

Od klasyki do nowoczesności. Teoria kontinuum sercowo-naczyniowego a rozwój farmakoterapii

From classic to modern. The cardiovascular continuum theory and the development of pharmacotherapy

Stanisław Surma^{1, 2} 

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klub Młodych Hipertensjologów, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Związek przyczynowo-skutkowy między czynnikami predysponującymi do wystąpienia chorób układu krążenia i w konsekwencji do schyłkowej niewydolności serca (kontinuum sercowo-naczyniowe) w 1991 roku zaproponowali Dzau i Braunwald, a następnie był rozwijany przez innych badaczy, między innymi Claudio Borghi. Klasyczne kontinuum sercowo-naczyniowe bierze swój początek w czynnikach ryzyka, takich jak: hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. Nowsze kontinuum sercowo-naczyniowe zawiera kardiologiczne powikłania naturalnych procesów starzenia się organizmu, jak sztywnienie aorty. Podstawą skutecznego zapobiegania występowaniu chorób układu krążenia jest nowoczesna farmakoterapia oparta na zasadach medycyny opartej na dowodach naukowych. Współczesne leczenie wszystkich stanów klinicznych prowadzących do etapów schyłkowych dwóch teorii kontinuum sercowo-naczyniowego wymaga intensywnej i wieloskładnikowej terapii. Terapię taką oferują preparaty złożone (SPC), oddziałujące na kilka mechanizmów patofizjologicznych. Stosowanie SPC w terapii nadciśnienia tętniczego (np. preparatów złożonych walsartanu z diuretykiem, walsartanu z antagonistą wapnia czy walsartanu z antagonistą wapnia i diuretykiem równocześnie), korzystanie z nowych leków w terapii niewydolności serca (walsartan/sakubitryl) czy w końcu optymalizacja leczenia hipercholesterolemii (preparaty złożone rosuvastatyna/ezetimib w połączeniu z zastrzykiem inkalisiranu raz na pół roku) umożliwią skuteczną prewencję sercowo-naczyniową i przerwanie złowrogiego kontinuum sercowo-naczyniowego.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 200–218

Słowa kluczowe: kontinuum sercowo-naczyniowe, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, niewydolność serca

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the most common cause of death in Poland. The cause-and-effect relationship between the factors predisposing to cardiovascular diseases and, consequently, to end-stage heart failure

Adres do korespondencji:

Stanisław Surma

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 18, 40–752 Katowice

e-mail: stanislaw.surma@med.sum.edu.pl

(cardiovascular continuum) was proposed in 1991 by Dzau and Braunwald and then was developed by other researchers, such as Claudio Borghi. The classic cardiovascular continuum begins with risk factors such as hypercholesterolaemia, arterial hypertension and diabetes. The newer cardiovascular continuum presents the cardiac complications of the body's natural ageing processes, such as aortic stiffness. The basis for the effective prevention of cardiovascular diseases is modern pharmacotherapy based on the principles of evidence-based medicine. Contemporary treatment of all clinical conditions leading to the declining stages of the two cardiovascular continuum theories requires intensive and multi-component therapy. Such therapy is offered by combined preparations [single-pill combinations (SPC)], affecting several pathophysiological mechanisms. The use of SPCs in the treatment of arterial hypertension (e.g. combined preparations of valsartan with a diuretic, valsartan with a calcium antagonist or valsartan with a calcium antagonist and a diuretic simultaneously), the use of new drugs in the treatment of heart failure (valsartan/sacubitril) or, finally, optimization of the treatment of hypercholesterolaemia (rosuvastatin/ezetimibe combined preparations with a once every six months injection of inclisiran) provide effective cardiovascular prevention and break the sinister cardiovascular continuum.

Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 200–218

Key words: cardiovascular continuum, arterial hypertension, hypercholesterolaemia, heart failure

OD CZYNNIKÓW RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO PRZEZ CHOROBE UKŁADU KRĄŻENIA DO TWARDYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH, CZYLI KONTINUUM SERCOWO-NACZYNIOWE

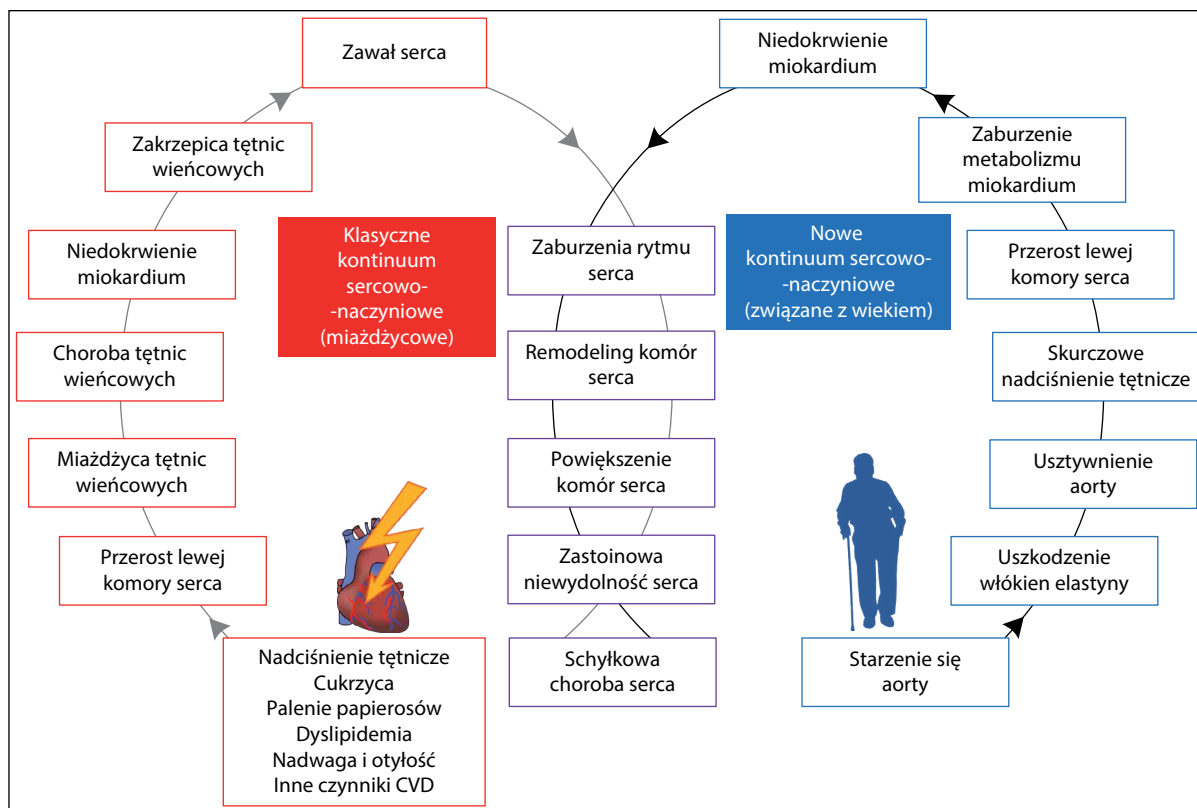
Kontinuum sercowo-naczyniowe po raz pierwszy zaproponowali Dzau i Braunwald w 1991 roku jako nowy paradygmat chorób sercowo-naczyniowych [1]. Inni badacze, choćby wybitny włoski hipertensjolog prof. Claudio Borghi, od kilku lat formułują koncepcję dwóch zachodzących na siebie kół kontinuum: jednego klasycznego, związanego z rozwojem powikłań miażdżycy, i drugiego, nieco nowszego, uwzględniającego zjawisko starzenia się naczyń, co może — jak się sądzi — być jednym z elementów powstawania nadciśnienia tętniczego [2]. Na rycinie 1 przedstawiono klasyczne i nowe kontinuum sercowo-naczyniowe.

W klasycznym i nowym kontinuum sercowo-naczyniowym punktem wyjścia są odpowiednio czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów, dyslipidemia, nadwaga/otyłość oraz procesy związane ze starzeniem się organizmu (utrata elastyczności naczyń, w tym aorty) [1, 2]. Tak naprawdę nowe kontinuum sercowo-naczyniowe jest przede wszystkim pochodną postępu farmakoterapii chorób układu krążenia, który z jednej strony wydłużył życie chorych, a jednocześnie sprawił, że pojawiły się skutki naturalnych procesów starzenia się organizmu.

Z epidemiologicznego punktu widzenia, najważniejszymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce są hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze (tab. 1) [3–7].

Duże rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego niesie za sobą wiele poważnych konsekwencji zdrowotnych. W metaanalizie 17 badań obserwacyjnych przeprowadzonej przez Luo i wsp. [8] oceniano wpływ nadciśnienia tętniczego na długoterminowe konsekwencje sercowo-naczyniowe wśród młodych dorosłych. Wykazano, że w porównaniu z osobami z optymalnym ciśnieniem tętniczym (< 120/80 mm Hg) osoby z prawidłowym, wysokim prawidłowym, nadciśnieniem tętniczym I stopnia i nadciśnieniem tętniczym II stopnia charakteryzowały się istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (odpowiednio wzrost ryzyka o: 19%, 35%, 92% oraz 215%) (ryc. 2) [8].

Zatem brak kontroli ciśnienia tętniczego istotnie pogarsza rokowanie [8]. Podobna sytuacja dotyczy zaburzeń lipidowych, które także istotnie zwiększają ryzyko sercowo-naczyniowe [9, 10]. W badaniu Navar-Boggan i wsp. stwierdzono, że występowanie umiarkowanej dyslipidemii u młodych dorosłych, którzy nie byli leczeni statynami, zwiększało o 67% (współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 1,67; 95% przedział ufności [CI, confidence interval]: 1,06–2,64) ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej (w 15-letniej obserwacji) [11].



Rycina 1. Klasyczne i nowe kontinuum sercowo-naczyniowe (opracowano na podstawie [1, 2]; CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia

Tabela 1. Częstość występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce (źródła [3–7])

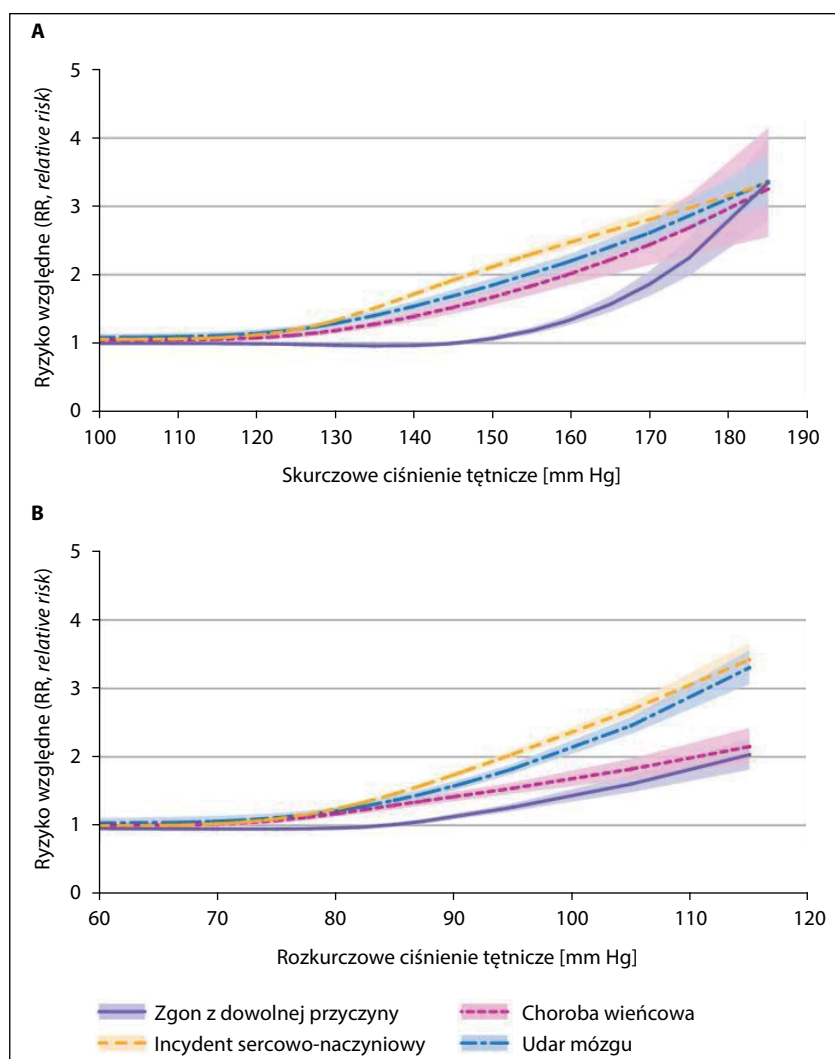
Czynnik ryzyka CVD	Rozpowszechnienie w Polsce	Piśmiennictwo
Hipercholesterolemia	67,2%	[3]
Nadciśnienie tętnicze	42,7%	[4]
Otyłość	Kobiety — 25,0%, mężczyźni — 24,4%	[5]
Nadwaga	Kobiety — 30,5%, mężczyźni — 43,2%	[5]
Palenie papierosów	21%	[6]
Cukrzyca	7%	[7]

CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia

Wspólnym ogniwem zarówno klasycznego, jak i nowego kontinuum sercowo-naczyniowego jest niewydolność serca (HF, *heart failure*). Choroba ta jest istotnym problemem klinicznym [12]. Szacuje się, że w 2017 roku na świecie na HF chorowało 64,3 milionów ludzi (95-proc. przedział niepewności [UI, *uncertainty interval*]: 57,2–71,6). Szacowana częstość występowania HF w 2017 roku na świecie wynosiła 831 (95% UI: 738,6–926,2)/100 000 osób [13]. Występowanie HF w istotny sposób zwiększa ryzy-

ko przedwczesnego zgonu. W badaniu Jones i wsp. [14] wykazano, że wskaźnik przeżycia chorych z HF ulegał zmniejszeniu wraz z upływem czasu z 86,5% po roku od rozpoznania HF do 34,9% po 10 latach. W Polsce w 2018 roku z powodu HF zmarło 142 tysiące osób, przy czym HF była bezpośrednią przyczyną zgonów w 41 tysiącach przypadków. Zgony z powodu HF stanowiły 9,8% wszystkich zgonów w Polsce, co umiejscowiło HF na pierwszym miejscu wśród przyczyn zgonów w Polsce w 2018 roku [15]. Ogólnie rzecz biorąc, śmiertelność chorych na HF jest wysoka i przyjmuje się, że 5-letnie przeżycie tych chorych wynosi 45% (95% CI: 43–49%) [16].

Biorąc pod uwagę panującą obecnie pandemię choroby koronawirusowej (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), szczególnie istotne są prawidłowe kontrolowanie i leczenie chorób układu krążenia. W metaanalizie autorstwa Smereka i wsp. [17] wykazano, że występowanie nadciśnienia tętniczego zwiększało o 58% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 1,58; 95% CI: 1,31–1,90) ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Z kolei w metaanalizie przeprowadzonej przez Liu i wsp. [18] wykazano, że dyslipidemia także może zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,27;

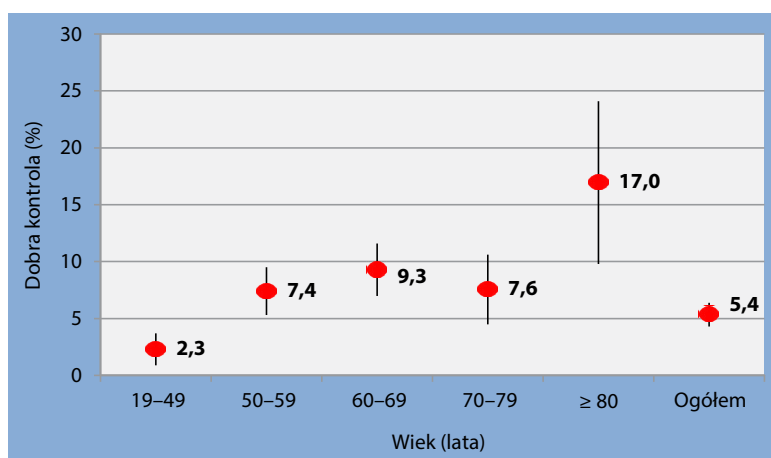


Rycina 2A, B. Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych (opracowano na podstawie [8])

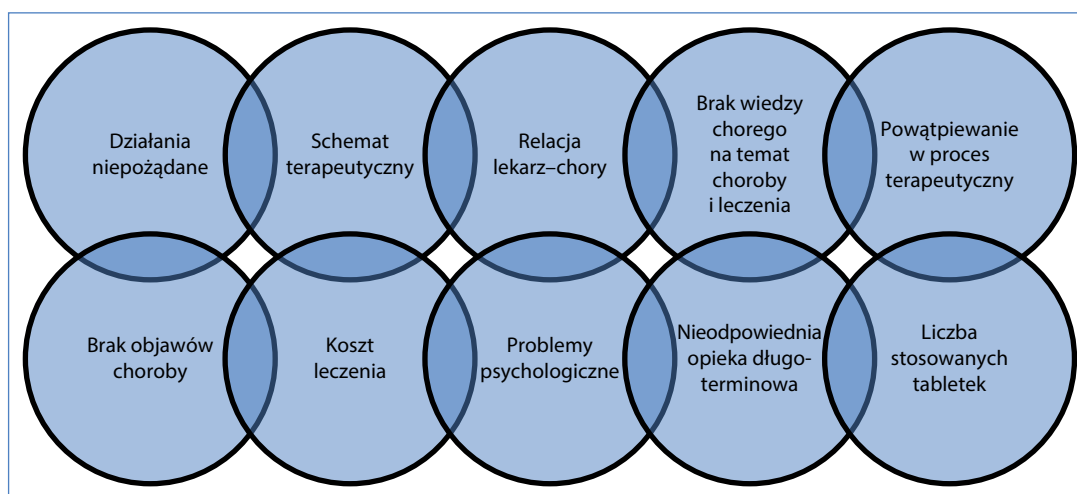
95% CI: 1,11–1,44). Co więcej, w metaanalizie autorstwa Yonas i wsp. [19] stwierdzono, że występowanie HF istotnie zwiększało ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR = 2,37; 95% CI: 1,48–3,79), ciężkiego przebiegu COVID-19 (OR = 2,86; 95% CI: 2,07–3,95) i ryzyka zgonu z powodu COVID-19 (OR = 3,46; 95% CI: 2,52–4,75).

Patofizjologiczny mechanizm napędzający całe kontinuum sercowo-naczyniowe, jak wspomniano, rozpoczyna się od czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, cukrzyca czy palenie papierosów. Wszystkie te czynniki prowadzą do zaburzenia równowagi antyoksydacyjnej i nasilenia stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny bezpośrednio upośledza czynność śródbłonna naczyń oraz pobudza proliferację komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego skutkuje zmniejszeniem wytwarzania tlenu azotu (NO), zwięks-

szaniem tkankowej produkcji angiotensyny II (Ang II) oraz metaloproteinaz i czynników wzrostu. Powstaje efekt błędnego koła, ponieważ opisana dysfunkcja śródbłonna naczyń nasila stres oksydacyjny. Wszystko to prowadzi do zmniejszenia właściwości wazorelaksacyjnych naczyń (wzrost stężeń endoteliny i katecholamin), zwiększenia agregacji płytek krwi (wzrost stężeń tkankowego aktywatora plazminogenu [tPA, *tissue plasminogen activator*] oraz czynnika tkankowego), nasilenia stanu zapalnego (wzrost stężeń molekuł adhezyjnych: ICAM [*intercellular adhesion molecule*] i VCAM [*vascular cell adhesion molecule*] oraz licznych cytokin prozapalnych), uszkodzenia ściany naczynia (nasilenie procesów proteolitycznych) oraz wydzielania czynników wzrostu i cytokin. Opisane mechanizmy prowadzą z kolei do: skurczu naczyń krwionośnych, zakrzepicy, stanu zapalnego, destabilizacji blaszki miażdżycowej oraz patologicznej przebudowy naczyń krwionośnych.



Rycina 3. Osiąganie docelowych wartości ciśnienia tętniczego i cholesterolu w Polsce na podstawie wyników badania WOBASZ II (opracowano na podstawie [21])



Rycina 4. Czynniki wpływające niekorzystnie na stosowanie się do zaleceń lekarskich (*adherence*)

Wypadkową tych patologii jest wystąpienie chorób układu krążenia (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca czy choroba tętnic obwodowych) [20].

Podsumowując, kontinuum sercowo-naczyniowe obrazuje sekwencję zdarzeń od momentu ekspozycji na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, przez chorobę układu krążenia (niewydolność serca [HF, *heart failure*]) do schyłkowej choroby serca. Interwencja w dowolnym miejscu kontinuum sercowo-naczyniowego może zakłócić proces patofizjologiczny i zapewnić ochronę kardioprotekcyjną, zmniejszając tym samym ryzyko przedwczesnego zgonu. Oczywiście najbardziej skuteczną interwencją będzie leczenie na jak najwcześniejszym etapie, czyli zaburzeń lipidowych czy nadciśnienia tętniczego.

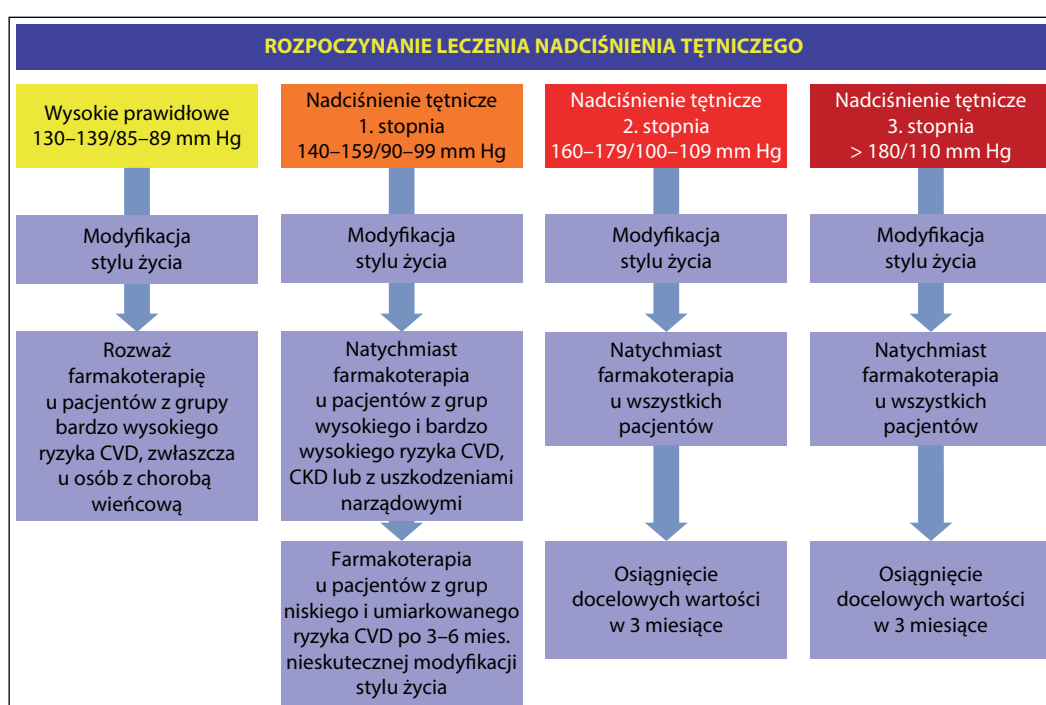
Dwa najważniejsze czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia)

bardzo często ze sobą współwystępują. W badaniu WOBASZ II obejmującym 6170 osób wykazano, że nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia współwystępowały aż u 32,2% (95% CI: 30,8–33,7%) z nich. W podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym u 69,7% (95% CI: 65,9–73,4%) z nich występowała także hipercholesterolemia. Istotnym problemem w Polsce jest osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią. Niestety, jak wykazano w badaniu WOBASZ II, kontrola zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i hipercholesterolemii była bardzo niska bez względu na wiek (ryc. 3) [21].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, należy postawić sobie pytanie: dlaczego tak jest i jak można to poprawić? Na rycinie 4 przedstawiono czynniki niekorzystnie wpływające na stosowanie się do zaleceń lekarskich, natomiast

Tabela 2. Strategie zwiększające stopień stosowania się do zaleceń lekarskich według Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2020 (źródło [22])**Jak poprawić stopień stosowania się do zaleceń lekarskich**

Zmniejszenie polifarmacji — stosowanie preparatów złożonych (kilka leków w jednej pigułce — SPC)
 Podawanie leku/leków jeden raz dziennie zamiast kilka razy dziennie
 Łączenie przestrzegania zaleceń lekarskich z codziennymi nawykami
 Dostarczanie chorym informacji zwrotnej na temat przestrzegania zaleceń lekarskich
 Domowe pomiary ciśnienia tętniczego
 Opakowania leków przypominające o ich przyjęciu
 Poradnictwo oparte na wzmocnieniu w zakresie samodzielnego zarządzania
 Aplikacje pomagające w stosowaniu się do zaleceń — telefony komórkowe, SMS
 Wielodyscyplinarne podejście zespołu opieki zdrowotnej w celu poprawy monitorowania przestrzegania zaleceń lekarskich

SPC (*single-pill combination*) — lek złożony**Rycina 5.** Algorytm inicjacji terapii nadciśnienia tętniczego według wytycznych *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2018* (źródło [24]); CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek

w tabeli 2 przedstawiono proponowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) strategie zwiększające stopień stosowania się do tych zaleceń [22].

FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO — NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE KROK PO KROKU

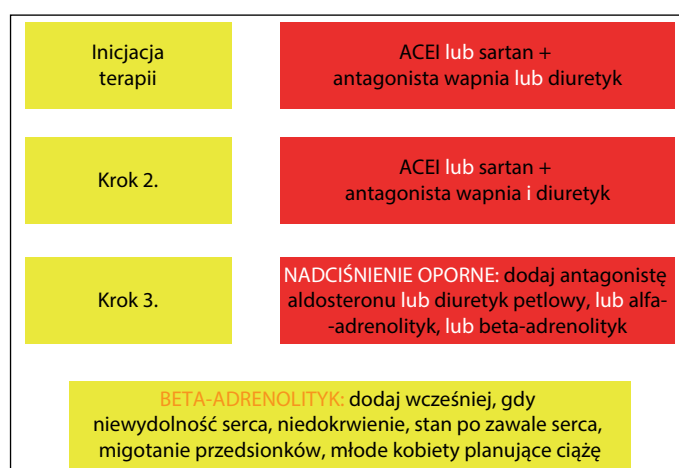
Terapia nadciśnienia tętniczego powinna być prowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2018 (ESH/

/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*), Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2019 (PTNT) i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2020 (ISH, *International Society of Hypertension*) [22–24]. Wytyczne te wskazują, że terapia nadciśnienia tętniczego powinna być planowana w zależności od stopnia zaawansowania choroby (ryc. 5). Zwracają także uwagę na docelowe ciśnienie tętnicze w poszczególnych grupach chorych z nadciśnieniem tętniczym (tab. 3). Najnowsze zalecenia wskazują, że u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym terapię

Tabela 3. Docelowe ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym w zależności od wieku i chorób współistniejących (źródło [24])

Wiek	Cele SBP w pomiarze gabinetowym [mm Hg]					Cel DBP w pomiarze gabinetowym
	NT	+ cukrzyca	+ CVD	+ udar/TIA	+ CKD	
18–65 lat	≤ 130, gdy tolerowane ≥ 120 mm Hg				130–139 mm Hg	< 80 mm Hg, ale nie niż 70 mm Hg 70–79 mm Hg
> 65 lat	Obniżaj < 140 mm Hg, aż do 130 mm Hg, gdy tolerowane					
	130–139 mm Hg					
Cel DBP w pomiarze gabinetowym	< 80 mm Hg, ale nie niż 70 mm Hg					70–79 mm Hg

SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; NT — nadciśnienie tętnicze; CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu krążenia; TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający atak niedokrwienny; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek



Rycina 6. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego u większości chorych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku (opracowano na podstawie [23]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

należy rozpoczynać od leczenia skojarzonego (ryc. 6) [23, 24]. Możliwe połączenia leków przeciwnadciśnieniowych, rekomendowane przez PTNT, przedstawiono na rycinie 7.

Terapia SPC u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym zwiększa prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego (*adherence i persistence*) [25]. Wykazano, że terapia nadciśnienia tętniczego za pomocą SPC w porównaniu z monoterapią wiąże się z istotnym zmniejszeniem o 21% ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, o 39% ryzyka choroby wieńcowej i o 37% ryzyka migotania przedsionków [26]. Bardzo istotne też jest, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (*nonadherence*) jest ważną przyczyną rzekomej oporności nadciśnienia tętniczego na leczenie [27].

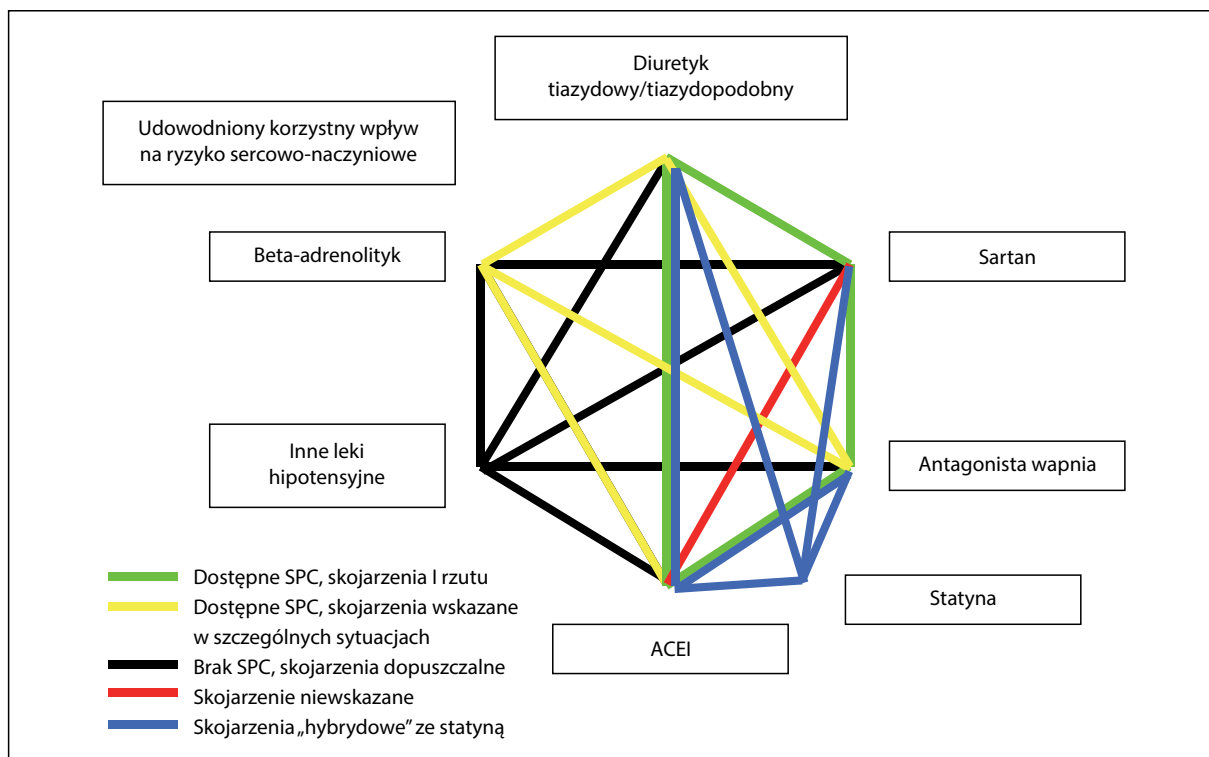
Podsumowując, najnowsze wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego kładą nacisk na stosowanie terapii skojarzonej już na samym początku jego terapii u większości chorych, wskazując na istotną rolę takiej strategii

w lepszym kontrolowaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

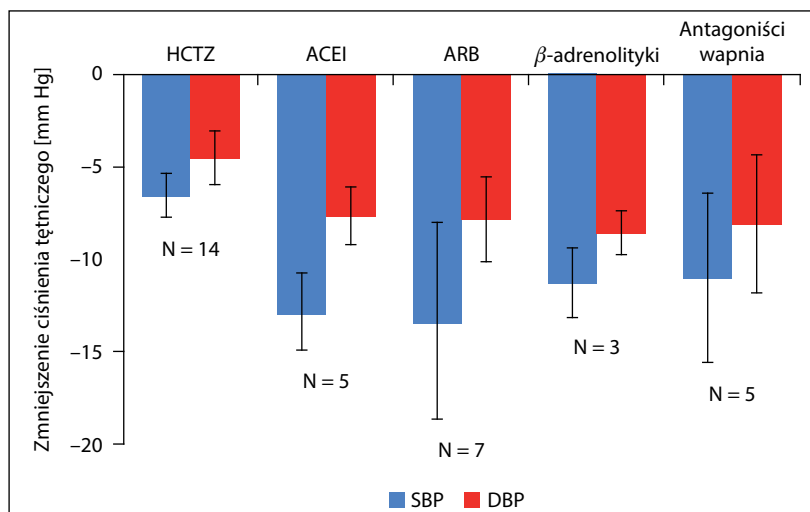
FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO Z WYKORZYSTANIEM WALSARTANU

W aktualnych wytycznych PTNT z 2019 roku utrzymano pięć podstawowych grup leków przeciwnadciśnieniowych, w odniesieniu do których udowodniono zmniejszenie śmiertelności i ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w różnych subpopulacjach chorych z nadciśnieniem tętniczym: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blockers*) zwanych potocznie sartanami, antagonistów wapnia, leki moczopędne i leki beta-adrenolityczne [23].

Na tle pozostałych czterech grup leków przeciwnadciśnieniowych sartany wyróżniają się najlepszym



Rycina 7. Połączenia leków przeciwnadciśnieniowych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności leku złożonego (SPC, *single-pill combination*) (przedrukowano na zgodę z [23]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

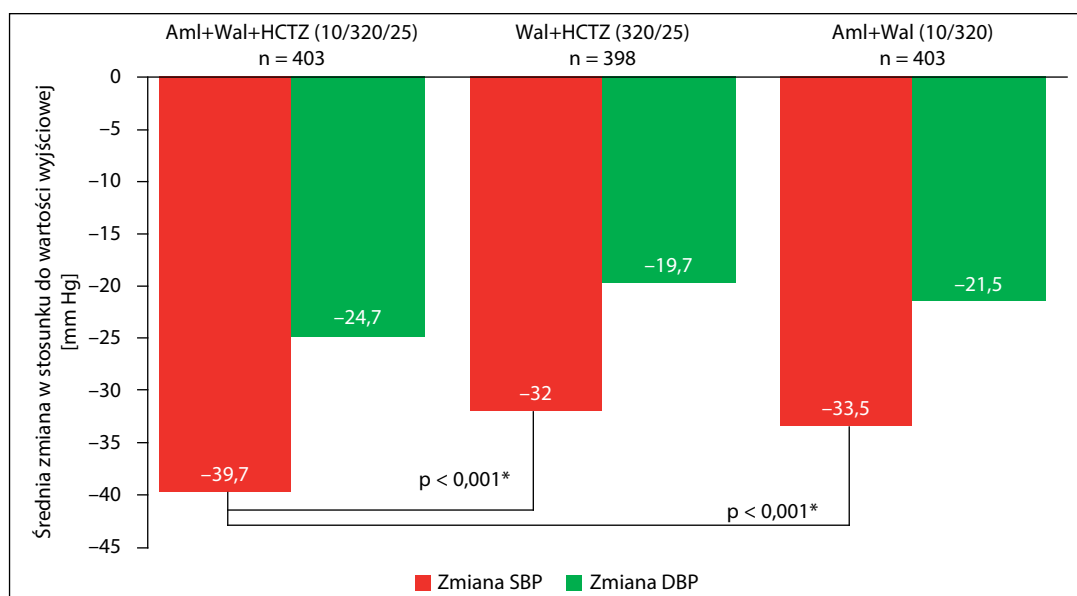


Rycina 8. Porównanie całodobowego działania różnych klas leków przeciwnadciśnieniowych (opracowano na podstawie [28]); HCTZ — hydrochlorotiazid; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — antagoniści receptora AT_1 dla angiotensyny II; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

profilem tolerancji (zblizonym do placebo), przy zachowanej wysokiej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego (ryc. 8) [28].

Mniejsza częstość działań niepożądanych w przypadku sartanów wiąże się z rzadszym ich odstawianiem

przez chorych — odsetek osób kontynuujących terapię sartanami jest najwyższy w porównaniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi [29]. Podobnie jak inhibitory ACE, sartany wykazują właściwości kardio- i nefroprotektcyjne oraz korzystny profil metaboliczny [30]. **Sarta-**



Rycina 9. Porównanie skuteczności terapii potrójnej z terapiami podwójnymi u chorych z wyjściowym średnim ciśnieniem tętniczym: skurczowym ≥ 145 – < 200 mm Hg i rozkurczowym ≥ 100 – < 120 mm Hg (opracowano na podstawie [34]); *takie same wartości dotyczą DBP; Aml — amlodipina; Wal — walsartan; HCTZ — hydrochlorotiazid; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

ny ze względu na opisane właściwości mogą być według wytycznych PTNT z 2019 roku lekami pierwszego wyboru w 10 sytuacjach klinicznych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu, czyli: przebyty udar mózgu, zespół metaboliczny, cukrzyca, hiperurykemia/dna moczaniowa, albuminuria/białkomocz, przewlekła choroba nerek (w tym nefropatia cukrzycowa i niecukrzycowa), niewydolność nerek, zaburzenia potencji, astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przerost lewej komory serca [23].

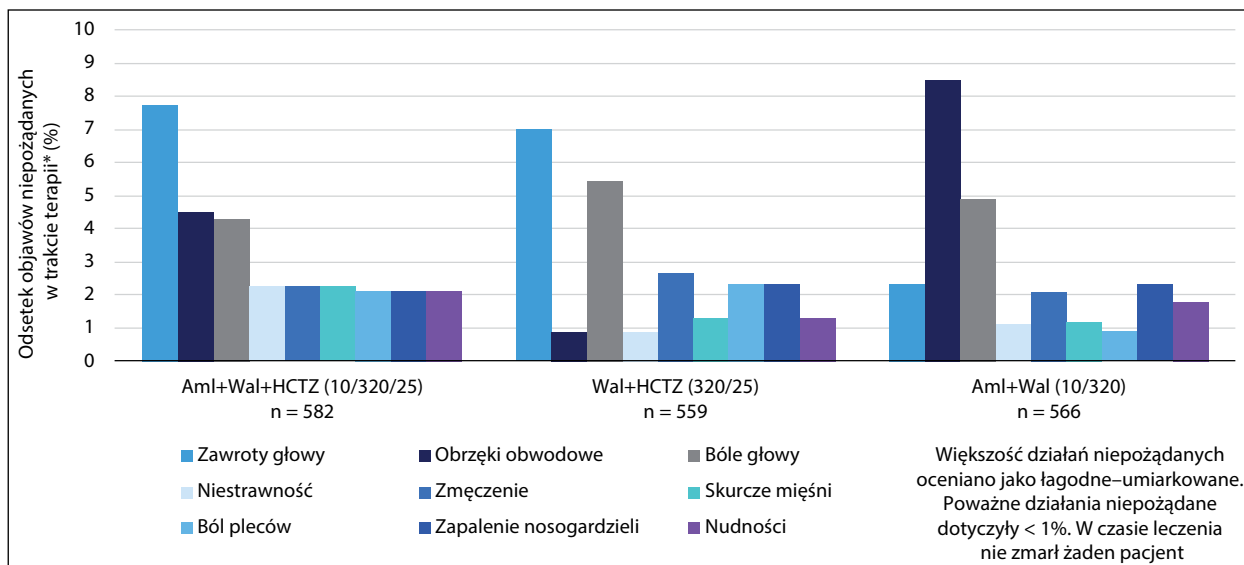
Warto podkreślić, że zgodnie z pozycjonowaniem różnych sartanów w wytycznych PTNT z 2019 roku walsartan jest jedynym sartanem preferowanym zarówno u chorych z chorobą niedokrwienną serca (obok telmisartanu), jak i u chorych na HF z obniżoną frakcją wyrzucania (obok kandesartanu [23]; w wytycznych europejskich niewydolności serca z 2021 roku — obok kandesartanu i losartanu) [31].

W Polsce są dostępne i refundowane SPC na bazie walsartanu (walsartan + amlodipina; walsartan + HCTZ; walsartan + HCTZ + amlodipina) pozwalające na terapię nadciśnienia tętniczego krok po kroku opartą na tej sprawdzonej molekuale.

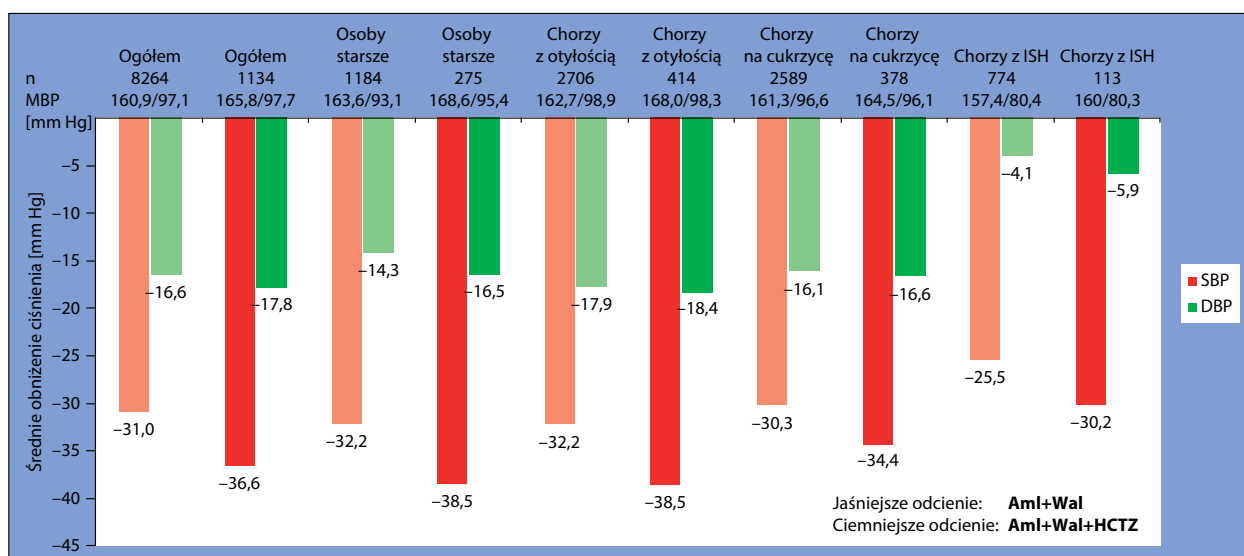
W randomizowanym kontrolowanym badaniu autorstwa Zhu i wsp. porównywano skuteczność przeciwnadciśnieniową walsartanu (160 mg/d.) i SPC dwulekowego: walsartan + amlodipina (160 mg + 5 mg/d.) podawaną

przez 8 tygodni. Wykazano, że zastosowanie SPC charakteryzowało się większym efektem przeciwnadciśnieniowym niż monoterapia (średnie skurczowe ciśnienie tętnicze: $-14,9$ mm Hg *vs.* $-7,0$ mm Hg oraz średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze: $-10,3$ mm Hg *vs.* $-6,6$ mm Hg). Istotnie większy odsetek chorych osiągnął cel terapii ($< 140/90$ mm Hg) podczas stosowania SPC (61,3% *vs.* 39,3%; $p < 0,0001$). Zarówno SPC, jak i monoterapia były dobrze tolerowane przez chorych [32]. W badaniu klinicznym autorstwa Schmidt i wsp. porównywano z kolei efektywność przeciwnadciśnieniową walsartanu + HCTZ (80 mg/12,5 mg/d.) z monoterapią samym HCTZ (12,5 mg lub 25 mg/d.) przez 8 tygodni. Największy efekt przeciwnadciśnieniowy obserwowano u chorych stosujących SPC w porównaniu z HCTZ 12,5 mg i 25 mg/dobę (odpowiednio: rozkurczowe ciśnienie tętnicze: $-11,3$ mmHg *vs.* $-5,7$ mmHg *vs.* $-2,9$ mmHg oraz skurczowe ciśnienie tętnicze: $-14,9$ mmHg *vs.* $6,8$ mmHg *vs.* $5,3$ mmHg). Tolerancja zastosowanego leczenia była porównywalna pomiędzy trzema badanymi grupami [33]. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Calhoun i wsp. [34] porównano efekt przeciwnadciśnieniowy i profil bezpieczeństwa SPC dwu- i trójlekowych na bazie walsartanu. Wyniki tego badania przedstawiono na rycinach 9 i 10.

Chorzy stosujący SPC trójlekowe osiągnęli znacznie lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego po 8 tygodniach tera-



Rycina 10. Porównanie bezpieczeństwa terapii potrójnej z terapiami podwójnymi u chorych z wyjściowym średnim ciśnieniem tętniczym: skurczowym ≥ 145 – < 200 mm Hg i rozkurczowym ≥ 100 – < 120 mm Hg. Wyniki randomizowanego badania klinicznego autorstwa Calhoun i wsp. (opracowano na podstawie [34]); *rycina zawiera tylko te działania niepożądane, które dotyczą $> 2\%$ w terapii amlodipiną (Aml) z walsartanem (Wal) z hydrochlorotiazidem (HCTZ)



Rycina 11. Porównanie działania przeciwnadciśnieniowego leku złożonego (SPC, *single-pill combination*) z amlodipiny (Aml) z walsartanem (Wal) w porównaniu z Aml z Wal z hydrochlorotiazidem (HCTZ) (opracowano na podstawie [35]); MBP (*mean blood pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze (wyjściowo); ISH (*isolated systolic hypertension*) — izolowane nadciśnienie skurczowe; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

pii (amlodipina + walsartan + HCTZ: 70,8% vs. walsartan + HCTZ: 48,3% vs. walsartan + amlodipina: 54,1%) [34].

Autorzy badania podsumowują, że zastosowanie trójlekowego SPC charakteryzowało się największą skutecznością przeciwnadciśnieniową i dobrą tolerancją. Podobne wyniki uzyskał Assaad-Khalil i wsp. [35] w badaniu obejmującym 9794 chorych (różnego pochodzenia

etnicznego) z nadciśnieniem tętniczym i różnymi chorobami współistniejącymi. W badaniu tym porównywano skuteczność terapeutyczną SPC dwu- i trójlekowego (amlodipina + walsartan vs. amlodipina + walsartan + HCTZ) w różnych dawkach, natomiast czas obserwacji wyniósł 26 ± 8 tygodni [35]. Wyniki tego badania przedstawiono zbiorczo na rycinie 11.

W całym badaniu zdarzenia niepożądane zgłoszono u 11,2% chorych w grupie amlodipina + walsartan oraz u 6,1% chorych w grupie amlodipina + walsartan + HCTZ. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi po amlodipina + walsartan i amlodipina + walsartan + HCTZ były: obrzęk (2,0% vs. 3,3%), obrzęk obwodowy (1,2% vs. 0,8%), ból głowy (1,0% vs. 0,2%) oraz kaszel (0,6% vs. 0,3%) [35].

Wyniki tego wieloetnicznego badania wskazują, że trójlewkowe SPC (amlodipina + walsartan + HCTZ) charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością przeciwnadciśnieniową w różnych grupach chorych i jest dobrze tolerowany [35].

Wyniki tych badań wskazują na ważną z punktu widzenia klinicznego cechę SPC. Leczenie złożone (amlodipina + walsartan) istotnie zmniejsza obrzęki obwodowe w porównaniu z monoterapią (amlodipina). W badaniu Fogari i wsp. stwierdzono, że w porównaniu z amlodipiną (10 mg/dobę) zastosowanie SPC (amlodipina + walsartan: 10 mg/160 mg/dobę) zmniejszało o 70% objętość podudzia ($p < 0,01$) u chorych z nadciśnieniem tętniczym [36]. W przypadku monoterapii amlodipiną dochodzi do selektywnego rozszerzenia naczyń tętniczych, co powoduje przechodzenie płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej i powstawanie obrzęków wskutek zwiększonego ciśnienia kapilarnego. Z kolei podczas terapii złożonej — amlodipina i walsartan — dochodzi do rozszerzenia zarówno naczyń tętniczych, jak i żylnych, co powoduje obniżenie ciśnienia kapilarnego i zmniejszenie ryzyka wystąpienia obrzęków [30].

Walsartan ze względu na swój długi czas działania charakteryzuje się także bardzo dobrą skutecznością u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniem dobowego profilu ciśnienia tętniczego typu *non-dipper* (zmniejszenie ciśnienia tętniczego w nocy o $< 10\%$ w porównaniu z wartościami podczas dnia). W badaniach Hermida i wsp. walsartan podawany rano i wieczorem spowodował ten sam całodobowy efekt przeciwnadciśnieniowy, ale dawkowanie wieczorne wiązało się ze zwiększeniem o 6% stosunku ciśnienia tętniczego dzień/noc. W konsekwencji liczba chorych *non-dipper* zmniejszyła się o 73%. W innym badaniu dotyczącym wyłącznie chorych z potwierdzonym w 48-godzinym automatycznym pomiarem ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) profilem ciśnienia tętniczego typu *non-dipper* podanie wieczorne walsartanu powodowało większy nocny spadek ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego, natomiast

kontrola w ciągu dnia była taka sama. Stosunek ciśnienia tętniczego dzień/noc poprawił się u 96% chorych na skutek dawkowania wieczornego. Podczas dawkowania porannego u 46% chorych profil dobowy ciśnienia tętniczego uległ dalszemu pogorszeniu [37].

Warto podkreślić, że walsartan zmniejsza zaburzenia erekcji u mężczyzn. W badaniu przeprowadzonym przez Düsing mężczyznom z nadciśnieniem tętniczym (wyjściowo 75,4% miało zaburzenia erekcji) podawano przez 6 miesięcy walsartan w dawce 80–160 mg/dobę, natomiast funkcje seksualne oceniano za pomocą *International Index of Erectile Function* (IIEF). Wykazano, że po 6 miesiącach terapii częstość zaburzeń erekcji uległa zmniejszeniu o 22,4% ($p < 0,0001$) [38]. Co interesujące, w metaanalizie 4 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Ismail i wsp. wykazano, że jedynie walsartan charakteryzował się działaniem poprawiającym erekcję u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym (w porównaniu z losartanem i telmisartanem) [39].

Należy nadmienić, że walsartan jest molekułą przebadaną nie tylko w terapii nadciśnienia tętniczego, ale w całym kontinuum sercowo-naczyniowym. W tabeli 4 podsumowano wyniki najważniejszych badań walsartanu i jego SPC między innymi w odniesieniu do kontinuum sercowo-naczyniowego [40–49].

Podsumowując, walsartan jest wyjątkowym przedstawicielem sartanów. Lek ten jest dostępny i refundowany w skojarzeniach dwu- i trójlewkowych, co pozwala na terapię nadciśnienia tętniczego krok po kroku z jego wykorzystaniem. Lek ten cechuje się wysoką efektywnością przeciwnadciśnieniową i bezpieczeństwem stosowania. Walsartan jest przebadany w całym kontinuum sercowo-naczyniowym i poprawia rokowanie chorych.

FARMAKOTERAPIA HIPERCHOLESTEROLEMI — NAJWAŻNIEJSZE INFORMACJE KROK PO KROKU

Najważniejszym krokiem w terapii zaburzeń lipidowych jest ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego chorego. Przyporządkowanie chorego do jednej z pięciu kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego wskaże dalszy sposób postępowania. Następnie na podstawie kategoriów ryzyka sercowo-naczyniowego ustala się docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i optymalną metodę leczenia. W tabeli 5 przedstawiono kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego oraz odpowiadające im cele terapii [50].

Znając cel terapii hipolipemizującej należy zaordynować odpowiednie leczenie (ryc. 12) [51].

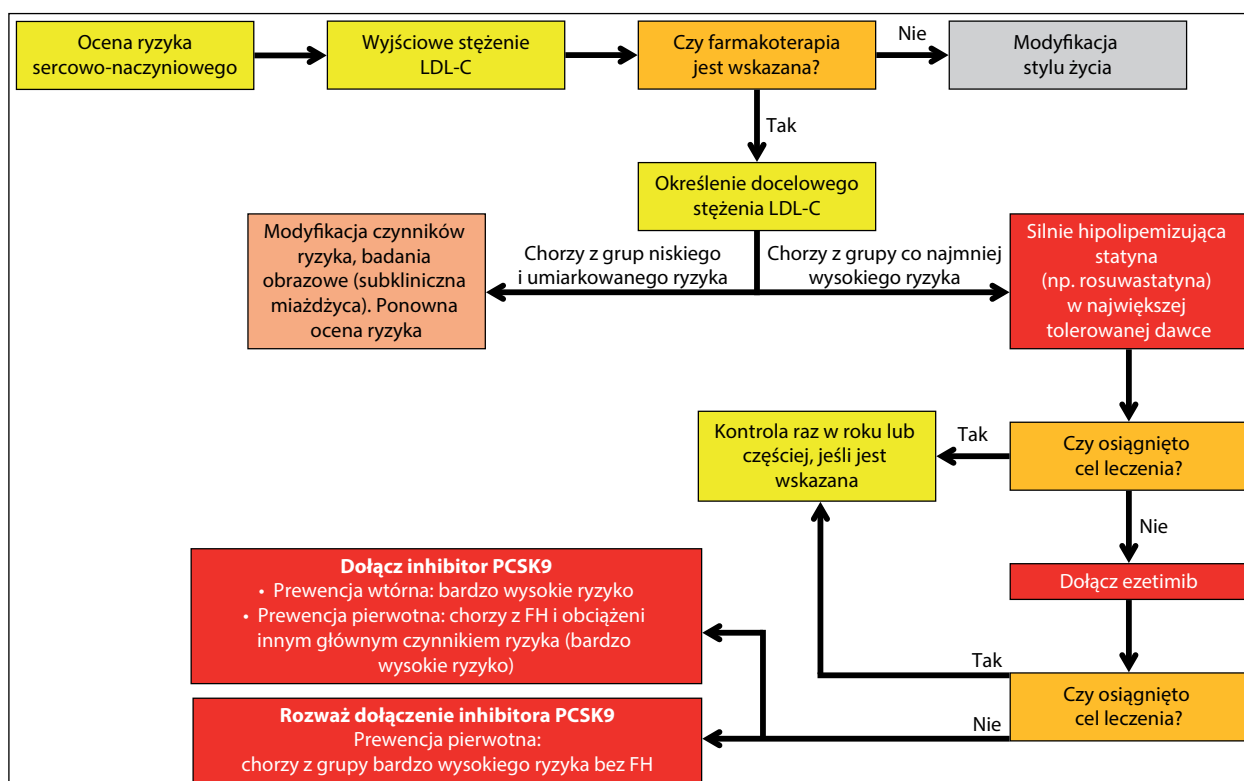
Tabela 4. Podsumowanie najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem walsartanu i jego skojarzeń z amlodipiną lub hydrochlorotiazidem (HCTZ) (źródła [40–49])

Autor; rok	Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Wyniki
Walsartan w monoterapii					
Cohn i wsp.; 2001 [40]	Val-HeFt	RCT	Chorzy z niewydolnością serca	Walsartan vs. placebo	Poprawa rokowania chorych: <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie ryzyka złożonego punktu końcowego (śmiertelność ogólna, nagłe zatrzymanie krążenia poddane sztucznej resuscytacji, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, konieczność stosowania dożylnych leków inotropowych lub wazodylatacyjnych) • obniżenie ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca • zmniejszenie częstości występowania migotania przedsionków • zwiększenie frakcji wyrzucania • zmniejszenie stężenia peptydów natriuretycznych • poprawa jakości życia
Viberti i wsp.; 2002 [41]	MARVAL	CT	Chorzy z cukrzycą i mikroalbuminurią	Walsartan vs. amlodipina	W grupie leczonej walsartanem więcej chorych uzyskało normoalbuminurię (29.9% vs. 14,5%; p = 0,001)
Pfeffer i wsp.; 2003 [42]	VALIANT	CT	Chorzy ze świeżym zawałem serca	Walsartan vs. kapropril vs. walsartan + kaptopril	Walsartan tak samo skuteczny jak kaptopril. Walsartan lepiej tolerowany
Kjeldsen i wsp.; 2006 [43]	VALUE	RCT	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Walsartan vs. amlodipina	Obniżenie ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 (OR = 0,82; 95% CI: 0,72–0,93)
McMurray i wsp.; 2010 [44]	NAVIGATOR	RCT	Chorzy z upośledzoną tolerancją glukozy i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	Walsartan vs. placebo	Zmniejszenie o 14% ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (HR = 0,86; 95% CI: 0,80–0,92)
SPC: walsartan + HCTZ					
Lacourciere i wsp.; 2004 [45]	VALOR	RCT	Chorzy z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym	Walsartan + HCTZ vs. walsartan	Znaczniejsze obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w SPC (odpowiednio –28,3 mm Hg vs. –20,7 mm Hg oraz –10,1 mm Hg vs. –6,6 mm Hg; p < 0,05)
Calhoun i wsp.; 2008 [46]	–	RCT	Chorzy z ciężkim nieleczonym nadciśnieniem tętniczym	Walsartan + HCTZ vs. walsartan	Po 6 tygodniach interwencji w grupie leczonej SPC więcej chorych osiągnęło docelowe ciśnienie tętnicze (48,2% vs. 27,2%; p < 0,0001)
White i wsp.; 2008 [47]	Val-DICTA-TE	RCT	Chorzy z nie-wystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym	Walsartan + HCTZ vs. podwojona dawka HCTZ	W grupie leczonej SPC większy odsetek chorych uzyskał kontrolę ciśnienia tętniczego (37% vs. 16%)
SPC: walsartan + amlodipina					
Trenkwalder i wsp.; 2007 [48]	EXPRESS-C	CT	Chorzy z nie-wystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym	Walsartan + amlodipina	Docelowe ciśnienie tętnicze osiągnęło 64% chorych
Allemann i wsp.; 2008 [49]	EX-FAST	RCT	Chorzy z nie-wystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym	Walsartan + amlodipina	Docelowe ciśnienie tętnicze osiągnęło 75% chorych

SPC (*single-pill combination*) — lek złożony; HCTZ — hydrchlorotiazid; RCT (*randomized controlled trial*) — randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; CT (*clinical trial*) — badanie kliniczne; OR (*odds ratio*) — iloraz szans; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

Tabela 5. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) cholesterolu innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości (non-HDL-C, *non-highdensity lipoprotein cholesterol*) oraz triglicerydów (TG, *triglycerides*) zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego (przedrukowano za zgodą z [50])

Kategoria ryzyka	Cel pierwszorzędowy — LDL-C	Cel drugorzędowy — non-HDL-C	Cel dodatkowy — TG
EKSTREMALNIE WYSOKIE	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	< 65 mg/dl	< 150 mg/dl
BARDZO WYSOKIE	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 85 mg/dl	< 150 mg/dl
WYSOKIE	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 150 mg/dl
UMIARKOWANE	< 100 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 130 mg/dl	< 150 mg/dl
NISKIE	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 145 mg/dl	< 150 mg/dl



Rycina 12. Terapia hipolipemizująca — algorytm postępowania według *European Society of Hypertension/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) 2019 (źródło [51]). **Uwaga! Nie należy rozpoczynać terapii statyną u chorych z ciężką hipertriglicydemią (> 880 mg/dl; > 10 mmol/l), wówczas lekiem pierwszego wyboru jest fibrat; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexiny typu 9; FH (*familial hypercholesterolemia*) — hipercholesterolemia rodzinna**

Nadrzędnymi lekami stosowanymi w zaburzeniach lipidowych są statyny (inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). W wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) z 2019 roku wskazuje się, aby w zaburzenia lipidowych stosować silne i długodziałające statyny: atorwastatynę i rosuvastatynę [51]. Pełne dawki atorwastatyny (80 mg) oraz rosuvastatyny (40 mg) pozwalają na zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL

odpowiednio o 52% i 55% [52]. W sytuacji nie uzyskania docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL należy do statyny dołączyć ezetimib. Trzecim krokiem terapii zaburzeń lipidowych jest dołączenie inhibitora konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) [50]. W tym miejscu warto wspomnieć, że pitawastatyna charakteryzuje się słabszym potencjałem obniżającym cholesterol frakcji LDL w porównaniu z rosuvastatyną i atorwastatyną. Niewielka liczba badań klinicznych z twardymi punktami

końcowymi oraz fakt, że większość z nich jest przeprowadzona wśród rasy żółtej sprawia, że nie ma przesłanek, by rekomendować pitawastatynę chorym w miejsce atorwastatyny/rosuwastatyny.

Rolę intensywnej terapii hipolipemizującej w zmniejszeniu ryzyka sercowo-naczyniowego oceniali Hsu i wsp. [53] w metaanalizie obejmującej 18 randomizowanych badań klinicznych. Wykazano, że intensywne leczenie hipolipemizujące, w porównaniu ze standardowym, istotnie zmniejszało o 24% ryzyko wystąpienia incydentu wieńcowego (RR = 0,76; 95% CI: 0,680,85). Największe korzyści z intensywnej terapii hipolipemizującej osiągnęli chorzy z wyjściowo najwyższymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL [53]. Wyniki tej metaanalizy jasno wskazują na konieczność intensywnego leczenia hipolipemizującego mającego na celu prewencję zdarzeń sercowo-naczyniowych.

FARMAKOTERAPIA HIPERCHOLESTEROLEMII

— JAKA JEST ROLA ROSUWASTATYNY I INKLISIRANU?

Rosuwastatyna jest najskuteczniejszą opcją terapeutyczną w leczeniu zaburzeń lipidowych. W metaanalizie sieciowej obejmującej 50 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Zhang i wsp. [54] porównywano właściwości hipolipemizujące różnych statyn. Wykazano, że rosuwastatyna charakteryzowała się największą zdolnością do zmniejszania stężenia cholesterolu frakcji LDL i apolipoproteiny B₁₀₀ (ApoB₁₀₀). Co więcej, rosuwastatyna charakteryzowała się także największym wpływem na zwiększenie stężenia apolipoproteiny A-I (ApoA-I) [54]. W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym JUPITER autorstwa Ridker i wsp. oceniano efektywność rosuwastatyny w prewencji pierwotnej u 17 802 osób z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokoczułą (hs-CRP, *high sensitivity C-reactive protein*) i stężeniem cholesterolu frakcji LDL w osoczu < 130 mg/dl. Badanych przydzielono do rosuwastatyny w dawce 20 mg lub placebo. Wykazano, że rosuwastatyna zmniejszyła stężenie cholesterolu frakcji LDL o 50%, oraz hs-CRP o 37%. Co więcej, w porównaniu z placebo rosuwastatyna zmniejszyła ryzyko wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (zawał serca, udar, rewaskularyzacja tętnic, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 44% (RR = 0,56; 95% CI: 0,46–0,69). Nie stwierdzono istotnie częściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu rosuwastatyny *versus* placebo (p = 0,6) [55]. Inną ważną cechą rosuwastatyny jest to, że lek ten

zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL już w niewielkich dawkach (5–10 mg) oraz że cechuje się szybkim działaniem — 90% pełnej odpowiedzi hipolipemizującej występuje już po 2 tygodniach [56].

W badaniu ASTEROID autorstwa Nissen i wsp. oceniano wpływ rosuwastatyny w dawce 40 mg/dobę na progresję zmian miażdżycowych ocenianych za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*). Badaniem objęto 507 chorych z zdiagnozowanymi blaszkami miażdżycowymi w naczyniach wieńcowych i średnim stężeniem cholesterolu frakcji LDL wynoszącym $130,4 \pm 34,3$ mg/dl i stężeniem cholesterolu frakcji HDL wynoszącym $43,1 \pm 11,1$ mg/dl. Po 24 miesiącach interwencji wykazano zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 53,2% (p < 0,001) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL o 14,7% (p < 0,001). Ponadto w badaniu IVUS uwidoczono regresję objętości blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych o 6,8% [57]. W tym miejscu warto przytoczyć wyniki badania METEOR autorstwa Crouse i wsp. [58], w którym wykazano, że rosuwastatyna hamuje progresję zmian miażdżycowych na bardzo wczesnym etapie, ograniczając narastanie kompleksu *intima-media* w ścianie tętnic szyjnych.

W przypadku chorych, którzy nie tolerują dużych dawek statyn bądź nie osiągają zamierzonych celów terapeutycznych, skuteczną interwencją jest dodanie do statyny ezetimibu (inhibitora białka *Niemann-Pick C1 like 1* [NPC1L1] odpowiedzialnego za wchłanianie egzogenne cholesterolu w jelicie cienkim). W randomizowanym kontrolowanym badaniu ACTE autorstwa Bays i wsp. oceniano skuteczność podwojenia dawki rosuwastatyny w porównaniu z dodaniem do statyny ezetimibu na zmniejszanie stężenia cholesterolu frakcji LDL u 440 chorych z umiarkowanie do dużym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Wykazano że dodanie ezetimibu (10 mg) do rosuwastatyny (5–10 mg) spowodowało dodatkowe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 21%. Natomiast podwojenie dawki rosuwastatyny (z 10 do 20 mg) spowodowało dodatkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL jedynie o 5,7%. Podsumowując, w porównaniu z podwojeniem dawki rosuwastatyny, 10 mg ezetimibu dodanego do rosuwastatyny 5 mg lub 10 mg, spowodowało większe zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL [59].

Reasumując, rosuwastatyna jest obecnie najsilniejszą dostępną statyną rekomendowaną w leczeniu zaburzeń lipidowych. Statyna ta charakteryzuje się silnym działaniem hipolipemizującym, poprawia także inne ważne

Tabela 6. Zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z chorobą koronawirusową (COVID-19, coronavirus disease 2019) (na podstawie [61])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U chorych na COVID-19 należy jak najszybciej zoptymalizować leczenie podwyższonego stężenia LDL-C, zwłaszcza u osób z grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których należy zastosować największe zalecane dawki statyn	Ila	C
Rozpoczęcie lub intensyfikacja terapii oraz jej monitorowanie są możliwe także podczas telewizyty/teleporady	I	C
Właściwa kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym szczególnie uzyskiwanie celów terapeutycznych dla LDL-C, w okresie pandemii nabiera szczególnego znaczenia ze względu na konieczność obniżania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych na COVID-19, w warunkach ograniczonej dostępności zasobów zdrowotnych	I	C
U chorych na COVID-19 należy kontynuować optymalne leczenie statynami, także w trakcie hospitalizacji, ponieważ może się to łączyć z poprawą rokowania	Ila	B

LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

parametry lipidowe, spowalnia progresję miażdżycy oraz zmniejsza stan zapalny. Dodanie ezetimibu do rosuwastatyny pozwala na jeszcze większą redukcję cholesterolu frakcji LDL u chorych nietolerujących dużych dawek statyn lub nieosiągających celów terapeutycznych.

Niezwykle ważne jest regularne stosowanie statyn, szczególnie podczas trwającej obecnie pandemii COVID-19 [60]. Wskazuje się, że statyny mogą poprawiać rokowanie chorych na COVID-19 (zmniejszenie ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu) poprzez swój plejotropizm działania [61]. Polskie wytyczne jako pierwsze na świecie wskazują na konieczność intensywnej kontroli zaburzeń lipidowych, w tym stosowania statyn u chorych na COVID-19 (tab. 6) [62].

Jak wskazano na rycinie 12, u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć dołączenie do terapii inhibitora PCSK9. Trójlewkowa kombinacja (statyna + ezetimib + inhibitor PCSK9) pozwala na zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 85% [63].

Inklisiran — pierwszy lek w klasie małych interferujących RNA (siRNA, *small interfering RNA*) — zarejestrowano w Europie do stosowania w celu obniżenia stężenia cholesterolu za pomocą dwóch dawek (zastrzyk) rocznie. Działanie inklisiranu polega na ingerowaniu w RNA w celu ograniczenia wytwarzania PCSK9. Białko to może zwiększać stężenie cholesterolu frakcji LDL, a zapobieganie jego wytwarzaniu pomaga obniżyć jego stężenie [64].

W metaanalizie 3 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Khan i wsp. oceniano skuteczność hipolipemizującą inklisiranu u 3660 chorych z hipercholesterolemią, którzy pomimo maksymalnej

tolerowanej dawki statyn, nie osiągnęli celu terapeutycznego. Wykazano, że inklisiran zmniejszył stężenie cholesterolu frakcji LDL o dodatkowe 51% (95% CI: 48–53%), stężenie cholesterolu całkowitego o 37%, stężenie ApoB₁₀₀ o 41% i cholesterolu nie-HDL o 45%. Wszystko to przekładało się na zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 24% (RR = 0,76; 95% CI: 0,61–0,92). Nie stwierdzono istotnego wpływu inklisiranu na częstość zdarzeń niepożądanych [65].

W tabeli 7 przedstawiono miejsce inklisiranu w terapii hipolipemizującej, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego/Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej/Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego/PTNT (PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021 [62].

Podsumowując, leczenie hipolipemizujące powinno być intensywne już od samego początku terapii. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu zaburzeń lipidowych jest statyna (najlepiej najsilniejsza, a więc rosuwastatyna). W sytuacji nietolerancji statyny lub nieosiągnięcia celu terapeutycznego należy dołączyć ezetimib, a w dalszym kroku inhibitor PCSK9 lub inklisiran.

FARMAKOTERAPIA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

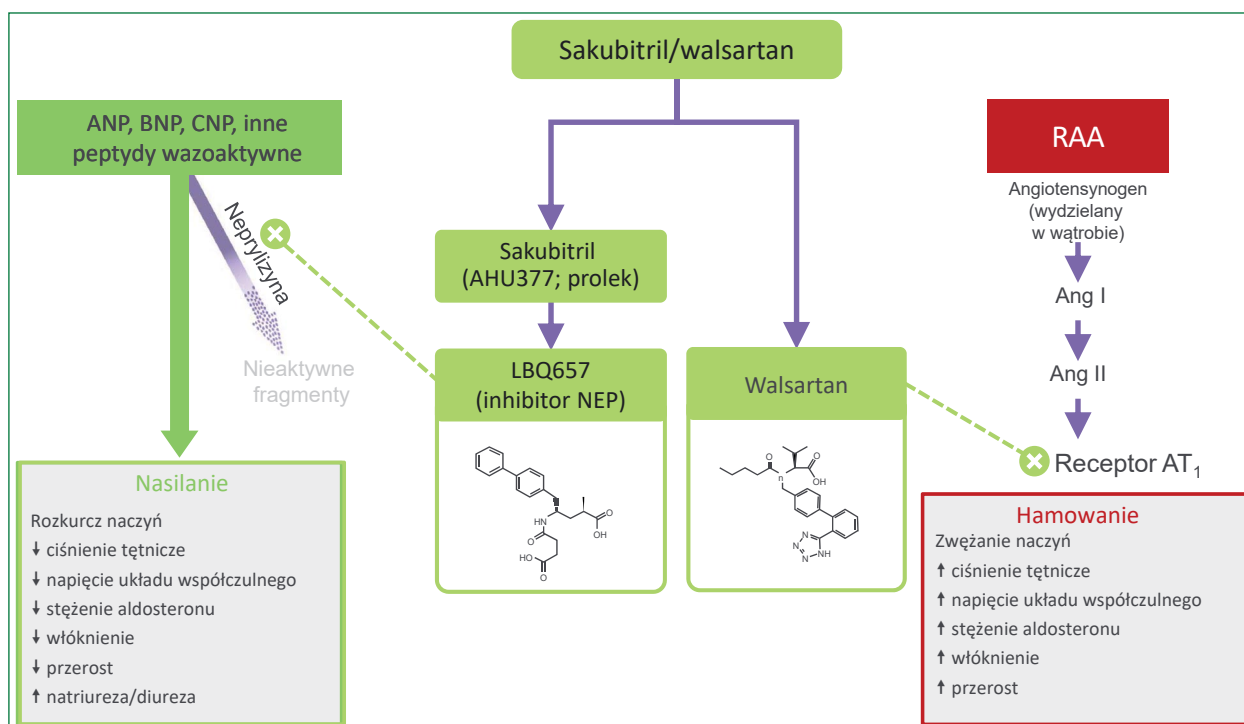
— JAKA JEST ROLA WALSARTANU + SAKUBITRILU?

Poznanie metabolizmu peptydów natriuretycznych doprowadziło do opracowania takich leków, jak antagonisty receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*), czyli połączenia inhibitora neprylizyny (NEP) oraz inhibitora

Tabela 7. Rekomendacje dotyczące stosowania inklisiranu (na podstawie [62])

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu, stosując maksymalną tolerowaną dawkę statyny i ezetimibu, można rozważyć włączenie inklisiranu	IIb	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), to można rozważyć leczenie z zastosowaniem inklisiranu	IIb	C
U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka w ramach prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń dotyczących leczenia hipolipemizującego lub się na nie zgadzają, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inklisiranu	IIb	C

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroba układu krążenia pochodzenia miażdżycowego; FH (*familial hypercholesterolemia*) — hipercholesterolemia rodzinna



Rycina 13. Mechanizm działania antagonisty receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) — sakubitril + walsartan (przygotowano na podstawie [66]); Ang I — angiotensyna I; Ang II — angiotensyna II; ANP (*natriuretic peptide type A*) — peptyd natriuretyczny typu A; BNP (*natriuretic peptide type B*) — peptyd natriuretyczny typu B; CNP (*natriuretic peptide type C*) — peptyd natriuretyczny typu C; NEP — neprylizyna; RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron

receptora typu I dla angiotensyny II, czyli walsartanu. Zmniejszanie aktywności NEP skutkuje zwiększeniem biodostępności peptydów natriuretycznych (peptydu natriuretycznego typu A [ANP, *natriuretic peptide type A*]; peptydu natriuretycznego typu B [BNP, *natriuretic peptide type B*]; peptydu natriuretycznego typu C [CNP, *natriuretic peptide type C*]), przez co wykorzystywany jest naturalny efekt kompensacji mięśnia sercowego [66]. Mechanizm działania ARNI przedstawiono na rycinie 13.

Najnowsze wytyczne ESC 2021 dotyczące postępowania w HF wskazują, że ARNI można stosować jako

zamiennik ACEI (leki pierwszego wyboru) lub jako pierwszą terapię HF ze zmniejszoną frakcją wyrzucania (HF_{rEF}, *heart failure with reduced ejection fraction*) u chorych *de novo* [31].

W badaniu Tan i wsp. [66] obejmującym 7893 chorych z HF i zredukowaną frakcją wyrzucania porównywano skuteczność ARNI ze skutecznością ACEI/sartanów w prawie rokowania tych chorych. Okres obserwacji chorych wyniósł średnio 6,3 miesiący. Wykazano, że ARNI istotnie bardziej zmniejszało o 16% ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny lub hospitalizacji z dowolnej przyczyny

ny (HR = 0,86; 95% CI: 0,81–0,91), natomiast nie zmniejszało istotnie ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF (HR = 1,07; 95% CI: 0,96–1,19) [67]. W randomizowanym kontrolowanym badaniu PARADIGM-HF autorstwa McMurray i wsp. [68], obejmującym 8442 chorych z HF klasy II, III lub IV według *New York Heart Association* (NYHA) i frakcją wyrzutową 40% lub mniejszą, porównywano skuteczność ARNI ze skutecznością enalaprilu. Wykazano, że ARNI w porównaniu z enalapilem obniżał o 20% ryzyko nagłego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ryzyko pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF (HR = 0,80; 95% CI: 0,73–0,87) i o 16% ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,84; 95% CI: 0,76–0,93). Inhibitor ARN bardziej zmniejszał nasilenie objawów HF ($p = 0,001$) [68]. W badaniu PARADIGM-HF wykazano także, że ARNI w porównaniu z enalapilem istotnie bardziej polepszał jakość życia chorych, co wiązało się z takimi aspektami, jak: aktywność seksualna, wykonywanie obowiązków domowych, hobby, praca w ogrodzie, jogging lub szybki marsz, odwiedzanie rodziny, przejście 100 metrów, wejście po schodach, kąpanie oraz ubieranie się. Wpływ ARNI na aktywność fizyczną i społeczną w porównaniu z enalapilem był równoważny różnicy 9 lat starzenia [69]. Najnowsze wytyczne ESC z 2021 roku zalecają, aby zastąpić ACEI lub sartan ARNI u chorych ambulatoryjnych z HFrEF, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia [31]. Co więcej, jak nadmieniono powyżej, wytyczne ESC z 2021 roku wskazują na możliwość zastosowania ARNI jako terapii pierwszego wyboru u chorych na HFrEF [31]. Wytyczne Amerykańskiego Kolegium Kardiologów (ACC, *American College of Cardiology*) i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) także wskazują, że u chorych na HFrEF zaleca się stosowanie ACEI lub sartanu albo ARNI [70].

PODSUMOWANIE I PORADY DLA LEKARZA PRAKTYKA

Współczesne leczenie wszystkich stanów klinicznych prowadzących do etapów schyłkowych dwóch teorii kontinuum sercowo-naczyniowego wymaga intensywnej i wieloskładnikowej terapii. Terapię taką oferują preparaty złożone, oddziałujące na kilka mechanizmów patofizjologicznych. Stosowanie SPC w terapii nadciśnienia tętniczego (np. preparatów złożonych walsartanu z diuretykiem, walsartanu z antagonistą wapnia czy walsartanu z antagonistą wapnia i diuretykiem równocześnie), korzystanie z nowych leków w terapii HF (walsartan/sakubitryl) czy w końcu optymalizacja leczenia

hipercholesterolemii (preparaty złożone rosuwastatyna/ezetimib w połączeniu z zastrzykiem inkalisiranu raz na pół roku) to przykłady terapii, które już rewolucjonizują stale zmieniające się armamentarium nowoczesnych leków kardiologicznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: A workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991; 121(4): 1244–1263, doi: [10.1016/0002-8703\(91\)90694-d](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90694-d).
2. Borghi C, Morbini M, Cicero AFG. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16(5): 390–399, doi: [10.2459/JCM.000000000000240](https://doi.org/10.2459/JCM.000000000000240), indexed in Pubmed: 25590639.
3. Pająk A, Szafraniec K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 642–652, doi: [10.20452/pamw.3464](https://doi.org/10.20452/pamw.3464), indexed in Pubmed: 27452484.
4. Niklas A, Flotyńska A, Puch-Walczak A, et al. WOBASZ II investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult Polish population - Multi-center National Population Health Examination Surveys — WOBASZ studies. *Arch Med Sci*. 2018; 14(5): 951–961, doi: [10.5114/aoms.2017.72423](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.72423), indexed in Pubmed: 30154875.
5. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013-2014) and comparison with the WOBASZ study (2003-2005). *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 662–671, doi: [10.20452/pamw.3499](https://doi.org/10.20452/pamw.3499), indexed in Pubmed: 27535012.
6. Pinkas J, Kaleta D, Zgliczyński WS, et al. The prevalence of tobacco and e-cigarette use in Poland: a 2019 nationwide cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23), doi: [10.3390/ijerph16234820](https://doi.org/10.3390/ijerph16234820), indexed in Pubmed: 31801221.
7. Topor-Madry R, Wojtyński B, Strojek K, et al. Prevalence of diabetes in Poland: a combined analysis of national databases. *Diabet Med*. 2019; 36(10): 1209–1216, doi: [10.1111/dme.13949](https://doi.org/10.1111/dme.13949), indexed in Pubmed: 30889281.
8. Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3222, doi: [10.1136/bmj.m3222](https://doi.org/10.1136/bmj.m3222), indexed in Pubmed: 32907799.
9. Peters SAE, Singhathe Y, Mackay D, et al. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 123–131, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016), indexed in Pubmed: 27016614.
10. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 42, doi: [10.1186/s12944-020-01204-y](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01204-y), indexed in Pubmed: 32178672.
11. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015; 131(5): 451–458, doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.114.012477](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.114.012477), indexed in Pubmed: 25623155.
12. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Antagoniści aldosteronu — który wybrać w niewydolności serca? *Terapia*. 2021; 9(404): 38–46.

13. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurjpc/zwaa147](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa147), indexed in Pubmed: 33571994.
14. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(11): 1306–1325, doi: [10.1002/ehfj.1594](https://doi.org/10.1002/ehfj.1594), indexed in Pubmed: 31523902.
15. Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Raport 2020. http://przeszczepserca.pl/wp-content/uploads/2021/07/NIEWYDOLNOSC_podsumowanie_NET.pdf (October 20, 2021).
16. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008; 1(2): 91–97, doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146), indexed in Pubmed: 19300532.
17. Smereka J, Filipiak KJ, Szarpak Ł, et al. Arterial hypertension and outcomes of COVID-19 — evidence from meta-analysis. *Med Res J*. 2020; 5(2): 132–133, doi: [10.5603/MRJ.a2020.0025](https://doi.org/10.5603/MRJ.a2020.0025).
18. Liu Y, Pan Y, Yin Y, et al. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Viral J*. 2021; 18(1): 157, doi: [10.1186/s12985-021-01604-1](https://doi.org/10.1186/s12985-021-01604-1), indexed in Pubmed: 34315474.
19. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — a meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. 2021; 46: 204–211, doi: [10.1016/j.ajem.2020.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.009), indexed in Pubmed: 33071085.
20. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114(25): 2850–2870, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688), indexed in Pubmed: 17179034.
21. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129(12): 864–873, doi: [10.20452/pamw.15013](https://doi.org/10.20452/pamw.15013), indexed in Pubmed: 31596271.
22. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334–1357, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.15026), indexed in Pubmed: 32370572.
23. Tykarski A, Januszewicz A, Filipiak KJ, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5: 1–86.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: 30165516.
25. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020; 38(6): 1016–1028, doi: [10.1097/HJH.0000000000002381](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002381), indexed in Pubmed: 32371789.
26. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(40): 3654–3661, doi: [10.1093/eurheartj/ehy420](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420), indexed in Pubmed: 30060044.
27. Hameed MA, Dasgupta I. Medication adherence and treatment-resistant hypertension: a review. *Drugs Context*. 2019; 8: 212560, doi: [10.7573/dic.212560](https://doi.org/10.7573/dic.212560), indexed in Pubmed: 30774692.
28. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators, INVEST Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2007; 356(5): 522; author reply 523–522; author reply 524, doi: [10.1056/NEJMc063077](https://doi.org/10.1056/NEJMc063077), indexed in Pubmed: 17267916.
29. Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching blood pressure goals. *Am J Hypertens*. 2005; 18(2 Pt 1): 287–294, doi: [10.1016/j.amjhyper.2004.07.021](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.07.021), indexed in Pubmed: 15752958.
30. Tymińska A, Kaplon-Cieślicka A. Dlaczego warto stosować walsartan i jego skojarzenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym? *Choroby Serca i Naczyń*. 2019; 16(3): 172–183, doi: [10.5603/chsin.2019.0027](https://doi.org/10.5603/chsin.2019.0027).
31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–3726, doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368), indexed in Pubmed: 34447992.
32. Zhu D, Yang K, Sun N, et al. trial investigators. Amlodipine/valsartan 5/160 mg versus valsartan 160 mg in Chinese hypertensives. *Int J Cardiol*. 2013; 167(5): 2024–2030, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.05.039](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.039), indexed in Pubmed: 22647413.
33. Schmidt A, Adam SA, Kolloch R, et al. Antihypertensive effects of valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension. *Blood Press*. 2001; 10(4): 230–237, doi: [10.1080/08037050152669756](https://doi.org/10.1080/08037050152669756), indexed in Pubmed: 11800062.
34. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009; 54(1): 32–39, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300), indexed in Pubmed: 19470877.
35. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J, et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 71–78, doi: [10.2147/VHRM.S76599](https://doi.org/10.2147/VHRM.S76599), indexed in Pubmed: 25653536.
36. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(3): 220–224, doi: [10.1038/sj.jhh.1002140](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140), indexed in Pubmed: 17215848.
37. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005; 23(10): 1913–1922, doi: [10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000182522.21569.c5), indexed in Pubmed: 16148616.
38. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl*. 2003; 2: 29–34, doi: [10.1080/08038020310021967](https://doi.org/10.1080/08038020310021967), indexed in Pubmed: 14761074.
39. Ismail SB, Noor NM, Hussain NH, et al. Angiotensin receptor blockers for erectile dysfunction in hypertensive men: a brief meta-analysis of randomized control trials. *Am J Mens Health*. 2019; 13(6): 1557988319892735, doi: [10.1177/1557988319892735](https://doi.org/10.1177/1557988319892735), indexed in Pubmed: 31795911.
40. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1667–1675, doi: [10.1056/nejmoa010713](https://doi.org/10.1056/nejmoa010713).
41. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; 106(6): 672–678, doi: [10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a), indexed in Pubmed: 12163426.
42. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; 349(20): 1893–1906, doi: [10.1056/NEJMoa032292](https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292), indexed in Pubmed: 14610160.
43. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2006; 24(7): 1405–1412, doi: [10.1097/01.hjh.0000234122.55895.5b](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000234122.55895.5b), indexed in Pubmed: 16794491.

44. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; 362(16): 1477–1490, doi: [10.1056/NEJMoa1001121](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001121), indexed in Pubmed: 20228403.
45. Lacourciere Y, Hebert D, Assouline L, et al. Effective blood-pressure control with valsartan/HCTZ combination therapy in patients with moderate to severe systolic hypertension: the VALOR trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17(5): S115 (abstract P-225).
46. Calhoun DA, Glazer RD, Pettyjohn FS, et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide in the initial treatment of severe hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(8): 2303–2311, doi: [10.1185/03007990802271946](https://doi.org/10.1185/03007990802271946), indexed in Pubmed: 18593517.
47. White WB, Calhoun DA, Samuel R, et al. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? the valsartan hydrochlorothiazide diuretic for initial control and titration to achieve optimal therapeutic effect (Val-DICTATE) trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(6): 450–458, doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.08259.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08259.x), indexed in Pubmed: 18550935.
48. Trenkwalder P, Schaetzl R, Borbas E, et al. Efficacy and safety of the combination of amlodipine 10/valsartan 160 in hypertensive patients not controlled by the combination of ramipril 5/felodipine 5. The EXPRESS-C trial. *J Hypertens*. 2007; 25(Suppl 2): S228 (abstract P24.261).
49. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(3): 185–194, doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x), indexed in Pubmed: 18326958.
50. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G, et al. Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka. *Choroby Serca i Naczyń*. 2021; 18(3): 95–120, doi: [10.5603/ChSiN.2021.0011](https://doi.org/10.5603/ChSiN.2021.0011).
51. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Task Force Members, ESC National Cardiac Societies, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: 31504418.
52. Cybulska B, Szostak WB, Kłosiewicz-Latoszek L. Zapobieganie chorobom układu krążenia. In: Szczeklik A. ed. *Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 142.
53. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS, et al. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1): 334, doi: [10.1186/s12872-020-01567-1](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01567-1), indexed in Pubmed: 32660417.
54. Zhang X, Xing Lu, Jia X, et al. Comparative lipid-lowering/increasing efficacy of 7 statins in patients with dyslipidemia, cardiovascular diseases, or diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis of 50 randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther*. 2020; 2020: 3987065, doi: [10.1155/2020/3987065](https://doi.org/10.1155/2020/3987065), indexed in Pubmed: 32411300.
55. Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359(21): 2195–2207, doi: [10.1056/nejmoa0807646](https://doi.org/10.1056/nejmoa0807646).
56. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al. Rosuvastatin Study Group. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J*. 2002; 144(6): 1036–1043, doi: [10.1067/mhj.2002.129312](https://doi.org/10.1067/mhj.2002.129312), indexed in Pubmed: 12486428.
57. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1556–1565, doi: [10.1001/jama.295.13.jpc60002](https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002), indexed in Pubmed: 16533939.
58. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297(12): 1344–1353, doi: [10.1001/jama.297.12.1344](https://doi.org/10.1001/jama.297.12.1344), indexed in Pubmed: 17384434.
59. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011; 108(4): 523–530, doi: [10.1016/j.amjcard.2011.03.079](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.079), indexed in Pubmed: 21596364.
60. Surma S, Rakowski M, Banach M. Rola dużych dawek atorwastatyny i rosuwastatyny w leczeniu chorób układu krążenia. *Świat Med i Farm*. 2021; 244(11/12): 10, 13–21.
61. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. *Lipids Health Dis*. 2021; 20(1): 141, doi: [10.1186/s12944-021-01563-0](https://doi.org/10.1186/s12944-021-01563-0), indexed in Pubmed: 34689776.
62. Banach M, Burchardt P, Chlebunski K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021; 17(6): 1447–1547, doi: [10.5114/aoms/141941](https://doi.org/10.5114/aoms/141941).
63. Broncel M. Leczenie hipolipemizujące a choroby współistniejące. Praktyczne wskazówki. ITEM Publishing, Warszawa 2020: 12.
64. Henney NC, Banach M, Penson PE. RNA silencing in the management of dyslipidemias. *Curr Atheroscler Rep*. 2021; 23(11): 69, doi: [10.1007/s11883-021-00968-7](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00968-7), indexed in Pubmed: 34468873.
65. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020; 134: 69–73, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018), indexed in Pubmed: 32892993.
66. Surma S, Bańkowski E. Postęp w badaniach nad peptydami natriuretycznymi. *Folia Cardiol*. 2020; 15(2): 137–148, doi: [10.5603/fc.2020.0027](https://doi.org/10.5603/fc.2020.0027).
67. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(1): 43–54, doi: [10.1016/j.jchf.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.08.003), indexed in Pubmed: 31838035.
68. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/NEJMoa1409077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077), indexed in Pubmed: 25176015.
69. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(6): 498–505, doi: [10.1001/jamacardio.2018.0398](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0398), indexed in Pubmed: 29617523.
70. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(6): 776–803, doi: [10.1016/j.jacc.2017.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025), indexed in Pubmed: 28461007.