

## Zintegrowane podejście do terapii nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii

### *An integrated approach to the treatment of hypertension and dyslipidemia*

Patrycja Nowicka, Maria Magdalena Matuszyńska, Kornelia Tyczka, Sylwia Słuczana-Głąbowska

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### Streszczenie

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią wiodącą przyczynę przedwczesnej umieralności. Głównymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia są nadciśnienie tętnicze (NT) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, dlatego tak istotne jest ich wczesne wykrycie oraz efektywne leczenie. Wykazano, że u pacjentów z NT, częściej niż w populacji ogólnej, współistnieje hipercholesterolemia. Leczenie niefarmakologiczne NT oraz hipercholesterolemii opiera się na zmianie stylu życia. Większość pacjentów nie przestrzega tego zalecenia, dlatego w wielu przypadkach, równolegle do leczenia niefarmakologicznego, należy w chwili rozpoznania wdrożyć farmakoterapię. W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie pacjentów wzbudzają nutraceutyki jako alternatywa dla tradycyjnej farmakoterapii. W artykule dokonano przeglądu nutraceutyków, zwracając szczególną uwagę na ich potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeanalizowano działanie kakao, berberyny, koenzymu Q10, zielonej herbaty i monakoliny. Do substancji mających wpływ zarówno na ciśnienie tętnicze, jak i profil lipidowy, zalicza się wiele leków hipotensyjnych oraz niektóre spośród farmaceutyków hipolipemizujących. W tym artykule przeglądowym omówione zostały dostępne metody farmakologiczne i niefarmakologiczne, które charakteryzują się jednoczesnym wpływem na ciśnienie tętnicze oraz stężenie lipidów we krwi. (*Farm Współ 2024; 17: 50-58*) doi: 10.53139/FW.20241704

*Słowa kluczowe: nadciśnienie, dyslipidemia, statyny, dieta, kwasy omega-3, nutraceutyki*

#### Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of premature mortality. The main risk factors for their occurrence are hypertension and disorders of lipid metabolism, which is why early detection and effective treatment are crucial. Studies have found that hypertension patients are more prone to hypercholesterolemia than the general population. Non-pharmacological treatment of hypertension and hypercholesterolemia is based on lifestyle changes. However, most patients do not adhere to this recommendation, so in many cases, pharmacotherapy should be initiated concurrently with non-pharmacological treatment upon diagnosis. In recent years, nutraceuticals have gained increasing interest from patients as an alternative to traditional pharmacotherapy. This article reviews the following nutraceuticals: cocoa, berberine, coenzyme Q10, green tea, and monacolin. Many antihypertensive drugs and some hypolipidemic drugs are among the substances that have an impact on both blood pressure and lipid profile. This review article discusses pharmacological and non-pharmacological methods characterized by a simultaneous effect on blood pressure and blood lipid concentrations. (*Farm Współ 2024; 17: 50-58*) doi: 10.53139/FW.20241704

*Keywords: hypertension, dyslipidemia, statins, diet, omega-3 fatty acids, nutraceuticals*

## Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią główną przyczynę przedwczesnej umieralności w Europie. Istnieje wiele znanych czynników ryzyka wystąpienia chorób należących do tej grupy. Wiek oraz płeć męska zaliczane są do niemodyfikowalnych czynników ryzyka. Pozostałe, takie jak palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej, nieodpowiednie nawyki żywieniowe, nadciśnienie tętnicze (NT), cukrzyca typu 2, dyslipidemia czy otyłość, można modyfikować zmianą stylu życia oraz farmakoterapią [1]. Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem chorób układu krążenia. Liczbę chorych na NT w Polsce szacuje się na 11 mln osób. Obserwowana tendencja wzrostowa może spowodować, że do 2035 roku liczba pacjentów z NT w Polsce wzrośnie o połowę [2]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) na NT choruje nawet 1,28 miliarda dorosłych na całym świecie, z czego połowa przypadków jest niezdiagnozowana [3]. NT uznawane za główną przyczynę zgonów często towarzyszą dodatkowe czynniki ryzyka, których występowanie skutkuje wykładniczym wzrostem zachorowalności i umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano, że pojedyncze czynniki zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe dwu- lub trzykrotnie, a współwystępowanie kilku z wyżej wymienionych czynników prowadzi do dwudziestokrotnego wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w porównaniu do osób obciążonych jedynie NT [4]. U pacjentów z NT, częściej niż w populacji ogólnej, współistnieje hipercholesterolemia [2]. Dlatego też samo utrzymanie ciśnienia krwi (CT) w granicach normy nie jest wystarczające. W postępowaniu z pacjentem należy uwzględnić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Wykazano, że jednoczesne leczenie NT i dyslipidemii metodami nefarmakologicznymi lub lekami hipotensyjnymi, które są neutralne metabolicznie oraz statynami, powoduje znaczące zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego [5]. Europejskie wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii, sygnowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology, ESC) oraz Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (ang. European Atherosclerosis Society, EAS) wskazują na znaczenie odpowiedniej kontroli stężenia cholesterolu w profilaktyce pierwotnej u osób z niskim i umiarkowanym ryzykiem, a także podkreślają istotę leczenia hipolipemizującego u pacjentów obciążonych NT [1]. W niniejszym artykule przeglą-

dowym omówione zostały środki farmakologiczne oraz postępowanie nefarmakologiczne, mające udowodniony wpływ zarówno na CT, jak i profil lipidowy.

## Dieta i styl życia

Leczenie nefarmakologiczne NT polega na wprowadzeniu zmian stylu życia, które prowadzą do obniżenia wartości CT u osób z NT, zwiększają skuteczność farmakoterapii hipotensyjnej, redukują ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zapobiegają rozwojowi NT u pacjentów obciążonych rodzinnie. Zmiany stylu życia uwzględniają: normalizację masy ciała, dietę o zredukowanej ilości tłuszczów nasyconych i zwiększonym spożyciu warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz systematyczną aktywność fizyczną. Redukcja masy ciała o 5 kg wiąże się z obniżeniem CT o 4,4/3,6 mm Hg, a efekt hipotensyjny zmniejszenia masy ciała jest większy u chorych z otyłością niż u osób z wagą zbliżoną do prawidłowej. Zmniejszenie masy ciała może również korzystnie wpłynąć na skuteczność terapii hipotensyjnej. Spożycie soli kuchennej nie powinno przekraczać 5 g/dobę, ograniczenie konsumpcji soli umożliwi także redukcję liczby i dawek leków hipotensyjnych [2]. W ostatnich latach intensywnie badano znaczenie żywienia w profilaktyce chorób układu krążenia. Szczególnie zalecane są dieta DASH (ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i dieta śródziemnomorska, które uwzględniają większe spożycie owoców, warzyw, pełnoziarnistych produktów zbożowych, orzechów, roślin strączkowych oraz niskotłuszczowego nabiału, a mniejsze ilości przetworzonego mięsa i słodzonych napojów. Zmiana sposobu odżywiania obniża zarówno stężenie lipidów we krwi, jak i wartości CT [6]. Ze względu na niedostateczne stosowanie się chorych do zaleceń zmian stylu życia ich rekomendowanie nie powinno opóźniać jednak rozpoczynania farmakoterapii u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [2].

## Nutraceutyki

Termin nutraceutyk, będący połączeniem słów składnik odżywczy i farmaceutyczny, został wprowadzony przez Stephena DeFelice, który zdefiniował go jako „żywność lub część żywności, która zapewnia korzyści medyczne lub zdrowotne, w tym zapobieganie i/lub leczenie choroby” [7]. Coraz więcej doniesień naukowych przybliża temat ochronnej roli określonych

pokarmów i cząsteczek bioaktywnych pochodzących z naturalnych źródeł w profilaktyce chorób układu sercowo-naczyniowego [8]. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group oraz International Lipid Expert Panel opublikowały stanowisko dotyczące optymalnego wykorzystania nutraceutyków w leczeniu dyslipidemii. Zalecenia te dotyczą optymalnego stosowania nutraceutyków obniżających stężenie lipidów w leczeniu dyslipidemii u pacjentów, którzy nadal nie są leczeni statynami, lub którzy stosują statyny, czy terapię skojarzoną, ale nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów, a także pacjentów z nietolerancją statyn [9].

## Kakao

Kakao dzięki wysokiej zawartości flawonoidów zwiększa biodostępność tlenu azotu, chroni śródbłonek naczyń i moduluje wiele czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [10].

Metaanaliza dotycząca wpływu spożycia kakao/gorzkiej czekolady na profil lipidowy, glikemii oraz ciśnienie krwi obejmowała 8 randomizowanych badań klinicznych z kontrolą *placebo*, w których wzięło udział łącznie 433 pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą. Analiza ta dowiodła, że konsumpcja kakao prowadziła do istotnego obniżenia stężenia cholesterolu o małej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*, LDL-C) (SMD: - 15,49 mg/dl, 95% CI - 24,56, - 642, P = 0,001). Najlepsze rezultaty uzyskano przy zastosowaniu dawki >2,5 g/dzień, przez czas >8 tygodni, uzyskując redukcję LDL-C (SMD: - 20,08 mg/dl, 95% CI - 22,45, - 17,71, P < 0,001). Jednakże, w ramach tego badania nie zaobserwowano istotnego wpływu na wartość cholesterolu całkowitego (ang. *Total Cholesterol*, TC), cholesterolu o dużej gęstości (ang. *High Density Lipoprotein Cholesterol*, HDL-C), trójglicerydów (ang. *Triglyceride*, TG) oraz ciśnienia krwi [11].

Przeprowadzona przez Cochrane metaanaliza opierała się na wynikach dwudziestu randomizowanych badań klinicznych, w których zastosowano podwójnie ślepią próbę oraz kontrolę *placebo*. Badania te obejmowały 856 zdrowych uczestników. Wyniki analizy wykazały istotny wpływ spożywania produktów kakaowych o wysokiej zawartości flawanoli na redukcję ciśnienia krwi, w krótkoterminowych badaniach (trwających od 2 do 18 tygodni). Uczestnicy spożywali średnio 545,5 mg flawanoli dziennie w postaci od 3,6 g do 105 g produktów kakaowych na dobę. Wyniki badań potwierdziły, że flawonoidy zawarte

w kakao redukują zarówno ciśnienie skurczowe (ang. *Systolic Blood Pressure*, SBP)(MD: - 2,8 mmHg, 95% CI - 4,7, - 0,8 mmHg, P = 0,005), jak i rozkurczowe (ang. *Diastolic Blood Pressure*, DBP)(MD: - 2,2 mmHg, 95% CI - 3,5, - 0,9 mmHg, P = 0,006) [12].

## Koenzym Q10

Koenzym Q10 (CoQ10) jest istotnym antyoksydantem, który występuje szczególnie w czerwonym mięsie ryb. Na poziomie molekularnym, CoQ10 zmniejsza utlenianie LDL oraz stres oksydacyjny. CoQ10 jest również kofaktorem i koenzymem w procesie mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej, co przyczynia się do regulacji CT, a jego niedobory zaobserwowano u pacjentów z NT [13]. Metaanaliza przeprowadzona przez Liu i in. z 2022 roku obejmowała 50 randomizowanych badań, z łączną liczbą uczestników 2794. Badanie wykazało, że suplementacja CoQ10 w dawce od 400 do 500 mg/dobę znacząco obniżyła stężenie TC (MD: - 5,53 mg/dL, 95% CI - 8,40, - 2,66; I2 = 70%), a także LDL-C (MD: - 3,03 mg/dL, 95% CI - 5,25, - 0,81; I2 = 54%) oraz TG (MD: - 9,06 mg/dL, 95% CI - 14,04, - 4,08; I2 = 65%). Zaobserwowano również wzrost stężenia HDL-C (MD: 0,83 mg/dL, 95% CI 0,01, 1,65; I2 = 82%) [14]. Metaanaliza 17 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (obejmująca łącznie 648 uczestników) wykazała, że CoQ10 obniżył skurczowe ciśnienie tętnicze (SMD: - 0,3, 95% CI - 0,52, - 0,08) bez wpływu na rozkurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z zespołem metabolicznym. Zastosowane w badaniu dawki CoQ10 wahały się od 100 do 900 mg/dobę, zaobserwowano, że dawka 100-150 mg/dzień była efektywniejsza w obniżaniu SBP w porównaniu z dawką  $\geq$  150 mg/dzień suplementu CoQ10 [15].

## Berberyna

Berberyna jest alkaloidem, wyekstrahowanym z kłącza cynowodu (łac. *Rhizoma Coptidis*), rośliny wykorzystywanej w tradycyjnej medycynie Chińskiej. Działa poprzez odwracalne hamowanie konwertazy probiałkowej subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9) [16]. Ponadto berberyna odwracalnie hamuje medowany przez oksydazę fosforanu dinukleotydu nikotynowego (NADPH) stres oksydacyjny i aktywuje 5' kinazę białkową aktywowaną przez AMP (AMPK), a w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia ekspresji genów lipogennych. Poprawia wrażliwość na insulinę oraz obniża CT [17]. Efekt hipolipemizujący berberyny

został potwierdzony w metaanalizie obejmującej 16 badań klinicznych z udziałem 2147 uczestników [18]. Dawki berberyny wahały się od 600 do 1500 mg dziennie, mieszcząc się w zakresie dawek określonych jako skuteczne przez Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych [9]. Czas trwania leczenia wyniósł od 2 do 24 miesięcy. Suplementacja berberyną była skuteczna w redukcji stężenia TC ( $-0,47$  mmol/l, 95% CI:  $-0,64, -0,31$ ,  $P < 0,00001$ ) oraz LDL-C ( $-0,38$  mmol/l, 95% CI  $-0,53, -0,22$ ,  $P < 0,00001$ ), jak i również TG ( $-0,28$  mmol/l, 95% CI  $-0,46, -0,10$ ,  $P = 0,002$ ). Zaobserwowano także wzrost stężenia HDL-C ( $0,08$  mmol/l, 95% CI  $0,03, 0,12$ ,  $P = 0,001$ ) [18]. Według wytycznych ESC i EAS z 2019 roku ze względu na brak wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych, skuteczność berberyny w leczeniu dyslipidemii wymaga dalszej oceny. Co więcej, biodostępność różnych preparatów berberyny jest kwestią dyskusyjną [1,19]. Dowody na działanie obniżające ciśnienie krwi u ludzi po suplementacji berberyną są ograniczone do małych badań klinicznych i nie wykazują istotnej zależności. Jednakże podjęto próbę oceny wpływu suplementów diety zawierających berberynę na ciśnienie krwi i związane z nim powikłania nadciśnienia. Zaobserwowano, że mieszanka nutraceutyczna zawierająca 3 mg monakoliny K, 500 mg berberyny, 30 mg koenzymu Q10, 200 µg kwasu foliowego i 40 mg chromu skutecznie zapobiegała progresji do jawnego NT w kohorcie 131 pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym, obserwacja trwała 3 miesiące [20]. Natomiast preparat nutraceutyczny (Armolidip Plus) zawierający berberynę jako jeden ze składników okazał się skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi w porównaniu z *placebo* SBP  $-11,80$  mmHg i DBP  $-11,10$  mmHg. Jednakże skuteczności tej nie można przypisać samej berberynie, dowody dotyczące wpływu berberyny na ciśnienie krwi są ograniczone, niskiej jakości i niejednoznaczne [21]. W całej Europie ziołolecznictwo jest jedną z najpopularniejszych alternatywnych terapii stosowanych przez pacjentów, dlatego konieczne jest prowadzenie badań z wykorzystaniem nutraceutyków i określanie ich skuteczności [22].

### Monakolina K

Podczas procesu fermentacji czerwonego ryżu przez grzyba *Monascus purpureus* powstaje wiele produktów ubocznych, w tym monakolina K. Ten związek chemiczny jest podobny w budowie do lowa-

statyny i działa jako kompetycyjny inhibitor reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo koenzymu A (HMG-CoA), kluczowego enzymu szlaku miewalonianu. Monakolina K wiąże się z miejscem aktywnym enzymu z około 2000-krotnie większym powinowactwem niż substrat endogeny i może wpływać na profil lipidowy poprzez zmniejszenie stężenia TC i LDL-C [23]. Naukowcy spekulują o możliwym wazoaktywnym działaniu monakoliny K prowadzącym do łagodnego obniżania CT, ale potrzeba więcej badań potwierdzających tę zależność [24]. Monakolina głównie stosowana jest w preparatach łączonych z innymi nutraceutykami [21].

### Zielona herbata

Ekstrakt z zielonej herbaty zawiera wiele polifenoli, w tym 3-galusan epigallokatechiny (EPCG), jest to flawonoid o silnym działaniu przeciwutleniającym i kardioprotekcyjnym. Działanie przeciwutleniające EPCG prowadzi do redukcji oksydacji lipidów i liczby utlenionych LDL. Ponadto, zielona herbata aktywuje AMPK, hamuje reduktazę HMG-CoA i zmniejsza wchłanianie endogennego cholesterolu. Katechiny obecne w zielonej herbacie wydają się również zwiększać wydalanie cholesterolu z żółcią poprzez zwiększenie ekspresji wątrobowego receptora LDL [25]. Metaanaliza 10 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych wykazała, że spożywanie ekstraktu herbaty prowadzi do obniżenia stężenia LDL-C we krwi (SMD:  $-0,63$ , 95% CI  $-1,06, -0,2$ ,  $P = 0,0057$ ), redukcji DBP (SMD:  $-0,89$ , 95% CI  $-1,73, -0,05$ ,  $P = 0,0388$ ) oraz SBP (SMD:  $-0,83$ , 95% CI  $-1,75, 0,09$ ,  $P = 0,769$ ) [26].

### Leki przeciwnadciśnieniowe mające wpływ na stężenie lipidów w surowicy

Leki stosowane w terapii NT mogą mieć korzystny wpływ na stężenie lipidów w surowicy. Wśród leków hipotensyjnych wyróżniamy także takie, które mimo długotrwałego stosowania nie powodują zmiany profilu lipidowego u przyjmujących je pacjentów lub działają niekorzystnie. Polekowe zmiany w stężeniu lipidów mają szczególne znaczenie u pacjentów z NT, ponieważ u 45% nieleczonych osób z NT współwystępują także zaburzenia lipidowe. Zmiany stężenia lipidów są istotnie związane z ryzykiem rozwoju choroby niedokrwiennej serca (ang. *Coronary Heart Disease*, CHD). Leczenie NT powoduje zmniejszenie ryzyka CHD o około 25%, natomiast leczenie hipercholeste-

rolemii u pacjentów z NT skutkuje redukcją ryzyka CHD o ponad 35% [27]. NT i zaburzenia lipidowe stanowią dwa główne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego tak istotne jest ich wczesne wykrycie oraz efektywne leczenie [1]. Podsumowanie wpływu poszczególnych grup leków hipotensyjnych na profil lipidowy przedstawiono w tabeli I.

### Leki przeciwnadciśnieniowe o neutralnym lub pozytywnym wpływie na profil lipidowy

Metaanaliza opracowana przez Kasiske i wsp. badająca wpływ 85 leków przeciwnadciśnieniowych na profil lipidowy oraz wartości CT obejmowała ponad 65 000 pacjentów. Badacze wykazali, że  $\alpha$ -adrenolityki powodują zmniejszenie stężenia TC ( $-0,23$  mmol/L, 95% CI  $-0,28, -0,18$  mmol/L), LDL-C ( $-0,20$  mmol/L, 95% CI  $-0,25, 0,15$  mmol/L) oraz TG ( $-0,07$  mmol/L, 95% CI  $-0,11, -0,03$  mmol/L), a w grupie młodszych pacjentów także wzrost HDL-C ( $0,02$  mmol/L, 95% CI  $0,01, 0,04$  mmol/L). Kardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną miały korzystny wpływ zarówno na stężenie TC ( $-0,14$  mmol/L, 95% CI  $-0,24, -0,04$  mmol/L), jak i LDL-C ( $-0,17$  mmol/L, 95% CI  $-0,28, -0,07$  mmol/L) w surowicy. Zauważono, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI) wykazywały pozytywny wpływ na stężenie TG ( $-0,07$  mmol/L, 95% CI  $-0,12, -0,02$  mmol/L), a u pacjentów z współistniejącą cukrzycą także na TC ( $-0,22$  mmol/L, 95% CI  $-0,34, -0,10$  mmol/L).

W przypadku tej grupy leków nie wykazano działania obniżającego LDL-C lub podwyższającego HDL-C [28]. Wpływ sartanów, czyli antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II, na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego jest niejednoznaczny. Mimo dostępności wyników metaanalizy, według której działanie to jest porównywalne w stosunku do ACEI, dotychczasowe wytyczne zaznaczają przewagę ACEI nad sartanami u pacjentów z NT [2].

Blokery kanałów wapniowych, wśród których preferowane są pochodne dihydropirydynowe, są jedną z podstawowych grup leków stosowanych w leczeniu NT. Eksperti Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) podkreślają fakt, że ze względu na ich neutralny wpływ na metabolizm, zaleca się ich stosowanie w terapii skojarzonej z ACEI lub sartanami u pacjentów z zaburzeniami stężeń lipidów i/lub gospodarki węglowodanowej. Przypuszcza się, że blokery kanałów wapniowych mają dużą skuteczność w prewencji miażdżycy tętnic [2]. Wykazano, że do leków obniżających ciśnienie i niewykazujących żadnego wpływu na stężenia lipidów w surowicy należy także diuretyk tiazydopodobny- indapamid [28].

### Leki przeciwnadciśnieniowe o negatywnym wpływie na stężenie lipidów w surowicy

Spośród leków przeciwnadciśnieniowych, tiazydowe leki moczopędne oraz niekardioselektywne  $\beta$ -adrenolityki bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej charakteryzują się negatywnym wpływem na profil lipidowy. Są one wskazywane jako

Tabela I. Wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na profil lipidowy. Opracowanie własne na podstawie literatury

Table I. The influence of specific antihypertensive drug classes on the lipid profile. Own elaboration based on literature

Lek stosowany w nadciśnieniu tętniczym	Wpływ na profil lipidowy
ACEI	Pozytywny
Sartany	Neutralny/ Pozytywny
Diuretyki	Negatywny (wyjątek: indapamid- neutralny)
Kardioselektywne $\beta$ -adrenolityki z wewnętrzną aktywnością sympatykomimetyczną	Pozytywny
Niekardioselektywne $\beta$ -adrenolityki bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej	Negatywny
Blokery kanałów wapniowych	Neutralny
$\alpha$ -adrenolityki	Pozytywny

przyczyny hipercholesterolemii wtórnej, czyli zwiększenia stężenia LDL-C w osoczu oraz hipertriglicydemii, charakteryzującej się nieprawidłową ilością TG w surowicy na czczo [29]. Badania dowodzą, że leki moczopędne powodują wzrost stężenia TG o średnio 30% oraz TC o 6-8% [30].

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym *placebo* badaniu The Systolic Hypertension in the Elderly Program porównano wpływ 3-letniej terapii chlortalidonem stosowanym w dawce 12,5 mg lub 25 mg w połączeniu z atenololem, rezerpiną lub *placebo*. Zaobserwowano niewielki wpływ aktywnego leczenia na stężenie HDL-C (- 0,02 mmol/L [- 0,77 mg/dl];  $P < ,01$ ) oraz TC (+ 0,09 mmol/L [+ 3,5 mg/dl];  $P < ,01$ ). Wykazano natomiast znaczny wzrost stężenia TG (+ 0,9 mmol/L [+ 17 mg/dL];  $P < ,001$ ). Jednocześnie zwrócono uwagę na to, że chlortalidon w małej dawce stosowany w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego ma stosunkowo mały wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, obniżając przy tym CT oraz ryzyko powikłań NT w postaci chorób sercowo-naczyniowych [31].

PTNT wskazuje na rolę leków z grupy diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych w leczeniu NT, szczególnie u pacjentów wymagających terapii trójlekowej. Jednocześnie skłania się do wyboru leków z grupy diuretyków tiazydopodobnych, które w porównaniu do klasycznych diuretyków tiazydowych cechują się korzystniejszym wpływem zarówno na wartości CT, jak i profil metaboliczny. Zwraca jednak uwagę na konieczność monitorowania parametrów laboratoryjnych takich jak np. profil lipidowy i glikemia ze względu na możliwość rozwinięcia dyslipidemii oraz cukrzycy podczas długotrwałego leczenia [2].

Lanthonen i Vikarii przez rok badali wpływ sotalolu, który jest przedstawicielem niekardioselektywnych  $\beta$ -adrenolityków bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej, na profil lipidowy. Zaobserwowano niekorzystne zmiany takie jak: wzrost stężenia TG, LDL-C i cholesterolu o bardzo małej gęstości (ang. *Very Low-density Lipoprotein Cholesterol*, VLDL-C) oraz spadek HDL-C [32]. Według dostępnych badań  $\beta$ -adrenolityki wykazują swój negatywny wpływ na profil lipidowy poprzez zwiększenie stężenia TG średnio o 30% i obniżenie HDL-C o 5-15% [30].

## Leki hipolipemizujące wpływające na ciśnienie krwi

Obecnie najważniejszymi lekami w leczeniu hipercholesterolemii są statyny, stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi. Terapia skojarzona jest wskazana w przypadku braku osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C lub nietolerancji statyn [2,29]. Do związków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych, które cechują się korzystnym wpływem na wartości ciśnienia tętniczego należą kwasy tłuszczowe omega-3, czyli wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) [33]. Dotychczasowe badania sugerują, że leki takie jak ezetymib i kwas bempediowy nie wpływają istotnie na CT [34]. Także terapia inhibitorami PCSK9 (alirokumabem i ewolukumabem) nie powoduje zmiany częstości występowania NT [35].

## Statyny

Mechanizm działania statyn polega na inhibicji reduktazy HMG-CoA, czyli enzymu odgrywającego główną rolę w syntezie cholesterolu w hepatocytach. Skutkuje to wzrostem ekspresji receptorów dla LDL-C na komórkach wątroby oraz zwiększonym wychwytem LDL-C z krwi, co powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu w osoczu [29]. Inhibitory HMG-CoA wykazują także liczne działania plejotropowe, wśród których wyróżniamy: zmniejszenie stresu oksydacyjnego, hamowanie proliferacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych, stabilizację blaszki miażdżycowej, działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne oraz przeciwzakrzepowe [36].

Metaanaliza uwzględniająca 20 randomizowanych badań kontrolnych, w których wzięło udział 828 pacjentów wykazała, że SBP u osób przyjmujących statyny było istotnie niższe w porównaniu do uczestników badania przyjmujących *placebo* lub inny lek hipolipemizujący. W zależności od wyjściowych wartości CT, podczas terapii z zastosowaniem inhibitorów HMG-CoA uzyskano obniżenie CT o 2-5 mmHg. Hipotensyjne działanie statyn jest zależne od początkowych wartości CT, bardziej zauważalne w przypadku wyższych wartości wyjściowych [37]. Metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych opublikowana w 2021 roku, miała na celu zbadać wpływ rosuwastatyny na wartość SBP i DBP u pacjentów z NT. Porównano grupę 288 osób stosujących leki przeciwnadciśnieniowe w połączeniu z rosuwastatyną oraz 219 chorych niestosujących rosuwastatyny. Wykazano, że

średnie wartości DBP u pacjentów stosujących statynę były niższe niż w drugiej grupie. Uzyskano istotne obniżenie DBP o  $-2,12$  mmHg (95% CI  $-3,72$  do  $-0,52$ ). Również średnie SBP uległo obniżeniu w grupie stosujących rosuvastatynę [38]. PTNT zwraca uwagę na konieczność intensyfikacji redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zwłaszcza u pacjentów, u których występuje NT i cukrzyca. Wskazane jest stosowanie statyn celem poprawy profilu lipidowego u wyżej wspomnianych chorych. Wiele badań dotyczących stosowania statyn udowadnia, że największe korzyści dotyczące zmniejszenia całkowitego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych przynosi jednocześnie leczenie hipotensyjne i obniżanie stężenia LDL-C [2].

### Kwasy tłuszczowe OMEGA-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe, do których należy kwas eikozapentaenowy oraz kwas dokozaheksaenowy, wykazują szerokie działanie biologiczne. Działają wazodilacyjnie poprzez zwiększenie wytwarzania tlenku azotu przez śródbłonek naczyniowy oraz regulację aktywności enzymu konwertującego angiotensynę i zmniejszenie powstawania angiotensyny II. Mają również korzystny wpływ na mięśniówkę naczyń poprzez wpływ na kanały potasowe komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [33,39]. Metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych opublikowanych w 2021 roku wykazała korzystny wpływ PUFA zarówno na wartości SBP, jak i DBP. U pacjentów stosujących PUFA w dawce 3 g/dobę zaobserwowano redukcję SBP o  $-2,61$  mmHg [95% CI,  $-3,52$  do  $-1,69$ ], a DBP o  $-1,80$  mmHg [95% CI,  $-2,38$  do  $-1,23$ ]. Podczas terapii PUFA w dawce 2 g/dobę stwierdzono spadek SBP o  $-2,61$  mmHg [95% CI,  $-3,57$  do  $-1,65$ ]

oraz DBP o  $-1,64$  mmHg [95% CI,  $-2,29$  do  $-0,99$ ]. Zwrócono również uwagę na silniejsze zależności pomiędzy stosowaną dawką a CT wśród osób starszych, z NT i dyslipidemią [33].

### Podsumowanie

Choroby układu krążenia stanowią istotny problem zarówno w Polsce, jak i na świecie. Liczne badania wskazują, że optymalny spadek całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się przez jednoczesne obniżenie CT i stężenia cholesterolu frakcji LDL. W terapii NT i dyslipidemii ważną rolę odgrywa terapia niefarmakologiczna, która polega na zmianie stylu życia. Zaprzestanie palenia tytoniu, normalizacja masy ciała, odpowiednia dieta czy zwiększenie aktywności fizycznej to czynniki, które mogą znacząco poprawić skuteczność farmakoterapii i zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Większość pacjentów nie stosuje się do zaleceń zmiany stylu życia, dlatego u osób z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy równocześnie, w chwili rozpoznania wdrożyć terapię farmakologiczną [2].

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Patrycja Nowicka  
Katedra i Zakład Fizjologii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin  
☎ (+48) 518 853 724  
✉ nowickapatrycja1221@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4255]. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Nadciśnienie Tętnicze W Praktyce. 2019;5(1):1-86.
3. World Health Organization. Hypertension. Opublikowano 25.08.2021. Dostępny w internecie: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. [data dostępu: 06.01.2023].
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
5. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA. 1982;248(12):1465-77.

6. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, et al. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(7):2014-22. doi:10.1016/j.numecd.2021.04.006.
7. DeFelice SL. The nutraceutical revolution: Its impact on Food Industry R&D. *Trends in Food Science & Technology.* 1995;6(2):59-61. doi:10.1016/s0924-2244(00)88944-x.
8. Fogacci F, Borghi C, Cicero AFG. Diets, Foods and Food Components' Effect on Dyslipidemia. *Nutrients.* 2021;13(3):741. https://doi.org/10.3390/nu13030741.
9. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-67. doi:10.1093/nutrit/nux047.
10. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension.* 2012;60(3):827-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193995.
11. Darand M, Hajizadeh Oghaz M, Hadi A, et al. The effect of cocoa/dark chocolate consumption on lipid profile, glycemia, and blood pressure in diabetic patients: A meta-analysis of observational studies. *Phytother Res.* 2021;35(10):5487-501. doi:10.1002/ptr.7183.
12. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, et al. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8):CD008893. doi:10.1002/14651858.CD008893.pub2.
13. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors.* 1999;9(2-4):273-84. doi:10.1002/biof.5520090224.
14. Liu Z, Tian Z, Zhao D, et al. Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Lipid Profiles in Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;108(1):232-49. doi:10.1210/clinem/dgac585.
15. Tabrizi R, Akbari M, Sharifi N, et al. The Effects of Coenzyme Q10 Supplementation on Blood Pressures Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(1):41-50. doi:10.1007/s40292-018-0247-2.
16. Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, et al. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(10):2170-6. doi:10.1161/01.ATV.0000181761.16341.2b.
17. Qiang X, Xu L, Zhang M, et al. Demethyleneberberine attenuates non-alcoholic fatty liver disease with activation of AMPK and inhibition of oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;472(4):603-9. doi:10.1016/j.bbrc.2016.03.019.
18. Ju J, Li J, Lin Q, Xu H. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytomedicine.* 2018;50:25-34. doi:10.1016/j.phymed.2018.09.212.
19. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on „Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(1):2-17. doi:10.1016/j.numecd.2016.11.122.x.
20. Mazza A, Schiavon L, Rigatelli G, et al. The Effects of a New Generation of Nutraceutical Compounds on Lipid Profile and Glycaemia in Subjects with Pre-hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26(4):345-50. doi:10.1007/s40292-019-00332-6.
21. Suadoni MT, Atherton I. Berberine for the treatment of hypertension: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2021;42:101287. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101287.
22. Kempainen LM, Kempainen TT, Reippainen JA, et al. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. *Scand J Public Health.* 2018;46(4):448-55. doi:10.1177/1403494817733869.
23. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl.* 2017;24:1-15. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2016.10.003.
24. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Effect of Monacolin K and COQ10 supplementation in hypertensive and hypercholesterolemic subjects with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2018;105:992-6. doi:10.1016/j.biopha.2018.06.076.
25. Way TD, Lin HY, Kuo DH, et al. Pu-erh tea attenuates hyperlipogenesis and induces hepatoma cells growth arrest through activating AMP-activated protein kinase (AMPK) in human HepG2 cells. *J Agric Food Chem.* 2009;57(12):5257-64. doi:10.1021/jf900730e.
26. Liu W, Wan C, Huang Y, Li M. Effects of tea consumption on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytother Res.* 2020;34(11):2857-66. doi:10.1002/ptr.6731.
27. Egan BM, Li J, Qanungo S, Wolfman TE. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination surveys 1988-2010. *Circulation.* 2013;128(1):29-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000500.
28. Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, et al. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med.* 1995;122(2):133-41. doi:10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00010.
29. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika. Wyd. 13. Medycyna Praktyczna; 2022.*
30. Ames RP. Antihypertensive drugs and lipid profiles. *Am J Hypertens.* 1988;1(4 Pt 1):421-7. doi:10.1093/ajh/1.4.421.
31. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med.* 1998;158(7):741-51. doi:10.1001/archinte.158.7.741.
32. Ballantyne D, Ballantyne FC. Thiazides, beta blockers and lipoproteins. *Postgrad Med J.* 1983;59(694):483-8. doi:10.1136/pgmj.59.694.483.
33. Bercea CI, Cottrell GS, Tamagnini F, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and hypertension: a review of vasodilatory mechanisms of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. *Br J Pharmacol.* 2021;178(4):860-77. doi:10.1111/bph.15336.
34. Correa V Jr, Gus M, Fuchs FD. Does the blood pressure-lowering effect of statins contribute to their beneficial cardiovascular effects?. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(6):775-9. doi:10.1586/erc.10.59.



35. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD011748. doi:10.1002/14651858.CD011748.pub3.
36. Choudhary A, Rawat U, Kumar P, et al. Pleotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin. *Egypt Heart J.* 2023;75(1):1. doi:10.1186/s43044-023-00327-8.
37. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A, et al. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2007;49(4):792-8. doi:10.1161/01.HYP.0000259737.43916.42.
38. Lee S, Yang S, Chang MJ. Antihypertensive effects of rosuvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: A systemic review and meta-analysis of randomized studies. *PLoS One.* 2021;16(11):e0260391. doi:10.1371/journal.pone.0260391.
39. Borghi C, Fogacci F, Agnoletti D, et al. Hypertension and Dyslipidemia Combined Therapeutic Approaches. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(3):221-30. doi:10.1007/s40292-022-00507-8.