego RR. Ze względu na rozpoznany epizod depresyjny dołączono sertralinę 50 mg w godzinach wieczornych (W).

Analiza farmakologiczna

Lerkanidypina

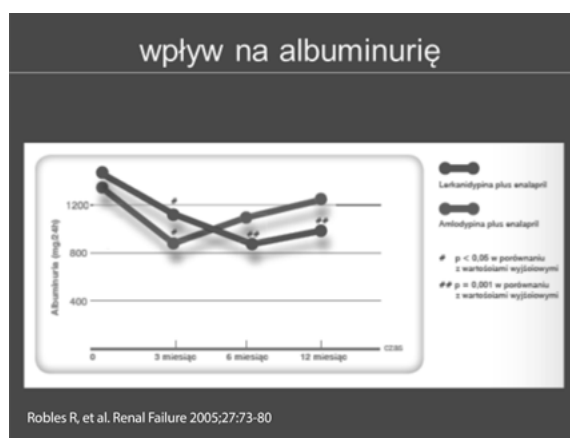
Antagonista kanału wapniowego III generacji, który różni się istotnie od krótkodziałających pochodnych dihydropirydyny. Nie obniża bowiem gwałtownie ciśnienia tętniczego i tym samym nie powoduje odruchowego pobudzenia baroreceptorów i wzrost napięcia układu współczulnego. Z kolei w samej grupie, w porównaniu z amlodypiną i lacydypiną, działa słabiej inotropowo ujemnie niż inne pochodne dihydropirydyny. Stosowana w dawkach terapeutycznych nie powoduje odruchowej tachykardii ani innych objawów pobudzenia współczulnego u pacjentów z NT. Brak wpływu



Rycina 11. Wpływ lerkanidypiny na akcję serca
Figure 11. Effect of lercanidipine on heart rate

na czynność serca wiąże się między innymi z brakiem wzrostu stężenia noradrenaliny w trakcie terapii, nawet przy stosowaniu dużych dawek.

Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia wykazują różny wpływ na naczynia kłębuszka nerkowego, dlatego nie wszystkie działają nefroprotektoryjnie. Lerkanidypina charakteryzuje się unikatowym wpływem na tętniczki kłębuszka nerkowego. Nie tylko rozszerza tętniczki doprowadzające (z kanałami wapniowymi typu L) ale również tętniczki odprowadzające (z kanałami wapniowymi typu T). Doprowadza to do obniżenia ciśnienia w kłębuszku nerkowym i zmniejszenia białkomoczu. Tym samym wpływa hamująco na nefropatię nadciśnieniową. Nefroprotektoryjne działanie lerkanidypiny zostało potwierdzone w badaniach



Rycina 12. Wpływ lerkanidypiny na albuminurię
Figure 12. Effect of lercanidipine on albuminuria

(DIAL – Diabete, Ipertensione, Al-buminuria i ZAFRA – ZAndipen Function Renal Alterada)

Sertralina – lek przeciwdepresyjny i zapobiegający napadom panicznego lęku, jest silnym, selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny w presynaptycznych zakończeniach nerwowych. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) tłumią wyładowania neuronów w jądrze szwu. W kontrolowanych placebo randomizowanych badaniach klinicznych wykazano skuteczność sertraliny w porównaniu z placebo w leczeniu depresji. Ponadto w badaniach porównawczych (*head-to-head study*) była ona równie skuteczna, jak inne leki przeciwdepresyjne. Dawka 50 mg/dzień była zalecana jako początkowa i pozostawała zazwyczaj optymalną w leczeniu depresji. Mogła być ona zwiększana u chorych, u których nie nastąpiła poprawa w ciągu 2-4 tygodni. Należy podkreślić, że u pacjentów leczonych z powodu depresji, którzy otrzymywali sertralinę stwierdzano stałą poprawę i rzadsze nawroty choroby, nawet w 24 tygodniu aktywnego leczenia.

Przypadek 4 **Pacjentka z niewydolnością serca i nerek oraz stanami lękowymi**

Badanie podmiotowe

Chora, lat 58, została przyjęta do Kliniki w ramach ostrego dyżuru bezpośrednio z SOR, gdzie zgłosiła się z powodu pogorszenia tolerancji wysiłku oraz duszności wysiłkowej, które to objawy utrzymywały się od około miesiąca. Dodatkowo od wielu miesięcy odczuwa wzmożony stan napięcia, lęku, który wpływa destrukcyjnie na wszelkie płaszczyzny życia pacjentki. Przy podejmowaniu jakiegokolwiek czynności pacjentce towarzyszy niepewność i poczucie bliżej nieokreślonego zagrożenia. Ponadto odczuwa duszności oraz nasilone kołatanie serca. Nieustannie ma poczucie silnego parcia na mocz i zmuszona jest wielokrotnie udawać się do toalety. Ma częste bóle głowy, które ustępują zwykle samoistnie, chociaż niejednokrotnie zmuszona była przyjmować leki na wzrastające ciśnienie tętnicze. Dwa lata temu przebyła infekcję wirusem SARS-CoV-2 leczoną w warunkach domowych. Wówczas przez okres jednego tygodnia odczuwała stany podgorączkowe ($37,6^{\circ}\text{C}$), miała słabą tolerancję wysiłku i dolegliwości bólowe z zakresu układu mięśniowego. Po chorobie nie doszła do równowagi, zwłaszcza w zakresie narastającej męczliwości. W TK uwidoczniono liczne guzki zlokalizowane podo płucnowo. Wywiad rodzinny wskazuje na występowanie choroby wieńcowej – matka zmarła w wieku 55 lat na

zawał serca, ojciec z powodu długoletniego nadciśnienia na udar mózgu. Leki, które chora przyjmowała do czasu wizyty: telmisartan z hydrochlorotiazylem, indapamid, kwas acetylosalicylowy.

Badanie przedmiotowe

Stan somatyczny

W badaniu fizykalnym stwierdzono: stan ogólny dobry, ciśnienie tętnicze 160/95 mmHg (na kończynie lewej) i 155/90 mmHg (na kończynie prawej), akcja serca miarowa 86/min, okresowo niezgodna z tętnem na obwodzie. Płuca osłuchowo obustronnie z cechami zastojów w podstawy płuc, tony serca prawidłowo akcentowane, bez szmerów patologicznych, niewielkie obrzęki kończyn dolnych, tarczycza niepowiększona, żrenice reaktywne, brzuch miękki, niebolesny, perystaltyka obecna, objawy oponowe i otrzewnowe ujemne, objaw Chełmońskiego oraz Goldflama ujemne.

Stan psychiczny

W badaniu stanu psychicznego nastrój wyrównany. Obecny stale utrzymujący się lęk, niepokój. Nasilone objawy wegetatywne, w tym szczególnie kołatanie serca, poczucie parcia na mocz oraz wrażenie duszności. Niewielkie zaburzenia zasypiania. W dobrym kontakcie logicznym i emocjonalnym.

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram spoczynkowy

Rytm zatokowy 86/min, zaburzony pojedynczą ekstrasystolią pochodzenia węzłowego. Oś pośrednia, bez istotnych zaburzeń przewodzenia. Odstęp PQ = 180ms, QRS = 80 ms, QT = 350 ms, QTc = 320 ms. Odcinek ST-T bez istotnych diagnostycznie odchyleń.



Rycina 13. Elektrokardiogram przy przyjęciu
Figure 13. Electrocardiogram on admission

Echokardiogram przekłatkowy

W badaniu echokardiograficznym odnotowano globalnie obniżoną kurczliwość mięśnia lewej komory, nieznacznie lepiej kurczące się segmenty podstawne, z frakcją wyrzutową LVEF ~50%, ponadto stwierdzono małą/umiarkowaną niedomykalność zastawki mitralnej, ciśnienie w prawej komorze 35 mmHg, osierdzie wolne.

Badanie holterowskie

Przez cały czas zapisu holterowskiego rytm zatokowy o średniej częstości 96/min (od 86 do 110/min), nieliczne dodatkowe skurcze komorowe ~260 VPCs oraz 3 epizody bigeminii komorowej. Bez pauz, bez bradykardii, bez zaburzeń przewodzenia p-k.

Dobowy automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego

Przez cały czas zapisu podwyższone wartości ciśnienia tętniczego w ABPM w warunkach normalnej aktywności, ładunki SBP i DBP przekroczone odpowiednio w 77 i 90%. Odczyn chronotropowy serca nadmiernie wyrażony (średnio 90/min).

Postępowanie lecznicze

Zalecenia ogólne

Chorą poinformowano o zasadach postępowania niefarmakologicznego (modyfikacja diety, zmniejszenie spożycia soli kuchennej, ograniczenie spożycia alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej). Zalecono także dalszą diagnostykę pulmonologiczną w trybie ambulatoryjnym z koniecznością kontrolnego badania TK klatki piersiowej z opcją HR za 3 miesiące. Dodatkowo zaproponowano niestacjonarną rehabilitację kardiologiczną. Kontrolne badania holterowskie EKG i echokardiograficzne w trybie ambulatoryjnym po zakończeniu procesu rehabilitacji.

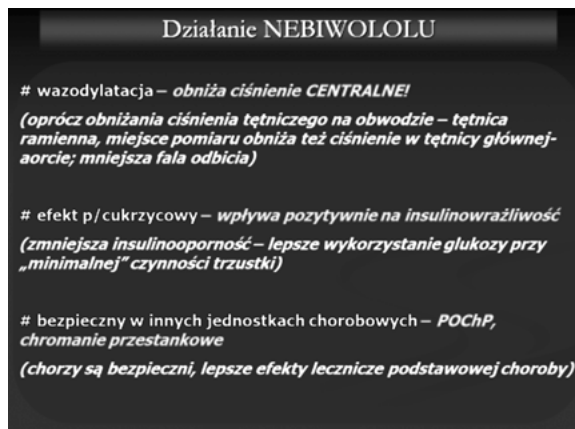
Farmakoterapia

Najważniejszych zmian dokonano w leczeniu farmakologicznym. Ze względu na nieprawidłowy profil ABPM i istotnie wyższe ciśnienia rozkurczowe (DBP) wprowadzono torasemid 20 mg (R), wyłączając jednocześnie hydrochlorotiazid oraz indapamid. Ze względu na silny odczyn chronotropowy serca – włączono nebiwolol 10 mg (R). Kolejne kontrole ujawniły tło lękowe wyżej wspomnianych zaburzeń (tzw. emocjonalne zwyżki RR). Ze względu na stany lękowe włączono escitalopram 10 mg (W). Zalecono kontrolę terapii w trybie ambulatoryjnym po około miesiącu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych albo złego

samopoczucia, w trybie pilnym. Kontrola kreatyniny, elektrolitów, morfologii, CRP – za tydzień w trybie ambulatoryjnym, kontrola enzymów wątrobowych, morfologii, lipidogramu, enzymów tarczycowych za miesiąc w trybie ambulatoryjnym.

Analiza farmakologiczna

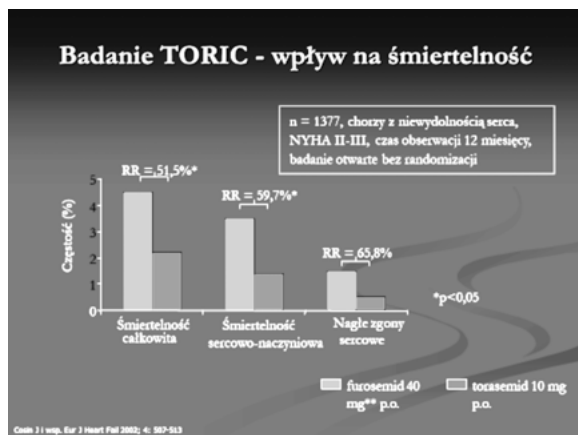
Nebiwolol jest unikatowym lekiem wśród β -adrenolityków III generacji najczęściej stosowanym obecnie u chorych z wielochorobowością, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, przewlekłe zespoły wieńcowe). Jego wyjątkowość wynika z jego wysokiej kardioselektywności i unikatowej wybiórczości do receptorów β_1 . Powinowactwo do receptora β_1 jest 300-krotnie większe niż do receptora β_2 . Kardioselektywność jest aktualnie preferowaną cechą β -adrenolityków stosowanych w chorobach układu krążenia, którą powinniśmy kierować się przy wyborze konkretnego preparatu β -adrenolitycznego w praktyce kardiologicznej. Drugim ważnym mechanizmem działania nebiwololu jest rozszerzanie naczyń przez stymulację śródbłonkowej syntazy do endogennej produkcji tlenu azotu. Tlenek azotu ma działanie ochronne, przeciwzapalne, antyagregacyjne, antyproliferacyjne i antyoksydacyjne. Na tej podstawie można więc sformułować tezę o potencjalnie przeciwmiażdżycowym działaniu nebiwololu. Niezwykle ważną cechą nebiwololu jest najwyższy spośród wszystkich β -adrenolityków wskaźnik *trough-to-peak* warunkujący skuteczność działania leku przez całą dobę. Skuteczność hipotensyjna nebiwololu jest porównywalna z innymi β -adrenolitykami, a preferencja stosowania wynika



Rycina 14. Miejsce nebiwololu u chorych z polipatologią
Figure 14. The place of nebivolol in patients with polyopathy

z posiadania dodatkowych unikatowych właściwości. Obniżanie ciśnienia tętniczego przez nebiwolol wynika ze zmniejszenia oporu obwodowego i wzrostu objętości wyrzutowej, bez obniżania rzutu serca.

Torasemid należy do diuretyków pętlowych. W małych dawkach jego profil farmakodynamiczny podobny jest do diuretyków tiazydowych, biorąc pod uwagę nasilenie i czas trwania diurezy. W wyższych dawkach torasemid wywołuje szybką diurezę uzależnioną od zastosowanej dawki, charakteryzuje go duża efektywność działania. Jest stosowany w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym oraz w obrzękach różnego pochodzenia (spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, pochodzenia wątrobowego i nerkowego). Ma długi czas działania z jego szybkim początkiem. Cechuje się większą biodostępnością w stosunku do furosemidu. Pokarm zmniejsza aktywność furosemidu (o około 30%), natomiast nie zmienia aktywności torasemidu. Co ważne biodostępność nie zmniejsza się w niewydolności serca i przewlekłej chorobie nerek. Dodatkowe jego efekty to efekt oszczędzający potas i magnez, wyższe powinowactwo do receptorów w błonie luminalnej kanalik nerkowego co daje 4 razy silniejszy efekt diuretyczny w stosunku do efektu natriuretycznego. Warto zauważyć, że powoduje także redukcję względnego ryzyka śmiertelności całkowitej, śmiertelności sercowo-naczyniowej i liczby nagłych zgonów.



Rycina 15. Wpływ torasemidu na śmiertelność sercowo-naczyniową

Figure 15. Effect of torasemide on cardiovascular mortality

Escitalopram – to najnowszy, silnie działający lek, należący do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Blokując transport serotoniny z powrotem do komórki nerwowej przez co poziom tej monoaminy w ośrodkowym układzie nerwowym wzrasta. Jest to farmakologicznie czynny S-enancjomer citalopramu. Nie wiąże się lub wiąże się w minimalnym stopniu z receptorami serotoninergicznymi 5-HT_{1A} i 5-HT₂, dopaminergicznymi D₁ i D₂, adrenergicznymi α₁, α₂ i β, histaminowymi H₁, muskarynowymi, benzodiazepinowymi i opioidowymi. Wskazaniemi do stosowania escitalopramu są duże epizody depresyjne, zaburzenia lękowe z napadami lęku.

Podsumowanie

Warto pamiętać, że obecnie pacjent z wielochorobowością to nie tylko pacjent geriatryczny. U pacjenta z zespołem metabolicznym czy cukrzycą należy zwracać uwagę na parametry nerkowe i kardiologiczne, u chorych z nadciśnieniem lub niewydolnością serca brać pod uwagę stan nerek, a u wszystkich pacjentów, być wyczulonym na potencjalne stany depresyjne lub lękowe. Wielochorobowość wiąże się z szeregiem obowiązków, zarówno po stronie lekarza jak i po stronie pacjenta. Wyzwaniem dla lekarza jest podejście holistyczne, całościowe do pacjenta z wielochorobowością i niezamykanie się tylko na poszczególne jednostki chorobowe. Kolejnym wyzwaniem jest precyzyjne dopasowanie leków do sytuacji klinicznej pacjenta uwzględniające potencjalne interakcje międzylekowe i oddziaływania na choroby towarzyszące. Pacjent musi się zmierzyć z regularnym przyjmowaniem leków, wypełnianiem konkretnych zaleceń lekarskich, regularnymi kontrolami, co wymaga dobrego zrozumienia jego stanu i planu leczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Dariusz Kozłowski

Zakład Ratownictwa Medycznego, Katedra
Pielęgniarstwa i Ratownictwa Medycznego, Instytut
Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Pomorski w Słupsku
ul. Bohaterów Westerplatte 64, 76-200 Słupsk
☎ (+48 59) 306 76 26
✉ dkozl@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Martinez MLL, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. J

- Cardiovasc Pharmacol 2006;47:117-122.
2. Grassi G, et al., Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients. *Hypertension* 2003;42(5):873-7.
 3. Grassi G, et al. Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. *Hypertension* 2003;41(3):558-62.
 4. Muller K i wsp. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793-801.
 5. Filipiak KJ i wsp. Farmakologia kliniczna beta-adrenolityków. W: Opolski G, Januszewicz A, Grodzicki T.(red.) Leki beta-adrenolityczne w chorobach układu krążenia, 2004.
 6. Murray MD, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:513-520.
 7. Cosin J, et al.. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-13.
 8. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *J Heart Fail*. 2005;7(4):631-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
 9. Poulriot MC, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
 10. Schillaci, G, Pirro, M, Vaudo, G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1817-22.
 11. Muennig P, et al. Gender and the burden of disease attributable to obesity. *Am J Public Health* 2006;96:1662-8
 12. Larson B, et al. The health consequences of moderate obesity. *Inst. J. Obes.* 1981;5:97-116
 13. Borghi C, et al. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Pressure* 2003;12(Suppl 1):1-8.
 14. Leonetti G, et al. *The American Journal of Cardiology*, 1998;81(7):834-40.
 15. Prandin MG, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clinical and Experimental Hypertension* 2007;29:553-62
 16. Korzeniowska K, Cieslewicz A. Antagoniści wapnia w leczeniu nadciśnienia tętniczego – jak zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych?. *Lekarz POZ*. 2021;7(2).
 17. Piotrowicz K. Opieka ukierunkowana na starszego pacjenta z wielochorobowością – podejście zaproponowane przez Panel Ekspertów Amerykańskiego Towarzystwa Geriatrycznego. *Gerontologia Polska* 2013;21(3):63-7.
 18. Czuriga I, Rieckens I, Bodnar J, et al. NEBIS Investigators; NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003;17(3):257-63. doi: 10.1023/a:1026180325278. PMID: 14574084.
 19. Munzel T, et al. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1491-9.
 20. Derosa G, et al. „Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study.” *Hypertension Research* 2004;27(7):457-44.
 21. Ghiadoni L, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41(6):1281-6.
 22. Hjalmar L., Colberg B., Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
 23. Gumprecht J, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1047-55.
 24. Yokote K. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008;201(2):345-35.
 25. Teramoto T, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):654-61.
 26. Lew-Starowicz Z. Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 - podobieństwa i różnice *Seksuologia Polska* 2003;1(2):79-82.
 27. Wiatr T, Chłosta P. Nowoczesna terapia skojarzona tadalafilem i tamsulozyną jako schemat leczenia u mężczyzn z objawami ze strony dolnych dróg moczowych. *Medycyna Faktów* 2022;15.1(54):40-5.
 28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Ren Fail* 2005;27:73-80.
 29. Małecki R. Nadciśnienie tętnicze i przewlekła choroba nerek – dobór leku i redukcja albuminurii jako cel terapeutyczny. *Lekarz POZ*. 2021;7(3).