



Polskie Towarzystwo  
Nadciśnienia Tętniczego



Polskie Towarzystwo  
Medycyny Rodzinnej



Sekcja Farmakoterapii  
Sercowo-Naczyniowej PTK

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 4, strony 171-222



## **Leczenie otyłości a choroby układu sercowo-naczyniowego**

*Obesity and cardiovascular diseases*

Aleksander Siniarski, Grzegorz Gajos

## **Kwalifikacja do transplantacji serca**

*Qualification for heart transplantation*

Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Kamila Kurkiewicz, Mariusz Gąsior

## **Allopurinol a ryzyko sercowo-naczyniowe**

*Allopurinol and cardiovascular risk*

Justyna Domienik-Karłowicz, Marcin Barylski, Krzysztof J. Filipiak

## **Teoria kontinuum sercowo-naczyniowego a rozwój farmakoterapii**

*The cardiovascular continuum theory and the development of pharmacotherapy*

Stanisław Surma

## **Po co nam nowe leki? Komentarz**

*Why are new drugs needed? Commentary*

Krzysztof J. Filipiak

# Repetytorium z Kardiologii i Hipertensjologii 2022

## ◆ WIOSENNE

VIRTUAL MEETING



5 marca 2022 roku

## ◆ LETNIE

Trójmiasto

4–5 czerwca 2022 roku

## ◆ JESIENNE

Warszawa

15 października 2022 roku

Więcej informacji i rejestracja na stronie internetowej:

[www.kardio.viamedica.pl](http://www.kardio.viamedica.pl)



21-0562.001.011

Cykl konferencji jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211. z późn. zm.).

ORGANIZATOR





# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

Pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej,  
Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętnicznego  
i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej PTK

## Redaktor Naczelny

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

## Zastępca Redaktora Naczelnego

Dr n. med. Anna Szyndler (Gdańsk)

## Rada Naukowa

Prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak (Katowice)  
Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)  
Dr hab. n. med. Marcin Barylski (Łódź)  
Prof. dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)  
Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)  
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)  
Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek (Poznań)  
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki (Kraków)  
Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak (Zabrze)  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)  
Prof. dr hab. n. med. Jarosław Kasprzak (Łódź)  
Prof. dr hab. n. med. Kalina Kawecka-Jaszcz (Kraków)  
Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)  
Dr hab. n. med. Agnieszka Olaszanecka (Kraków)  
Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)  
Prof. dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz (Warszawa)  
Prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert (Gdańsk)  
Dr hab. n. med. Bożena Szyguła-Jurkiewicz (Zabrze)  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)  
Prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka (Szczecin)  
Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)  
Dr hab. n. med. Tomasz Zapolski (Lublin)  
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zdrojewski (Gdańsk)

Redaktor prowadząca: Joanna Gajkowska (Gdańsk)

## Redaktorzy działów

### CHOROBA WIEŃCOWA

Prof. dr hab. n. med. Lech Poloński (Zabrze)

### DIABETOKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida (Lublin)

### EKG W PRAKTYCE

Prof. dr hab. n. med. Rafał Baranowski (Warszawa)

### FARMAKOTERAPIA CHORÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

### KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Prof. dr hab. n. med. Marcin Fijałkowski (Gdańsk)

### NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz (Gdańsk)

### NEFROKARDIOLOGIA

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński (Lublin)

### NIETYDOLNOŚĆ SERCA

Prof. dr hab. n. med. Mariusz Gąsior (Zabrze)

### PREWENCJA

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz (Warszawa)

### PRZYPADKI KLINICZNE

Prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon (Kielce)

### ZABURZENIA RYTMU SERCA

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Kalarus (Zabrze)

## Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

### Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków

(ISSN 1733-2346) to czasopismo wydawane cztery razy w roku przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl), wersja elektroniczna czasopisma

znajduje się na stronie: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn)

e-mail: [prenumerata@viamedica.pl](mailto:prenumerata@viamedica.pl)

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Bank BGŻ BNP Paribas S.A. 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

### Reklamy

Należy się kontaktować z VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k.

Dział Sprzedaży Korporacyjnej, ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: +48 0 58 320 94 94, e-mail: [dsku1@viamedica.pl](mailto:dsku1@viamedica.pl)

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce.

Żaden fragment tego czasopisma, zarówno tekstu, jak i grafiki, nie może

być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione

jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub

elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie

w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie

elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrania,

skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody

wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autor-

skie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod

sankcją karną.

Nota prawna: [https://journals.viamedica.pl/choroby\\_serca\\_i\\_naczyn/about/](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/about/legalNote#legalNote)

[/legalNote#legalNote](https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/about/legalNote#legalNote)

## Informacje dla autorów

„Choroby Serca i Naczyń — czasopismo lekarzy praktyków” jest pismem

o charakterze edukacyjnym. Publikowane są w nim opinie uznanych

ekspertów z różnych dziedzin medycyny sercowo-naczyniowej,

w tym także artykuły zamówione przez Redakcję.

Informacje dla autorów dotyczące nadsyłania manuskryptów znajdują

się na stronie: [www.chsin.viamedica.pl](http://www.chsin.viamedica.pl). W przypadku zainteresowania

współpracą lub pytań związanych z czasopismem prosimy o kontakt:

[chsin@viamedica.pl](mailto:chsin@viamedica.pl)

## Adres Redakcji

VM Media sp. z o.o. VM Group sp. k., ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel. +48 58 320 94 94, faks +48 58 320 94 60

e-mail: [redakcja@viamedica.pl](mailto:redakcja@viamedica.pl)

[dsku1@viamedica.pl](mailto:dsku1@viamedica.pl), <http://www.viamedica.pl>

## Prenumerata

Cena za prenumeratę elektroniczną wynosi 90 zł dla odbiorców

indywidualnych oraz 180 zł instytucji — tel.: 58 320 94 53,



VII Konferencja *online* czasopisma



# FOLIACARDIOLOGICA

23 kwietnia 2022 roku

Przewodnicząca Komitetów Naukowego i Organizacyjnego  
**prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon**  
Redaktor Naczelna czasopisma „Folia Cardiologica”

VIRTUAL MEETING



**CZASOPISMU „FOLIA CARDIOLOGICA” PATRONUJĄ  
SEKCJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO:**

CHOROÓB SERCA U KOBIET, ECHOKARDIOGRAFII, ELEKTROKARDIOLOGII NIEINWAZYJNEJ I TELEMEDYCYNY,  
KARDIOLOGII DZIECIĘCEJ, KARDIOLOGII EKSPERYMENTALNEJ, INTERWENCJI SERCOWO-NACZYNIOWYCH,  
NIEWYDOLNOŚCI SERCA, REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ I FIZJOLOGII WYSIŁKU, INTENSYWNEJ TERAPII  
KARDIOLOGICZNEJ, RYTMU SERCA, WAD ZASTAWKOWYCH SERCA  
ORAZ FARMAKOTERAPII SERCOWO-NACZYNIOWEJ

Rejestracja oraz szczegółowe informacje na stronie internetowej:

[www.cardiologica.viamedica.pl](http://www.cardiologica.viamedica.pl)



ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY

 FOLIACARDIOLOGICA

tvmed

PARTNER



22-0006.001.002

*Virtual Meeting* jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

# Choroby Serca i Naczyń

czasopismo lekarzy praktyków

2021, tom 18, nr 4

## Spis treści

<i>Prewencja</i>	<b>Leczenie otyłości a choroby układu sercowo-naczyniowego — gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy?</b> Obesity and cardiovascular diseases: where are we now and where are we heading? Aleksander Siniarski, Grzegorz Gajos	171
<i>Niewydolność serca</i>	<b>Kwalifikacja do transplantacji serca. Wskazania i przeciwwskazania do zabiegu</b> Qualification for heart transplantation Indications and contraindications for the procedure Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Kamila Kurkiewicz, Mariusz Gąsior	183
<i>Farmakoterapia chorób układu krążenia</i>	<b>Allopurinol — szczególne miejsce leku na tle wiedzy o wpływie hiperurykemii na ryzyko sercowo-naczyniowe</b> Allopurinol: a special place of the drug in the knowledge of the influence of hyperuricemia on cardiovascular risk Justyna Domienik-Karłowicz, Marcin Barylski, Krzysztof J. Filipiak	191
	<b>Od klasyki do nowoczesności. Teoria kontinuum sercowo-naczyniowego a rozwój farmakoterapii</b> From classic to modern. The cardiovascular continuum theory and the development of pharmacotherapy Stanisław Surma	200
	<b>Po co nam nowe leki? Komentarz do artykułu o postępach farmakoterapii w teorii kontinuum sercowo-naczyniowego</b> Why are new drugs needed? Commentary to the paper about cardiovascular continuum theory and its concomitant pharmacotherapy progress Krzysztof J. Filipiak	219

# Forum Medycyny Rodzinnej — Konferencja Czasopisma **Forum** **Medycyny Rodzinnej**

1–2 lipca 2022 roku

VIRTUAL MEETING



Przewodniczący Komitetu Naukowego:  
prof. dr hab. n. med. Janusz Siebert



Szczegółowe informacje oraz bezpłatna rejestracja:

[www.fmrkonf.viamedica.pl](http://www.fmrkonf.viamedica.pl)

*Virtual Meeting* jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t. j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).

PATRONAT



ORGANIZATOR



VIA MEDICA



21-0326.001.011

# Leczenie otyłości a choroby układu sercowo-naczyniowego — gdzie jesteśmy i dokąd zmierzamy?

Obesity and cardiovascular diseases: where are we now and where are we heading?

Aleksander Siniarski<sup>1, 2</sup> , Grzegorz Gajos<sup>1, 2</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>2</sup>Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

## STRESZCZENIE

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych w wieku co najmniej 18 lat miało nadwagę, a spośród nich ponad 650 milionów spełniało kryteria rozpoznania otyłości. Ponadto nie ulega wątpliwości, że otyłość wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ponad 2-krotnie zwiększając ryzyko wystąpienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i miażdżycy. Historia farmakoterapii jest długa i sięga lat 40. XX wieku. Niemniej skuteczność niektórych dostępnych wówczas leków była niezadowalająca oraz wiązała się z poważnymi działaniami niepożądanymi. Ostatnie lata przyniosły nowe doniesienia na temat leków z grupy agonistów receptora dla glukagonopodobnego peptydu 1, wyjściowo badane w cukrzycy, które okazały się korzystnie wpływać na ograniczenie śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz całkowitej. Trwają badania służące ocenie leków z tej grupy we wskazaniu otyłości lub nadwagi pod kątem sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Celem niniejszej publikacji było zebra-

nie dostępnej wiedzy na temat farmakoterapii otyłości, szczególnie w kontekście współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego, tak powszechnych w tej grupie pacjentów.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 171–182*

**Słowa kluczowe:** otyłość, nadwaga, farmakoterapia, sercowo-naczyniowe, GLP-1

## ABSTRACT

According to the World Health Organization, in 2016, more than 1.9 billion adults were overweight, and of these, more than 650 million meet the criteria for the diagnosis of obesity. Moreover, there is no doubt that obesity is associated with adverse health consequences, including serious cardiovascular complications, increasing more than twice the risk of diabetes, hypertension, and atherosclerosis. The history of pharmacotherapy goes back to the 1940s. Nevertheless, the effectiveness of some of the drugs available at that time was unsatisfactory and was associated with severe side effects. Recent years have brought new data on the glucagon-like peptide 1 receptor agonists, initially investigated in type 2

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Gajos  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Instytut Kardiologii, Wydział Lekarski  
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*  
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków  
tel. +48 12 614 22 18  
e-mail: grzegorz.gajos@uj.edu.pl

diabetes, which showed to have a positive impact on cardiovascular and total mortality. Currently, studies are underway to assess the cardiovascular outcomes of these drugs in the obesity and overweight population. This publication aims to gather the available knowledge on the phar-

macotherapy of obesity, especially in the high cardiovascular risk patients.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 171–182*

**Key words:** obesity, overweight, pharmacotherapy, cardiovascular, GLP-1

## WPROWADZENIE

Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zarówno otyłość, jak i nadwagę definiuje się jako nadmierne i nieprawidłowe nagromadzenie w organizmie tkanki tłuszczowej, które stanowi zagrożenie dla zdrowia [1]. Z tego względu otyłość jest traktowana jako choroba przewlekła, a co za tym idzie, została wpisana na listę Międzynarodowych Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Classification of Diseases, Tenth Revision*) [2]. Według WHO w 2016 roku ponad 1,9 miliarda dorosłych w wieku co najmniej 18 lat miało nadwagę, a spośród nich ponad 650 milionów było otyłych [1]. Nie ulega wątpliwości, że występowanie u danego pacjenta otyłości wiąże się z negatywnymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym z poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi [2]. Dowiedziono, że otyłość ponad 2-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego oraz miażdżycy [2–5]. Co więcej, występowanie otyłości zwiększa również ryzyko występowania chorób nowotworowych, takich jak rak endometrium, piersi, jajników, wątroby, pęcherzyka żółciowego czy gruczołu krokowego [2, 6, 7]. Według WHO nadwagę rozpoznaje się wtedy, gdy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosi  $25 \text{ kg/m}^2$  oraz nie przekracza  $30 \text{ kg/m}^2$ , natomiast otyłość rozpoznaje się wtedy, gdy BMI wynosi co najmniej  $30 \text{ kg/m}^2$ . Z kolei na podstawie obwodu tali, zmierzonego w połowie odległości między podżebrzami a kolcami biodrowymi, w populacji europejskiej otyłość rozpoznaje się u kobiet, gdy przekracza ona 80 cm, a u mężczyzn 94 cm. Otyłość brzuszna można również rozpoznać na podstawie stosunku szerokości obwodu talii do obwodu bioder (WHR, *waist-to-hip ratio*). Wartość WHR ponad 0,8 oraz więcej niż 1,0, odpowiednio, u kobiet oraz mężczyzn oznacza otyłość [8]. W przeprowadzonych badaniach wykazano istotny związek wielkości BMI z zapadalnością na wiele chorób (w tym szczególnie układu sercowo-naczyniowego), ale

również z ryzykiem zgonu [9]. Warto wspomnieć, że na otyłość w Polsce choruje około 8 milionów osób, a ryzyko występowania zarówno nadwagi, jak i otyłości znacznie się zwiększyło w ostatnich latach [2]. Jest to szczególnie ważne w kontekście aktualnej pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), która w związku z niekorzystnymi zmianami stylu życia (*lockdown*) spowodowała wzrost występowania otyłości. Ponadto obecność otyłości pogarsza przebieg infekcji oraz rokowanie, jeśli wystąpi COVID-19 [10].

Dowiedziono, że od 1975 roku liczba osób z otyłością na całym świecie prawie się potroiła [1]. Niedawno opublikowano analizę dwunastu przeglądów systematycznych, do której włączono łącznie wyniki 53 metaanaliz (w tym > 501 badań kohortowych) oraz 12 badań z randomizacją mendelowską (ang. *mendelian randomization*). Wykazano w niej, że wzrost BMI wiązał się z wyższym ryzykiem choroby wieńcowej, niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru mózgu, nadciśnienia tętniczego, zwężenia zastawki aortalnej, zatorowości płucnej oraz żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej [11]. Co więcej, w analizach obejmujących randomizację mendelowską udowodniono przyczynowy związek między otyłością oraz wszystkimi wyżej wymienionymi zmiennymi, poza udarem mózgu [11]. Zwiększenie BMI o  $5 \text{ kg/m}^2$  powodowało wzrost względnego ryzyka sercowo-naczyniowego od 10% dla udaru mózgu do nawet 49% dla nadciśnienia tętniczego [11]. Ciekawym jest jednak fakt, że mimo istotnej wykazanej zależności między otyłością a czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, w analizie mendelowskiej nie dowiedziono przyczynowego związku otyłości ze śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny [11]. Niemniej w innej metaanalizie wykazano istotny wzrost śmiertelności całkowitej dla wszystkich stopni otyłości w porównaniu z prawidłową masą ciała (BMI  $18,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$ ), poza otyłością I stopnia (BMI  $30\text{--}35 \text{ kg/m}^2$ ) [12]. Wpływ otyłości na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego wydaje się zatem dobrze udoku-



mentowany, lecz bezpośredni jej wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny jest bardziej skomplikowany, a dostępne dane dostarczają sprzecznych wyników [11, 12]. Nie zmienia to faktu, że otyłość istotnie wpływa na wzrost chorobowości z powodu wymienionych wyżej schorzeń układu sercowo-naczyniowego i zwiększa ryzyko poważnych komplikacji.

### Zmiany stylu życia

Na początku należy wspomnieć o tym, że niezmiennym standardem postępowania u każdego chorego z otyłością jest systematyczna analiza nawyków dotyczących szeroko pojętego zdrowego stylu życia — zwiększenia aktywności fizycznej oraz przestrzegania zaleceń dietetycznych, a tym samym unikania przyrostu masy ciała oraz towarzysząca temu ocena występujących już u tego chorego czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego zaleca się (klasa zaleceń IA) redukcję masy ciała u chorych z nadwagą i otyłością w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, ograniczenia zaburzeń węglowodanowych oraz ograniczenia rozwoju cukrzycy typu 2 [13]. Rekomenduje się, aby ograniczenia energetyczne były podstawą postępowania służącego zmniejszeniu masy ciała [13]. Aktywność fizyczna jest niezbędna do utrzymania stopnia utraty masy ciała oraz, kolejno, do zapobiegania przyrostowi masy ciała „od bicia” [13]. W wytycznych wskazuje się, że dietę opartą na produktach roślinnych oraz hipokaloryczną dietę śródziemnomorską cechuje potencjał redukcji zarówno masy ciała, jak ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [13]. Podkreślono ponadto, że korzyści płynące z diety śródziemnomorskiej mają tendencję do utrzymywania się przez dłuższy czas w porównaniu z korzyściami wynikającymi z innych sugerowanych diet: nisko węglowodanowej; skupiającej się na ograniczonych grupach produktów (warzywa, owoce) lub polegającej na jedzeniu (bądź niejedzeniu) przez określony czas w ciągu dnia lub tygodnia [13]. Co więcej, jakość składników odżywczych w diecie — na przykład zastąpienie tłuszczów nienasyconych tłuszczami nasyconymi i włączenie węglowodanów bogatych w błonnik — decyduje o tym, czy dieta jest zdrowa na dłuższą metę [13]. Niemniej w niedawno opublikowanym badaniu dowiedziono, że u 5145 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością, mimo istotnej utraty masy

ciała (8,6% vs. 0,7% po 1 roku oraz 6,0% vs. 3,5% na koniec analizy), wynikającej z intensywnych interwencji dietetycznych, nie udało się wykazać poprawy rokowania w grupie interwencyjnej po prawie 10 latach obserwacji [14]. Z kolei w innym badaniu przeprowadzonym wśród osób, u których wystąpiła cukrzyca typu 2, wartość BMI przed jej rozpoznaniem wiązała się z występowaniem powikłań mikronaczyniowych (choroba nerek, neuropatia i retinopatia), a zmniejszenie masy ciała u tych pacjentów (w porównaniu ze stabilną masą ciała) wiązało się z obniżeniem ryzyka tych powikłań [15]. Podobny związek BMI z powikłaniami makronaczyniowymi w omawianym badaniu był mniej jasny [15].

### Farmakoterapia otyłości — historia wzlotów i upadków

Wobec coraz większych potrzeb oraz niewystarczających efektów zmiany stylu życia od lat 40. ubiegłego wieku zaczęto badać różne substancje chemiczne mogące pomóc wyjść z tego impasu [16]. Do niedawna liczba zarejestrowanych przez dłuższy czas preparatów do leczenia otyłości nie wrosła, a większość z nich była krótko po wprowadzaniu wycofywana z rynku — głównie z powodu istotnych działań niepożądanych [16]. Pierwszym lekiem służącym do krótkotrwałego leczenia (< 3 miesięcy) otyłości była dezoksyfedryna, zwana inaczej metaamfetaminą, którą zarejestrowano w tym wskazaniu w 1947 roku. W ślad za nią weszły do użytku fenmetrazyna oraz fentermina. Ta ostatnia jest metylową pochodną amfetaminy powodującą zwiększenie liczby neuroprzekaźników z grupy katecholamin obwodowo oraz dopaminy i noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym, co skutkuje pobudzeniem psychomotorycznym oraz zmniejszeniem łaknienia. Wszystkie powyższe substancje, ze względu na nasilone działania niepożądane oraz ryzyko uzależnienia, nie są już stosowane w leczeniu otyłości i wycofano je z rynku [16].

Lata 90. XX wieku przyniosły pojawienie się kolejnych substancji i połączeń do walki z otyłością [16]. Połączenie fenfluraminy i fenterminy oraz, do wykorzystania w monoterapii, deksfenfluraminę (izomer fenfluraminy) oraz sybutraminę zarejestrowano do przewlekłego leczenia otyłości [16, 17]. Niepokój niektórych organów regulacyjnych wzbudziły dane z badań na zwierzętach łączące deksfenfluraminę z neurotoksycznością oraz inne dane epidemiologiczne łączące deksfenfluraminę (w przypadku stosowania przewlekłego) ze zwiększonym ryzykiem pierwotnego nadciśnienia płucnego oraz występowania wad zastawkowych serca [17, 18].

Niemniej część ekspertów podkreślała, że w badaniach na zwierzętach analizowano dużo większe dawki deksfenfluraminy, a w innych badaniach przedklinicznych takich działań niepożądanych nie obserwowano [17]. Co więcej, stosowanie tej substancji w Europie dużo dłużej niż w Stanach Zjednoczonych Ameryki nie przyniosło danych na temat tak istotnych powikłań neurologicznych ani pulmonologicznych [17]. Z kolei w odniesieniu do sibutraminy, po publikacji wyników badania SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*), ujawniono, że pacjenci z nadwagą i otyłością oraz istniejącymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego długotrwale leczeni tą substancją cechowali się zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem, ale nie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [19].

W 2018 roku w badaniu CAMELIA-TIMI 61 przedstawiono dane na temat działającego ośrodkowo (podwzgorze) wybiórczego agonisty receptora serotoninowego 5HT-2C — lorkaseryny [20]. Wykazano w nim, że w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (rozpoznana miażdżycy lub wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) z nadwagą lub otyłością lorkaseryna ułatwiała trwałą utratę masy ciała bez obserwowanej większej częstości poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE, *major adverse cardiac events*) w porównaniu z placebo [20]. Jednak ze względu na doniesienia o większej częstości występowania nowotworów złośliwych — z jednym dodatkowym nowotworem zaobserwowanym na 470 pacjentów leczonych lorkaseryną przez jeden rok — Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała decyzję o wycofaniu tego leku z rynku oraz wstrzymaniu jego stosowania u pacjentów [21].

Orlistat, dostępny na rynku od roku 1998, jest najdłużej zarejestrowanym do tej pory preparatem w leczeniu otyłości [16]. Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) jest on swoistym, długodziałającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym, a jego działanie polega na ograniczeniu wchłaniania tłuszczów i zmniejszeniu liczby dostarczanych kalorii [22]. Działa on w świetle przewodu pokarmowego poprzez hamowanie aktywności lipazy i tym samym powoduje zatrzymanie hydrolizy spożytych triglicerydów do ulegających wchłonięciu wolnych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów [22]. Podczas stosowania zalecanej dawki orlistatu wchłanianie tłuszczów ulega zmniejszeniu o około 30% [22]. Wska-

zania do stosowania orlistatu obejmują BMI większe lub równe 28 kg/m<sup>2</sup> (nadwaga oraz otyłość), a stosuje się go razem z dietą o umiarkowanie małej kaloryczności. Leczenie orlistatem należy przerwać po 12 tygodniach stosowania, jeśli nie uzyskano redukcji masy ciała o co najmniej 5% wartości wyjściowej [22]. W badaniu ORLiCARDIA (*ORLIstat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes*) dotyczącym pacjentów z zespołem metabolicznym oraz cukrzycą typu 2 wykazano, że leczenie orlistatem wiązało się z redukcją zarówno masy ciała i obwodu pasa, jak i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak zwiększone wartości: stężenia glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, skurczowego ciśnienia tętniczego, cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz wskaźnika HOMA-IR [23]. W opublikowanej niedawno metaanalizie autorstwa *Imperial Obesity Study Group* wykazano, że stosowanie orlistatu wiązało się z niższą częstością MACE, w tym nowo rozpoznanej niewydolności serca, niewydolności nerek oraz zgonu [24]. Badanie to uzupełnia aktualne dowody dotyczące znanej poprawy profilu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w leczeniu orlistatem, sugerując potencjalną rolę w prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych [24].

Od czasu pojawienia się na rynku orlistatu do leczenia otyłości wprowadzono preparat złożony zawierający dwa ośrodkowo działające leki, naltrekson i bupropion, oraz leki, które naśladują działanie hormonu inkrzynowego — glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), które dokładniej omówiono w dalszej części artykułu.

### **Farmakoterapia w otyłości jako metoda poprawy rokowania sercowo-naczyniowego — obecne możliwości**

W Polsce obecnie do leczenia otyłości są zarejestrowane trzy leki — wymieniony już wcześniej 1) orlistat; 2) preparat złożony zawierający dwie substancje czynne, tj. chlorowodorek naltreksonu i chlorowodorek bupropionu, oraz 3) liraglutyd. Jak już wcześniej wspomniano, naltrekson/bupropion to połączenie dwóch leków działających na ośrodkowy układ nerwowy. Naltrekson jest antagonistą receptorów opioidowych, a jako pojedyncza substancja jest zarejestrowany do leczenia alkoholizmu w celu obniżenia ryzyka nawrotu choroby w mechanizmie wspomagającym abstynencję i zmniejszającym chęć spożycia alkoholu. Z kolei bupropion jest wybiórczym inhibitorem zwrotnego wychwytu neuronalnego

katecholamin (noradrenaliny i dopaminy). Jego stosowanie zaleca się w leczeniu ciężkich epizodów depresji oraz wspomagająco podczas leczenia uzależnienia od nikotyny. Połączenie naltreksonu i bupropionu wykazuje działanie anorektyczne poprzez długotrwałą aktywację neuronów anoreksygennych w podwzgórzu [2].

Zgodnie z ChPL preparat naltreksonu z bupropionem zaleca się w leczeniu otyłości jako uzupełnienie zmian behawioralnych, takich jak stosowanie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększenie aktywności fizycznej u osób dorosłych z wyjściowym BMI większym lub równym  $27 \text{ kg/m}^2$  (nadwaga i otyłość) oraz dodatkową chorobą związaną z otyłością, na przykład hipercholesterolemią, cukrzycą typu 2 lub kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [25]. W trzech badaniach III fazy, w 56. tygodniu leczenia tym preparatem złożonym, skuteczność procentowej redukcji masy ciała w porównaniu z placebo wyniosła: 5,4 *versus* 1,3%; 8,1 *versus* 4,9% oraz 3,7 *versus* 1,7%. Warto jednak wspomnieć, że w grupie przyjmującej naltrekson/bupropion badanie ukończyło w wyżej wymienionych badaniach III fazy, odpowiednio, 55,0% 53,3% i 54% chorych. Z kolei w czwartym badaniu III fazy (28 tyg. obserwacji) substancje aktywne przyjmowało finalnie tylko 65,6% chorych (67,3% w grupie otrzymującej placebo), a zmniejszenie masy ciała wyniosło 5,7% w porównaniu z 1,9% (placebo) [2, 25]. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z przyjmowaniem leku są nudności, wymioty oraz zaparcia, które według ChPL w większości przypadków przemijają i ustępują w ciągu kilku tygodni [25]. Poza tym często występują ból głowy, zawroty głowy i bezsenność, które również mogą prowadzić do przerwania terapii [2, 25]. W 2011 roku, po zgłoszeniu przez FDA zastrzeżeń dotyczących terapii naltreksonem/bupropionem w kontekście jego sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, głównie wzrostu ciśnienia tętniczego, rozpoczęto badanie LIGHT, w którym miano ostatecznie wykazać bezpieczeństwo leku pod kątem częstości występowania MACE [26, 27]. Badanie to jednak przedterminowo przerwano, a dostępna okresowa analiza wskazująca 25% oraz 50% założonych wstępnie punktów końcowych ujawniła, że u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie obserwowano, założonego na początku badania, 2-krotnego wzrostu ryzyka MACE w grupie pacjentów leczonych tym lekiem skojarzonym w porównaniu z podawaniem placebo. Niemniej, ze względu na charakter badania typu *non-inferiority*, miało ono moc wykluczenia jedynie 1,4-krotnego

wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z lekiem. W związku z powyższym potencjalne korzyści sercowo-naczyniowe związane z leczeniem otyłości połączeniem naltreksonu z bupropionem pozostały niejasne i powinny zostać ocenione w odpowiednio zaprojektowanym badaniu klinicznym o właściwej mocy statystycznej [26, 27].

### Liraglutyd

Kolejną grupą leków, której przedstawiciel — liraglutyd — jest stosowany do leczenia otyłości, są agonści receptora GLP-1. Ten lek z grupy hormonów inkretynowych wyjściowo zarejestrowano do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 jako uzupełnienie zalecanej diety oraz wysiłku fizycznego u dorosłych i dzieci po 10. roku życia zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i/lub insuliną. W badaniu LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results*) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe liraglutylu u chorych na cukrzycę typu 2 [28]. Wykazano w nim, że dodanie liraglutylu, w porównaniu z placebo, do standardowej terapii hipoglikemizującej wiązało się z niższym odsetkiem wystąpienia MACE złożonych ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem [28]. Co więcej, leczenie liraglutylu chorych na cukrzycę typu 2 oraz obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w porównaniu ze stosowaniem placebo, było również związane z mniejszym odsetkiem rozwoju i progresji cukrzycowej choroby nerek [29].

W badaniu SCALE oceniano wpływ 3 mg liraglutylu podawanego podskórnie raz/dobę (większa dawka niż w leczeniu cukrzycy) u pacjentów bez cukrzycy typu 2 i z BMI większym lub równym  $30 \text{ kg/m}^2$  albo większym lub równym  $27 \text{ kg/m}^2$  oraz nieleczoną dyslipidemią lub nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z placebo [30]. Po obserwacji wynoszącej 56 tygodni zaobserwowano zmniejszenie masy ciała o ponad 5% u 63,2% pacjentów leczonych liraglutylu w porównaniu z 27,1% przyjmujących placebo, a redukcja wyjściowej masy ciała o ponad 10% wyniosła, odpowiednio, 33,1% i 10,6% [30]. Do obserwowanych działań niepożądanych leku należały nudności i biegunka o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, lecz poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 6,2% pacjentów leczonych liraglutylu oraz u 5% w grupie otrzymującej placebo [30]. Podobne badanie kliniczne z udziałem młodocianych dorosłych zaprojek-

towano dla pacjentów z otyłością w wieku 12–18 lat [31]. Wykazano w nim, że podawanie 3 mg liraglutynu podskórnie (raz/d.), podobnie jak w poprzednim badaniu, wiązało się z istotnym spadkiem BMI w porównaniu ze stosowaniem placebo (spadek o  $\geq 10\%$  wyjściowej masy ciała osiągnęło 26,1% leczonych liraglutynem oraz 8,1% przyjmujących placebo) [31].

Co więcej, w badaniu koreańskim prowadzonym z założeniem ukazania codziennej praktyki klinicznej, bez intensywnej interwencji modyfikującej styl życia, również wykazano, że stosowanie liraglutynu w dawce 3 mg podskórnie (raz/d.) skutkowało zmniejszeniem masy ciała oraz BMI po 2, 4 oraz 6 miesiącach leczenia wynoszącym ostatecznie, odpowiednio,  $-5,10$  kg oraz  $-1,88$  kg/m<sup>2</sup> [32]. Z dostępnych do tej pory badań można wnioskować, że liraglutyn jest zarówno skutecznym, jak i bezpiecznym lekiem nie tylko u chorych z izolowaną otyłością, ale także u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno z cukrzycą typu 2, jak i bez niej.

W badaniach SCALE i LEADER zarówno stężenie hemoglobiny glikowanej, jak i glikemia na czczo były istotnie niższe w grupach leczonych liraglutynem [28, 30]. Niemniej epizody istotnej hipoglikemii obserwowano zaledwie u 1,3% w grupie leczonej liraglutynem w porównaniu z 1,0% otrzymujących placebo w badaniu SCALE oraz odpowiednio u 2,4% w porównaniu z 3,3% w badaniu LEADER, w którym wykazano, że w grupie leczonej liraglutynem odsetek ciężkich hipoglikemii był o 31% niższy niż w grupie przyjmującej placebo [28]. Spośród innych, często pojawiających się działań niepożądanych występowały nudność, wymioty oraz biegunka. Objawy te notuje się z częstością 9–21% i zwykle występują na początku leczenia; u większości pacjentów stopniowo ustępują. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach leczenia. Dawka początkowa liraglutynu to 0,6 mg/dobę. Należy ją zwiększać stopniowo o 0,6 mg/dobę w odstępach co najmniej 7 dni, do maksymalnej dawki 3 mg/dobę. Jeśli w kolejnych 2 tygodniach po zwiększeniu dawki pojawiają się objawy świadczące o złej tolerancji leku, to należy rozważyć zakończenie leczenia [33].

### Semaglutyn

Semaglutyn jest kolejną cząsteczką z grupy agonistów receptora GLP-1, której stosowanie oceniono u chorych z nadwagą, otyłością i/lub cukrzycą typu 2 pod kątem redukcji masy ciała oraz ewentualnych incydentów sercowo-naczyniowych. Lek ten uzyskał pozytywną re-

komendację FDA. W przeprowadzonych badaniach SUSTAIN 6 oraz PIONNER 6 u chorych na cukrzycę badano wpływ stosowania odpowiednio podskórnej oraz doustnej postaci semaglutynu na MACE [34]. Wyniki badania SUSTAIN 6 przeprowadzonego u osób z cukrzycą typu 2 otrzymujących raz w tygodniu podskórną postać semaglutynu w dawce 0,5 mg lub 1,0 mg (w porównaniu z placebo) wykazały istotne (było to badanie typu *non-inferiority*) 26-procentowe zmniejszenie występowania złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu [34]. Z kolei w badaniu PIONNER 6 z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 oceniono częstość występowania MACE obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu [35]. Wykazano, że doustna postać semaglutynu obniżała o 21% ryzyko wyżej wymienionego głównego złożonego punktu końcowego [35]. Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 3,8% pacjentów w grupie leczonej doustnym semaglutynem oraz u 4,8% w grupie przyjmującej placebo ( $p < 0,001$  dla równoważności) [35].

Przeprowadzono również serię badań o akronimie STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*) w celu wykazania skuteczności semaglutynu w postaci podskórnej w porównaniu z placebo w redukcji masy ciała.

Do badania STEP 1 włączono 1961 osób dorosłych z BMI większym lub równym 30 kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 27$  u osób obciążonych  $\geq 1$  dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego), ale niechorujących na cukrzycę [36]. Chorych tych poddano randomizacji do 68-tygodniowego leczenia semaglutynem w dawce 2,4 mg raz w tygodniu (dawka większa niż stosowana w cukrzycy) lub przyjmowania placebo z towarzyszącą zmianą stylu życia w obu grupach badania [36]. Po zakładanym czasie obserwacji stwierdzano trwałą i istotną klinicznie utratę masy ciała:  $-14,9\%$  w grupie leczonej semaglutynem w porównaniu z  $-2,4\%$  w grupie przyjmującej placebo. Ponadto więcej uczestników badania leczonych semaglutynem w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo osiągnęło redukcję masy ciała na poziomie co najmniej 15%. Było to, odpowiednio, 50,5% w porównaniu z 4,9% pacjentów.

Z kolei STEP 2 było przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie pozorowanym badaniem randomizowanym, do którego włączono pacjentów z BMI większym lub równym 27 kg/m<sup>2</sup> i stężeniem

hemoglobiny glikowanej wynoszącym 7–10% oraz cukrzycą typu 2 rozpoznaną co najmniej pół roku przed rozpoczęciem badania [37]. Podobnie jak w badaniu STEP 1 w badaniu STEP 2 również osiągnięto lepsze i klinicznie znaczące zmniejszenie masy ciała u chorych leczonym 2,4 mg semaglutynu podawanego raz w tygodniu w porównaniu ze stosowaniem placebo [37]. Tym razem zmiana średniej masy ciała, począwszy od wartości wyjściowej, a skończywszy na 68. tygodniu obserwacji, wyniosła –9,6% u pacjentów leczonych 2,4 mg semaglutynu w porównaniu z –3,4% u osób otrzymujących placebo [37].

Celem badania STEP 3 było porównanie wpływu semaglutynu w dawce 2,4 mg raz w tygodniu z placebo na kontrolę masy ciała podawanych jako uzupełnienie intensywnej terapii behawioralnej z początkową dietą niskokaloryczną u pacjentów z nadwagą lub otyłością [38]. Do badania włączono pacjentów bez cukrzycy oraz z nadwagą ( $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ), obciążonych co najmniej 1 chorobą współistniejącą, lub z otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [38]. Wykazano, że semaglutyn w dawce 2,4 mg w porównaniu z placebo skutkowało znacznie większą utratą masy ciała w ciągu 68-tygodniowej obserwacji [38]. Szacowana średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –16,0% dla semaglutynu w porównaniu z –5,7% u pacjentów przyjmujących preparat placebo [38]. Co więcej, wyższy odsetek uczestników w grupie leczonej semaglutynem w porównaniu z przyjmującymi placebo osiągnął utratę masy ciała co najmniej 10% lub 15% (odpowiednio 75,3% vs. 27,0% i 55,8% vs. 13,2%) [38].

W badaniu STEP 4 brali udział dorośli z rozpoznaną nadwagą lub otyłością, u których oceniano trwałość leczenia w zakresie redukcji masy ciała [39]. Początkowo uczestnicy badania przeszli 20-tygodniowe wstępne leczenie semaglutynem w dawce 2,4 mg dawkowanym raz w tygodniu, ze średnią utratą masy ciała wynoszącą 10,6%, a następnie przydzielono ich losowo do kontynuacji leczenia semaglutynem w porównaniu z przyjmowaniem placebo przez dodatkowe 48 tygodni [39]. Pod koniec tego czasu obserwacji średnia zmiana masy ciała okazała się istotnie różna między badanymi grupami i wyniosła odpowiednio –7,9% w porównaniu z +6,9% [39]. Jak więc widać, efekt działania tego agonisty receptora GLP-1 nie jest trwały, a zatem musi być kontynuowany, aby osiągnąć dalszą redukcję masy ciała.

Z kolei celem zaplanowanego badania STEP 5 jest ocena trwałości utraty masy ciała za pomocą 2,4 mg sema-

glutynu w porównaniu z placebo w ciągu 2 lat obserwacji u pacjentów z nadwagą lub otyłością, bez cukrzycy typu 2 [40]. Wyniki tego badania nie są jeszcze dostępne.

Podsumowując, w serii badań z grupy STEP (1–5) analizowano skuteczność leczenia semaglutynem w dawce 2,4 mg, stosowanej raz w tygodniu u osób z otyłością w celu zmniejszenia masy ciała jako uzupełnienie zmian stylu życia, w tym oceniano tolerancję i bezpieczeństwa leczenia [40]. Obserwowano w nich obniżenie masy ciała na poziomie od –9,6 kg do –17,4 kg [40]. Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione badania z grupy STEP oraz wcześniejsze publikacje dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania u chorych na cukrzycę typu 2, w czerwcu 2021 roku FDA wydała pozwolenie na rejestrację semaglutynu w leczeniu nadwagi i otyłości [41]. Oczekiwana jest rejestracja europejska tego leku.

W badaniu SUSTAIN 6 stężenie hemoglobiny glikowanej obniżyło się z wyjściowego 8,7% do 7,6% w grupie otrzymującej 0,5 mg semaglutynu oraz do 7,3% w grupie leczonej dawką tego leku wynoszącą 1,0 mg [34]. W powyższym badaniu wykazano podobną częstość ciężkiej objawowej hipoglikemii (stężenie glukozy  $< 56 \text{ mg/dl}$ ) zarówno u chorych leczonych 0,5 mg, jak i 1,0 mg semaglutynu w porównaniu z podawaniem placebo (odpowiednio: 23,1% vs. 21,7% oraz 21,5% vs. 21,0%) [34]. Podobnie jak w przypadku liraglutynu, innymi często pojawiającymi się działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty oraz biegunka [42]. Objawy te występują z częstością 10–17%, zwykle na początku leczenia, i stopniowo ustępują [34]. Zdarzenia tego typu zgłaszano najczęściej w pierwszych miesiącach stosowania leku [42]. Dawka początkowa semaglutynu wynosi 0,25 mg (dawkowanie raz/tydz.). Następnie po 4 tygodniach należy ją zwiększyć do 0,5 mg/tydzień. Po kolejnych 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do docelowej, wynoszącej 1 mg/tydzień [42]. W przypadku stosowania równocześnie innych leków przeciw cukrzycowych, na przykład metforminy i/lub inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter 2*), ich dotychczasowe dawki mogą pozostać niezmienione [42].

W niedawno wykonanej metaanalizie obejmującej 28 randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych łącznie u ponad 50 tys. chorych, potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa leków stosowanych w terapii nadwagi lub otyłości, w tym jednego z agonistów receptora GLP-1 — liraglutynu [43]. Co więcej, wykazano, że utrata każdego kilograma masy ciała (niezależnie od

stosowanego leku) wiązała się z ograniczeniem śmiertelności całkowitej o 0,07% [43].

### **MECHANIZMY KARDIOPROTEKCYJNE GLP-1 — REDUKCJA TKANKI TŁUSZCZOWEJ, OGRANICZENIE STANU ZAPALNEGO, ZMNIJSZENIE OBWODU PASA; LIPIDY, NADCIŚNIENIE TĘTNICZE, BIAŁKO C-REAKTYWNE; WPLYW NA ŚRÓDBŁONEK I STABILIZACJĘ BLASZKI MIAŻDŻYCOWEJ**

Stabilna masa ciała jest utrzymywana dzięki dynamicznej równowadze, polegającej na regulacji poboru i wydatkowania energii z użyciem mechanizmów homeostatycznych [44]. Szacuje się, że potrzeba kumulacyjnego deficytu 3500 kcal, by zaobserwować redukcję masy ciała na poziomie 0,45 kg [44, 45]. Ta uproszczona zasada nie uwzględnia możliwych adaptacji fizjologicznych towarzyszących zmianie masy ciała, co jest szczególnie wyraźnie przy zmianie składu ciała [44]. Co więcej, potencjalnym czynnikiem zakłócającym utrzymanie utraty masy ciała jest fakt, że wydatek energetyczny zmniejsza się wraz z utratą masy ciała, co w połączeniu z podwyższoną homeostatyczną regulacją apetytu promuje zwiększenie masy ciała [44]. Dzięki mechanizmowi inkretynowemu peptyd GLP-1, który jest wydzielany przez komórki L w jelicie cienkim, zwiększa wydzielanie insuliny (zależnie od glukozy) w komórkach  $\beta$  trzustki oraz hamuje wytwarzanie glukozy przez wątrobę [44, 46, 47]. Co więcej, GLP-1 uznaje się za fizjologiczny, działający ośrodkowo regulator łaknienia, który ponadto — dzięki mechanizmowi opóźniania opróżniania żołądkowego — promuje redukcję masy ciała [44, 46, 47]. W niedawno przeprowadzonym badaniu SCALE, z udziałem pacjentów z nadwagą lub otyłością, którym dodatkowo do diety ubogokalorycznej dodawano liraglutyd w dawce 3 mg, wykazano istotne zmniejszenie masy ciała, wynoszące od 5,7% do 9,2% (6,0–8,8 kg) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,2% i 3,1% [0,2–3,0 kg]) [30]. Z kolei nowszy agonista receptora GLP-1 — semaglutyd — stosowany raz w tygodniu (podskórnie) w badaniach z grupy SUSTAIN wykazywał zależny od dawki wpływ na utratę masy ciała [48–50]. W badaniu służącym porównaniu skuteczności semaglutydu oraz liraglutytu w redukcji masy ciała u pacjentów z otyłością dowiedziono, że semaglutyd w dawce co najmniej 0,2 mg istotnie bardziej zmniejszał masę ciała (–13,8% do –11,2% vs. –7,8%) [51]. Zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób bez cukrzycy farmakokinetyka liraglutytu w dawce 3 mg wykazała wyraźną zależność efektu klinicznego, czyli

redukcji masy ciała, od ekspozycji na substancję czynną [52–54]. Co więcej, zarówno wyjściowa masa ciała, jak i płeć pacjenta były istotnymi czynnikami wpływającymi na poziom ekspozycji na liraglutyd [52–54]. Z tego powodu na leczenie znacznie lepiej odpowiadały kobiety (ekspozycja jest u nich większa o ok. 32%) oraz pacjenci z mniejszą wyjściową masą ciała [52–54]. Ponadto w badaniu klinicznym LEADER wykazano nieznaczny, ale istotny statystycznie trwały spadek ciśnienia tętniczego, tj. –1,2 mm Hg skurczowego oraz –0,6 mm Hg rozkurczowego, u chorych leczonych agonistą receptora dla GLP-1 — liraglutydem [28]. Z kolei w badaniu SUSTAIN 6 średnie skurczowe ciśnienie tętnicze w grupie leczonej semaglutydem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo było niższe o 1,3 mm Hg oraz o 2,6 mm Hg u pacjentów leczonych, odpowiednio, dawkami 0,5 mg oraz 1 mg tego leku [34]. Wskazuje to na potencjalną dodatkową korzyść z leczenia semaglutydem, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących leczenia stanu przedcukrzycowego i cukrzycy, ponieważ właśnie u chorych na cukrzycę typu 2 uzyskano główne dowody skuteczności sercowo-naczyniowej tej grupy leków [55]. Również w wytycznych ESC, dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, wskazuje się, że orlistat, naltrekson/bupropion oraz liraglutyd w dużej dawce, które są zarejestrowane w leczeniu nadwagi i otyłości, mogą służyć jako dodatek do zmiany stylu życia wykorzystywany w celu utrzymania redukcji masy ciała [13]. Co więcej, podobnie jak w wytycznych ESC odnoszących się do leczenia cukrzycy, rekomenduje się w nich (I klasa zaleceń) stosowanie agonistów receptora GLP-1 u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), co ma udowodnione korzyści rokownicze w tej grupie chorych [13].

Obecnie są do dyspozycji mocne dowody na to, że przewlekły stan zapalny jest czynnikiem ryzyka chorób naczyniowych, takich jak choroba wieńcowa oraz jej konsekwencje kliniczne, na przykład zawał serca [56]. Wywoływana przez bodźce prozapalne w komórkach śródbłonna naczyniowego ASCVD jest związana ze zwiększonym stężeniem w osoczu takich czynników prozapalnych, jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukina 6 (IL-6) oraz białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) [56–58]. Z tego powodu uważa się, że miażdżycy jest przewlekłym stanem zapalnym wynikającym z inwazji i akumu-

lacji komórek piankowatych w ścianach tętnic, a zatem w bezpośredni sposób wpływającym na ich budowę, remodeling oraz płynące z tego konsekwencje [59]. Dlatego również w ostatnich dużych, randomizowanych badaniach klinicznych koncentrowano się właśnie na stanie zapalnym jako celu terapeutycznym. Udowodniono, że podawanie przeciwzapalnych leków, takich jak kolchicina [60, 61] oraz kanakinumab [62] — przeciwciała monoklonalne przeciw IL-1 $\beta$ , wiązało się z korzystnym rokowaniem u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zarówno liraglutyd, jak i semaglutyd wykazały również bezpośrednie działania przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe obserwowane w badaniach przedklinicznych [60, 61]. W niektórych danych potwierdzono przeciwzapalne działanie obu agonistów receptora dla GLP-1 [63, 64]. Podawanie natywnych agonistów receptora GLP-1 chorym na cukrzycę typu 1 powodowało redukcję stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 czy międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne (ICAM, *intercellular adhesion molecule*), oraz markerów stresu oksydacyjnego — prostaglandyny F2 (PGF2, *prostaglandin F2*) [63, 64]. Dostępne dane z badań klinicznych sugerują zatem bezpośredni wpływ przeciwzapalny agonistów receptora GLP-1, a dodatkowo może się to wiązać z redukcją innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak nadmierna masa ciała czy podwyższone stężenia glukozy oraz nieprawidłowe stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [65].

### TOCZĄCE SIĘ BADANIA TYPU *CARDIOVASCULAR OUTCOMES TRIALS (CVOT) NOWYCH CZĄSTECZEK W TERAPII OTYŁOŚCI*

Trwające badanie SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity*; numer identyfikacyjny w systemie ClinicalTrials.gov: NCT03574597) zaprojektowano, aby ocenić, czy u pacjentów z nadwagą lub otyłością (BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) semaglutyd stosowany raz w tygodniu jako uzupełnienie standardowej opieki w obserwacji 2,5–5-letniej wpłynie na częstość występowania MACE. Do badania zostaną włączone osoby w wieku co najmniej 45 lat oraz z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, na przykład z przebyłym zawałem serca, przebyłym udarem niedokrwiennym lub krwotocznym albo objawową chorobą tętnic obwodowych z chromaniem przestankowym oraz wskaźnikiem kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) poniżej 0,85 (w spoczynku) lub po zabiegu rewaskularyzacji tętnic obwodowych, lub amputacji z powodu miażdżycy

w przeszłości. Pacjenci rozpoczynają leczenie podskórną postacią semaglutylu w dawce 0,24 mg, a dawka leku jest stopniowo zwiększana do docelowej, wynoszącej 2,4 mg. W badaniu SELECT założono rekrutację na poziomie ponad 17 tys. pacjentów; jego ukończenie zaplanowano na 2023 rok.

Kolejną cząsteczką, ocenianą w terapii nadwagi i otyłości, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 2, jest tirzepatyd. Jest to podwójny analog receptora GLP-1 oraz receptora polipeptydu inhibitującego żołądka (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*). W dotychczasowych badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 wykazano, że podawanie tirzepatylu wiązało się z istotnym obniżeniem stężenia hemoglobiny glikowanej (–2,4%) oraz masy ciała (–7,5 kg, –10,7 kg, –12,9 kg, odpowiednio, w grupach leczonych dawkami 5, 10 i 15 mg tirzepatylu) [66]. Bezpieczeństwo leczenia tirzepatylu jest obecnie oceniane w badaniu SURPASS-CVOT (*A Study of Tirzepatide [LY3298176] Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes*; numer identyfikacyjny w systemie ClinicalTrials.gov: NCT04255433), które jest dużym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem klinicznym III fazy, służącym ocenie zarówno równoważności, jak i wyższości tirzepatylu w stosunku do dulaglutylu (agonista receptora GLP-1). Badanie SURPASS CVOT obejmie 12,5 tys. chorych na cukrzycę typu 2 w wieku 40 lat, ze stężeniem hemoglobiny glikowanej od 7,5% do 10,5%, BMI większym lub równym 25 kg/m<sup>2</sup> oraz ASCVD.

Czas i przyszłe wyniki badań randomizowanych z sercowo-naczyniowymi punktami końcowymi pokażą, czy agoniści receptora GLP-1 stosowani w dużych dawkach (np. semaglutyd 2,4 mg), czy podwójni agoniści zarówno GLP-1, jak i GIP będą przyszłością w leczeniu otyłości, biorąc pod uwagę zarówno skuteczność leczenia, jak i tolerancję oraz bezpieczeństwo.

### CHIRURGIA BARIATRYCZNA

Niniejsza publikacja jest głównie poświęcona farmakoterapii, lecz — jak wiadomo — nie jest to jedyna forma leczenia nadwagi czy otyłości oraz ich następstw, w tym zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niedawno opublikowano również wyniki badania, w którym retrospektywnie oceniano skuteczność operacyjnego leczenia otyłości. Wykazano w nim, że operacje bariatryczne (metaboliczne) u chorych na cukrzycę typu 2 wiązały się z obniżeniem częstości występowania MACE o 39%.

Zakres przeprowadzonych operacji obejmował wyłącznie żołądkowe (Roux–en–Y) [63%], rękawową resekcję żołądka (32%), regulowaną opaskę żołądkową (5%) oraz wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastniczym (*biliopancreatic diversion with duodenal switch*) (0,04%) [20]. W niedawno opublikowanej metaanalizie obejmującej dane z badań obserwacyjnych przeprowadzonych łącznie u prawie 175 tys. uczestników wykazano, że interwencja w postaci operacji bariatrycznej wiązała się ze znacznie niższymi wskaźnikami śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (redukcja ryzyka 49,2%) w porównaniu z innymi metodami leczenia otyłości (różna w poszczególnych badaniach) [66]. Obliczono, że aby zapobiec jednemu dodatkowemu zgonowi w obserwacji 10-letniej, należy wykonać średnio 8,4 takiej interwencji. Warto podkreślić, że korzyści związane z dłuższym przeżyciem były znacznie bardziej widoczne u osób z wcześniej istniejącą cukrzycą niż u osób bez cukrzycy [66]. Z kolei metaanaliza badań randomizowanych dotyczących operacyjnego leczenia otyłości i jej wpływu na sercowo-naczyniowe punkty końcowe nie wykazała korzyści pod względem poprawy rokowania w tej grupie pacjentów [66]. Aktualnie dostępne dane nie są zatem jednoznaczne w zakresie wpływu operacyjnego leczenia otyłości na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz całkowitą, a badania wymagają kontynuacji we właściwie dobranych grupach i odpowiedniego czasu trwania.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie wszystkich dotychczasowych danych z badań obserwacyjnych oraz randomizowanych trzeba przyznać, że brakuje jednoznacznych dowodów świadczących, że farmakoterapia otyłości zmniejsza częstość występowania MACE. Najwięcej obiecujących danych pochodzi z badań klinicznych przeprowadzonych u chorych z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2. Dane te wskazują na dużą skuteczność agonistów receptora GLP-1 w leczeniu nadwagi i otyłości oraz zapobieganiu incydentów sercowo-naczyniowych. Toczące się badania, zarówno nad agonistami receptora GLP-1, jak i podwójnymi analogami GLP-1 oraz GIP, przyniosą nowe informacje dotyczące potencjalnej redukcji ryzyka MACE w tych grupach pacjentów.

## KONFLIKT INTERESÓW

Aleksander Siniarski — Novo Nordisk: honoraria za przygotowanie materiałów edukacyjnych; Grzegorz Gajos — Novo Nordisk, Lilly, Boehringer-Ingelheim.

## PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. Obesity and overweight: fact sheet 9 June 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (October 18, 2021).
- Placzkiewicz-Jankowska E, Czupryniak L, Strojek K, et al. Rozpoznanie i leczenie otyłości. Omówienie zasad postępowania zgodnie z aktualnymi wytycznymi. <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/wytyczne/258838.rozpoznanie-i-leczenie-otylosci-omowienie-zasad-postepowania-zgodnie-z-aktualnymi-wytycznymi> (February 23, 2021).
- Marques A, Peralta M, Naia A, et al. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018; 28(2): 295–300, doi: 10.1093/eurpub/ckx143, indexed in Pubmed: 29036436.
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373(9669): 1083–1096, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4, indexed in Pubmed: 19299006.
- Manson JE, Colditz G, Stampfer M, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322(13): 882–889, doi: 10.1056/nejm199003293221303.
- Calle EE, Thun M. Obesity and cancer. *Oncogene*. 2004; 23(38): 6365–6378, doi: 10.1038/sj.onc.1207751.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010; 15(6): 556–565, doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285, indexed in Pubmed: 20507889.
- Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491> (May 16, 2011).
- Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016; 353: i2156, doi: 10.1136/bmj.i2156, indexed in Pubmed: 27146380.
- Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 655–659, doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020, indexed in Pubmed: 32438328.
- Kim MS, Kim WJ, Khera AV, et al. Association between adiposity and cardiovascular outcomes: an umbrella review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3388–3403, doi: 10.1093/eurheartj/ehab454, indexed in Pubmed: 34333589.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309(1): 71–82, doi: 10.1001/jama.2012.113905, indexed in Pubmed: 23280227.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484, indexed in Pubmed: 34458905.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 145–154, doi: 10.1056/nejmoa1212914, indexed in Pubmed: 23796131.
- Polemiti E, Baudry J, Kuxhaus O, et al. BMI and BMI change following incident type 2 diabetes and risk of microvascular and macrovascular complications: the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia*. 2021; 64(4): 814–825, doi: 10.1007/s00125-020-05362-7, indexed in Pubmed: 33452586.
- Samborski P, Kucharski M. Historia otyłości jako zagadnienia medycznego. *Acta Medicorum Pol*. 2016; 6: 29–34.



17. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann Intern Med.* 2005; 143(5): 380–385, doi: [10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013](https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-5-200509060-00013), indexed in Pubmed: [16144896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16144896/).
18. Cannistra LB, Davis SM, Bauman AG. Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. *N Engl J Med.* 1997; 337(9): 636, doi: [10.1056/nejm199708283370912](https://doi.org/10.1056/nejm199708283370912), indexed in Pubmed: [9280831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9280831/).
19. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 905–917, doi: [10.1056/NEJMoa1003114](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003114), indexed in Pubmed: [20818901](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818901/).
20. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA.* 2019; 322(13): 1271–1282, doi: [10.1001/jama.2019.14231](https://doi.org/10.1001/jama.2019.14231), indexed in Pubmed: [31475297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31475297/).
21. FDA requests the withdrawal of the weight-loss drug Belviq, Belviq XR (lorcaserin) from the market. Potential risk of cancer outweighs the benefits. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market> (October 18, 2021).
22. Charakterystyka produktu leczniczego: Orlistat STADA 60 mg, kapsułki, twarde. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-07-26\\_SPC\\_OrlistatSTADA\\_60mg\\_VariA001\\_2012-06-11.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-07-26_SPC_OrlistatSTADA_60mg_VariA001_2012-06-11.pdf) (December 7, 2021).
23. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORLlistat and Cardiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin.* 2004; 20(9): 1393–1401, doi: [10.1185/030079904125004466](https://doi.org/10.1185/030079904125004466), indexed in Pubmed: [15383188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383188/).
24. Ardissino M, Vincent M, Hines O, et al. Long-term cardiovascular outcomes after orlistat therapy in patients with obesity: a nationwide, propensity-score matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ehjcvp/pvaa133](https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa133), indexed in Pubmed: [33991094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991094/).
25. Charakterystyka produktu leczniczego: Mysimba 8 mg + 90 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu. <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/ChPL%20Mysimba%202016.pdf> (December 7, 2021).
26. Sharfstein JM, Psaty BM. Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion: a study interrupted. *JAMA.* 2016; 315(10): 984–986, doi: [10.1001/jama.2016.1461](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1461), indexed in Pubmed: [26954405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954405/).
27. Nissen SE, Wolski K, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors. *JAMA.* 2016; 315(10): 990–1004, doi: [10.1001/jama.2016.1558](https://doi.org/10.1001/jama.2016.1558), indexed in Pubmed: [26954408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954408/).
28. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J.* 2013; 166(5): 823–30.e5, doi: [10.1016/j.ahj.2013.07.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.012), indexed in Pubmed: [24176437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176437/).
29. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 839–848, doi: [10.1056/NEJMoa1616011](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011), indexed in Pubmed: [28854085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854085/).
30. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujjoka K, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1411892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892), indexed in Pubmed: [26132939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26132939/).
31. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1916038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916038), indexed in Pubmed: [32233338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233338/).
32. Park JHa, Kim JuY, Choi JH, et al. Effectiveness of liraglutide 3 mg for the treatment of obesity in a real-world setting without intensive lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond).* 2021; 45(4): 776–786, doi: [10.1038/s41366-021-00739-z](https://doi.org/10.1038/s41366-021-00739-z), indexed in Pubmed: [33473176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473176/).
33. Charakterystyka produktu leczniczego: Saxenda, 6 mg/ml. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx\\_139439\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf) (December 7, 2021).
34. Marso SP, Bain S, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1834–1844, doi: [10.1056/nejmoa1607141](https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141).
35. Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 841–851, doi: [10.1056/nejmoa1901118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1901118), indexed in Pubmed: [31185157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185157/).
36. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11): 989, doi: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183), indexed in Pubmed: [33567185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567185/).
37. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. STEP 2 Study Group. Semaglutide 2-4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10278): 971–984, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0), indexed in Pubmed: [33667417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667417/).
38. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. STEP 3 Investigators. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1403–1413, doi: [10.1001/jama.2021.1831](https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831), indexed in Pubmed: [33625476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33625476/).
39. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. STEP 4 Investigators. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA.* 2021; 325(14): 1414–1425, doi: [10.1001/jama.2021.3224](https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224), indexed in Pubmed: [33755728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33755728/).
40. Kushner RF, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(6): 1050–1061, doi: [10.1002/oby.22794](https://doi.org/10.1002/oby.22794), indexed in Pubmed: [32441473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441473/).
41. U.S Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014> (October 9, 2021).
42. Charakterystyka produktu leczniczego: Ozempic 0,25 mg; 0,5 mg oraz 1 mg. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf) (December 7, 2021).
43. Capristo E, Maione A, Lucisano G, et al. Effects of weight loss medications on mortality and cardiovascular events: a systematic review of randomized controlled trials in adults with overweight and obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(9): 2587–2595, doi: [10.1016/j.numecd.2021.05.023](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.023), indexed in Pubmed: [34154892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154892/).
44. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev.* 2019; 20(6): 816–828, doi: [10.1111/obr.12841](https://doi.org/10.1111/obr.12841), indexed in Pubmed: [30972878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972878/).
45. Wishnofsky M. Caloric equivalents of gained or lost weight. *Am J Clin Nutr.* 1958; 6(5): 542–546, doi: [10.1093/ajcn/6.5.542](https://doi.org/10.1093/ajcn/6.5.542), indexed in Pubmed: [13594881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13594881/).
46. Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP, et al. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9): 4382–4389, doi: [10.1210/jcem.86.9.7877](https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7877), indexed in Pubmed: [11549680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11549680/).
47. Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 297(1-2): 127–136, doi: [10.1016/j.mce.2008.08.012](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012), indexed in Pubmed: [18786605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18786605/).
48. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-

- bo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(4): 251–260, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X), indexed in Pubmed: [28110911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110911/).
49. Ahrén Bo, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 341–354, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X), indexed in Pubmed: [28385659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28385659/).
50. Aroda VR, Bain S, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(5): 355–366, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30085-2).
51. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 392(10148): 637–649, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2), indexed in Pubmed: [30122305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122305/).
52. Wilding JPH, Overgaard RV, Jacobsen LV, et al. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(5): 491–499, doi: [10.1111/dom.12639](https://doi.org/10.1111/dom.12639), indexed in Pubmed: [26833744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833744/).
53. Ingwersen SH, Khurana M, Madabushi R, et al. Dosing rationale for liraglutide in type 2 diabetes mellitus: a pharmacometric assessment. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(12): 1815–1823, doi: [10.1177/0091270011430504](https://doi.org/10.1177/0091270011430504), indexed in Pubmed: [22174428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22174428/).
54. Overgaard RV, Petri KC, Jacobsen LV, et al. Liraglutide 3.0 mg for weight management: a population pharmacokinetic analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(11): 1413–1422, doi: [10.1007/s40262-016-0410-7](https://doi.org/10.1007/s40262-016-0410-7), indexed in Pubmed: [27193270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193270/).
55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Kardiol Pol.* 2019; 71(11): 319–394, doi: [10.5603/kp.2013.0289](https://doi.org/10.5603/kp.2013.0289).
56. Newby LK. Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2562–2563, doi: [10.1056/NEJMe1914378](https://doi.org/10.1056/NEJMe1914378), indexed in Pubmed: [31733139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733139/).
57. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Sokolowski A, et al. Carotid intima-media thickness, hs-CRP and TNF- are independently associated with cardiovascular event risk in patients with atherosclerotic occlusive disease. *Atherosclerosis.* 2011; 214(1): 185–190, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.017), indexed in Pubmed: [21067752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067752/).
58. Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, et al. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2000; 121(2): 255–260, doi: [10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01281.x), indexed in Pubmed: [10931139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931139/).
59. Lee YS, Jun HS. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 3094642, doi: [10.1155/2016/3094642](https://doi.org/10.1155/2016/3094642), indexed in Pubmed: [27110066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27110066/).
60. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2497–2505, doi: [10.1056/NEJMoa1912388](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388), indexed in Pubmed: [31733140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733140/).
61. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, et al. LoDoCo2 Trial Investigators, LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1838–1847, doi: [10.1056/NEJMoa2021372](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372), indexed in Pubmed: [32865380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865380/).
62. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12): 1119–1131, doi: [10.1056/NEJMoa1707914](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914), indexed in Pubmed: [28845751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/).
63. Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab.* 2015; 41(3): 183–194, doi: [10.1016/j.diabet.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.02.003), indexed in Pubmed: [25794703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794703/).
64. Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(8): 2346–2350, doi: [10.2337/dc12-2469](https://doi.org/10.2337/dc12-2469), indexed in Pubmed: [23564922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564922/).
65. Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab.* 2017; 43(Suppl 1): 2S3–2S2S12, doi: [10.1016/S1262-3636\(17\)30067-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30067-8), indexed in Pubmed: [28431669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431669/).
66. Ludvik B, Giorgino F, Jodar E E, et al. 78-LB: efficacy and safety of tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, compared with insulin degludec in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3). *Diabetes.* 2021; 70(Suppl 1), doi: [10.2337/db21-78-lb](https://doi.org/10.2337/db21-78-lb).

# Kwalifikacja do transplantacji serca. Wskazania i przeciwwskazania do zabiegu

## Qualification for heart transplantation. Indications and contraindications for the procedure

Bożena Szyguła-Jurkiewicz<sup>1</sup> , Kamila Kurkiewicz<sup>2</sup> , Mariusz Gąsior<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe III Katedry i Oddziału Klinicznego Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Mimo że obecnie transplantację serca (OHT) uważa się za standard postępowania u chorych ze skrajną niewydolnością serca (HF), u których wyczerpano inne możliwości leczenia, to należy pamiętać, że metodę tę zastosowano po raz pierwszy u człowieka nieco ponad 50 lat temu. Chociaż zabieg OHT jest stosunkowo łatwy technicznie, to jednak, aby uratować życie chorego ze skrajną HF i zachować odpowiednią jakość tego życia, konieczne jest spełnienie kilku istotnych warunków.

Kluczowy element postępowania to prawidłowa kwalifikacja chorego, czyli uwzględnienie wskazań i przeciwwskazań do OHT. Niezwykle ważna jest również systematyczna kontrola w czasie, w którym chory znajduje się na liście transplantacyjnej, a w szczególności monitorowanie zaostrzeń choroby, ocena wskazań do implantacji urządzeń do mechanicznego wspomaganie krążenia na podstawie klasyfikacji INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), a także przeniesienie chorego w odpowiednim momencie z planowej listy transplantacyjnej na listę pilną. Na ostatni istotny etap na drodze do zapewnienia cho-

remu adekwatnej jakości i długości życia po OHT składają się odpowiedni dobór dawcy i odpowiednie leczenie w okresach wczesnym i odległym po zabiegu.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 183–190*

**Słowa kluczowe:** skrajna niewydolność serca, transplantacja serca

### ABSTRACT

Although orthotopic heart transplantation (OHT) is currently considered the standard of management in patients with end-stage heart failure (HF), in whom other treatment options have been exhausted, it should be emphasized that this method was first used in humans just over 50 years ago. It is important to remember that while the OHT procedure is relatively easy technically, several important conditions must be taken for consideration to save the quality of life of a patient with HF.

The key element of management is proper qualification of a patient with end-stage HF. Moreover, systematic monitoring during the time when the patient is on the heart transplant waiting list is extremely important, particularly monitoring of disease exacerbations, assessment of indications for implantation of mechanical circulatory support devices based on the INTERMACS classification and transferring the patient from the planned to the urgent list in due time. The last important step to ensure adequate

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Szyguła- Jurkiewicz, prof. SUM  
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii,  
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41–800 Zabrze  
tel. +48 32 373 38 60  
e-mail: centrala4@wp.pl

**quality and length of life after OHT is appropriate donor selection and treatment in the early and late postoperative period.**

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 183–190*

**Key words:** *end-stage heart failure, heart transplantation*

## WPROWADZENIE

Mimo że transplantację serca (OHT, *orthotopic heart transplantation*) obecnie uważa się za standard postępowania u chorych ze skrajną niewydolnością serca (HF, *heart failure*), u których wyczerpano inne możliwości leczenia, to należy pamiętać, że metoda ta została zastosowana po raz pierwszy u człowieka nieco ponad 50 lat temu [1].

Jeszcze pod koniec XIX wieku profesor Theodor Billroth — twórca nowoczesnej chirurgii krtani, przelyku i jamy brzusznej — twierdził, że „chirurgowi, który ośmieliłby się dotknąć serca skalpelem, po prostu nie powinno się podawać ręki” [2, 3]. Jak wiadomo, postęp w medycynie zawsze wymagał wiedzy, ale przede wszystkim odwagi i konsekwencji. Osoby dokonujące przełomowych odkryć były często piętnowane za życia, ale doceniane przez historię. Na ogół techniki zabiegów chirurgicznych w początkowym etapie były opracowywane na zwierzętach, a dopiero potem stosowano je u człowieka [2, 3]. Zgodnie z tym scenariuszem już na początku XX wieku Carrel i Guthrie przeprowadzili heterotopowe przeszczepienie serca u królika i zapoczątkowali cały ciąg zdarzeń, które po latach doprowadziły do opracowania techniki operacyjnej i standardów przeprowadzania OHT [2, 3]. Pięćdziesiąt lat później Shumway i Lower, z użyciem krążenia pozaustrojowego, przeprowadzili ortotopowe przeszczepienie serca u psa. Technika, którą wtedy zastosowali — z pewnymi modyfikacjami — pozostała „złotym standardem” w transplantologii serca [2, 3].

Cztery lata po opracowaniu techniki operacyjnej przez Normana Shumwaya i Richarda Lowera zespół kierowany przez prof. Jamesa Hardy’ego na Uniwersytecie w Missisipi przeszczepił serce szympansa człowiekowi. Ta ksenotransplantacja została przeprowadzona u umierającego na wstrząs kardiogeny biorcy podłączonego do krążenia pozaustrojowego. Po wczesnym sukcesie operacyjnym i powrocie

funkcji przeszczepionego serca operacja zakończyła się niepowodzeniem. Czynność serca ustała godzinę po odłączeniu chorego od płucoserca. Przyczyną pierwotnej niewydolności graftu było prawdopodobnie nadostre odrzucanie. Po surowej krytyce ze strony środowiska medycznego i opinii publicznej dotyczącej aspektów etycznych tej procedury James Hardy był zmuszony wstrzymać swój kontrowersyjny program transplantacyjny [2, 3]. W 1967 roku nieznanemu dotąd zespół profesora Christiana Barnarda z Republiki Południowej Afryki dokonał pierwszego udanego przeszczepienia serca u 54-letniego mężczyzny. W ramach leczenia immunosupresyjnego zastosowano wtedy glikokortykosteroidy i azatioprynę. Pacjent zmarł 18 dni po zabiegu wskutek sepsy, ale był to milowy krok w rozwoju transplantologii [2, 3].

W 1969 profesor Jan Moll przeprowadził pierwszy zabieg OHT w Polsce, jednak pacjent zmarł kilkanaście godzin po operacji. W latach 60. dwudziestego wieku wczesne wyniki transplantacji narządów unaczynionych często były niesatysfakcjonujące. Po pierwsze dopiero powstawały standardy dotyczące kwalifikacji chorych do tego zabiegu. Ponadto w leczeniu immunosupresyjnym wykorzystywano glikokortykosteroidy i azatioprynę, które wykazywały stosunkowo słabe działanie immunosupresyjne i których stosowanie wiązało się z występowaniem wielu działań niepożądanych. Dopiero wprowadzenie w 1980 roku cyklosporyny istotnie zmniejszyło śmiertelność związaną z odrzucaniem przeszczepu w okresie pierwszego roku po OHT.

Pierwsze w Polsce udane przeszczepienie serca u człowieka w 1985 roku przeprowadzili prof. Zbigniew Religa z zespołem [2, 3].

## KWALIFIKACJA CHORYCH DO OHT

Należy pamiętać, że o ile zabieg OHT jest stosunkowo łatwy technicznie, o tyle, aby uratować życie chorego ze skrajną HF i zachować odpowiednią jakość tego życia, konieczne jest spełnienie kilku istotnych warunków. Kluczowy element postępowania to prawidłowa kwalifikacja chorego, czyli uwzględnienie wskazań i przeciwwskazań do OHT [1, 3]. Niezwykle ważna jest również systematyczna kontrola w czasie, w którym chory znajduje się na liście transplantacyjnej, a w szczególności monitorowanie zaostreń choroby, ocena wskazań do implantacji urządzeń do mechanicznego wspomaganie

krążenia (MCS, *mechanical circulatory support*) na podstawie klasyfikacji INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), a także przeniesienie chorego w odpowiednim momencie z planowej listy transplantacyjnej na listę pilną [1, 3]. Na ostatni istotny etap na drodze do zapewnienia choremu adekwatnej jakości i długości życia po OHT składają się odpowiedni dobór dawcy i odpowiednie leczenie w okresach wczesnym i odległym po zabiegu.

W celu prawidłowego przeprowadzenia wszystkich etapów kwalifikacji do OHT konieczne jest współdziałanie całego zespołu kardiologów, transplantologów i chirurgów, a następnie współpraca tego zespołu z koordynatorem transplantacyjnym. Niezwykle ważnym elementem leczenia pozostaje aktywny udział pacjenta w całym tym procesie, a przede wszystkim stały kontakt z zespołem leczącym oraz koordynatorem transplantacji. Konieczna jest również edukacja chorego przed zabiegiem, ponieważ życie po przeszczepieniu serca wiąże się z pewnymi ograniczeniami, takimi jak konieczność protokolarnych hospitalizacji (kontrolne biopsje mięśnia sercowego, koronarografie), systematyczne wizyty w poradni transplantacyjnej (ocena stanu klinicznego, ocena echokardiograficzna funkcji serca, ocena psychologiczna, pomiar stężeń leków immunosupresyjnych) oraz systematyczne badania profilaktyczne (profilaktyka powikłań leczenia immunosupresyjnego — nowotworów, zakażeń, niewydolności nerek).

Szacowana śmiertelność roczna u chorych ze skrajną HF wynosi około 30% [1, 4, 5].

Co może choremu zaoferować OHT? Według danych *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) roczna śmiertelność po OHT wynosi około 9%, a mediana przeżycia — 12–13 lat. Dla konkretnego chorego statystyka ta ma niewielkie znaczenie, ponieważ jest on jednostką niepowtarzalną i na jego przeżycie po zabiegu składa się wiele różnych czynników. Należy zdecydowanie podkreślić, że pierwszy rok po OHT wiąże się z występowaniem największych zagrożeń dla zdrowia i życia chorego, którymi są ostre odrzucanie i infekcje związane z nieadekwatną immunosupresją. Wprowadzenie nowoczesnych leków przeciwwirusowych i antybiotyków, a także rozwój genetycznej diagnostyki zakażeń wirusowych ograniczyły chorobowość i śmiertelność z powodu zakażeń. Możliwość stosowania nowocze-

snych leków immunosupresyjnych zmniejszyła z kolei częstość i nasilenie epizodów ostrego odrzucania.

W okresie pierwszego roku po OHT chory musi się zgłaszać na protokolarne biopsje serca, wiadomo bowiem, że zmiany histopatologiczne widoczne w wyinkach biopsyjnych i zaburzenia funkcji skurczowej komór występują znacznie wcześniej niż kliniczne objawy ostrego odrzucania [3]. Ponadto w pierwszym roku po zabiegu wskazane jest przeprowadzenie oceny naczyń wieńcowych na podstawie koronarografii, najlepiej połączonej z wewnątrzwieńcowym obrazowaniem ultrasonograficznym (IVUS, *intravascular ultrasound*), ponieważ w kolejnych latach po zabiegu istotnym elementem wpływającym na funkcję przeszczepu i przeżycie chorego jest waskulopatia przeszczepionego serca, traktowana jako przejaw przewlekłego odrzucania przeszczepu [3].

Dzięki powszechnie stosowanemu w pierwszym roku po OHT schematowi leczenia immunosupresyjnego, zawierającego takrolimus, mykofenolan mofetili i małą dawkę prednizonu, znacznie się zmniejszyła liczba epizodów ostrego odrzucania, które przed wprowadzeniem tych leków były główną przyczyną chorobowości i śmiertelności we wczesnym okresie po OHT [6]. Odpowiednie stężenia nowoczesnych leków immunosupresyjnych w połączeniu z leczeniem statynami obniżają również ryzyko wystąpienia waskulopatii przeszczepionego serca.

Silna immunosupresja inhibitorami kalcyneuryny wiąże się jednak z koniecznością monitorowania funkcji nerek, ponieważ leki te w przypadku niewystarczającego nawodnienia pacjenta i stosowania innych leków nefrotoksycznych mogą powodować niewydolność nerek. Celem monitorowania stężenia inhibitorów kalcyneuryny i doboru ich optymalnej dawki jest jak najdłuższe utrzymanie dobrej lub przynajmniej akceptowalnej funkcji nerek u biorcy serca [6]. Ponieważ jednak priorytet stanowi utrzymanie odpowiedniej funkcji serca nawet kosztem wywołania niewydolności nerek, to u pewnego odsetka chorych konieczność stosowania intensywnej immunosupresji może prowadzić do skrajnej niewydolności nerek, która powinna być leczona transplantacją nerek. Bardzo ważnym elementem postępowania z chorym po OHT jest omówienie z nim zasad leczenia immunosupresyjnego, a także podkreślenie konieczności unikania leków nefrotoksycznych, takich jak na przykład niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Wskazania do OHT to w ponad 90% przypadków zaawansowana HF u chorych, u których wyczerpano możliwości leczenia zachowawczego i interwencyjnego, takich jak na przykład MCS. U każdego z tych chorych konieczne jest spełnienie dwóch podstawowych warunków: wartość wskaźnika sercowego (CI, *cardiac index*) musi się mieścić poniżej 2 l/min/m<sup>2</sup>, a wartość maksymalnego zużycia tlenu w teście spiroergometrycznym musi być odpowiednia. Maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym (VO<sub>2</sub>max) (przy współczynniku wymiany oddechowej [RER, *respiratory exchange ratio*] VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> ≥ 1,05) wynoszące mniej niż 10 ml/kg mc./min stanowi bezwzględne wskazanie do OHT, z kolei wartość poniżej 12 ml/kg mc./min jest uzasadnionym wskazaniem do OHT u chorych leczonych beta-adrenolitykiem, a poniżej 14 ml/kg mc./min — u chorych nietolerujących leku beta-adrenolitycznego. W przypadku VO<sub>2</sub>max w przedziale między 14 a 20 ml/kg mc./min o wykonaniu OHT decydują dodatkowe czynniki. Wartość VO<sub>2</sub>max przekraczająca 20 ml/kg mc./min wskazuje, że HF nie jest wskazaniem do OHT.

Innymi, znacznie rzadszymi wskazaniami do OHT są niestabilna dławica piersiowa bez możliwości skutecznej rewaskularyzacji, ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca wymagające częstych interwencji wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*) mimo stosowanego leczenia farmakologicznego lub elektrofizjologicznego oraz łagodne i złośliwe nowotwory serca.

Schemat kwalifikacji do OHT obejmuje: ustalenie etiologii HF i ocenę możliwości poprawy funkcji skurczowej lewej komory za pomocą rewaskularyzacji, optymalizację leczenia farmakologicznego oraz implantację wewnątrzsercowych urządzeń wszczepialnych, wykonanie obiektywnych badań określających funkcję serca, wykluczenie przeciwwskazań do OHT, a także określenie trybu kwalifikacji (planowa lub pilna).

Poddany kwalifikacji do OHT chory niezależnie od jej wyniku (kwalifikacja do OHT, pozostawienie w grupie obserwacyjnej lub trwała dyskwalifikacja z zabiegu) powinien pozostawać pod opieką ośrodka transplantacyjnego w trybie ambulatoryjno-szpitalnym.

## WSKAZANIA I PRZECIWWSKAZANIA DO ZABIEGU

Podstawowym wskazaniem do OHT jest skrajna (zaawansowana) HF [6]. Jest to stan, w którym

optymalnie leczony chory spełnia następujące kryteria:

- 1) zaawansowana III lub IV klasa czynnościowa według *New York Heart Association* (NYHA);
- 2) ciężka dysfunkcja lewej lub prawej komory serca lub nieoperacyjna wada serca zastawkowa/wrodzona, lub utrzymujące się podwyższone stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*), potwierdzona ciężka dysfunkcja rozkurczowa lewej komory;
- 3) epizody zastoju płucnego lub systemowego wymagające podaży dożylnych diuretyków lub epizody małego rzutu wymagające podawania leków inotropowych/wazoaktywnych, lub złośliwe arytmie wymagające hospitalizacji lub nieplanowej wizyty przynajmniej raz w roku;
- 4) ciężkie ograniczenie wydolności wysiłkowej spowodowane przyczynami sercowymi (VO<sub>2</sub>max, test 6-minutowego marszu);
- 5) dysfunkcja wielonarządowa spowodowana HF lub nadciśnienie płucne typu 2.

Zarówno definicja zaawansowanej HF, jak i definicja kandydata do OHT dotyczy pacjentów leczonych optymalnie. Leczenie optymalne oznacza, że chorzy otrzymują maksymalne tolerowane dawki leków zalecanych w HF oraz posiadają wewnątrzsercowe urządzenie wszczepialne — kardiowerter-defibrylator (ICD) lub kardiowerter-defibrylator z funkcją resynchronizacji (CRT-D, *cardiac resynchronization therapy with defibrillator*) [1, 5, 7].

Optymalna dawka leku beta-adrenolitycznego to taka dawka, która pozwala na utrzymanie docelowej częstości rytmu serca w granicach od 60/min (przy rytmie zatokowym) do około 70/min w przypadku migotania przedsionków. W leczeniu HF, zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania z 2021 roku, zarejestrowane są dwa leki blokujące receptor beta-adrenergiczny (metoprolol i bisoprolol) oraz dwa beta-adrenolityki naczyniorozszerzające (karwedilol i nebiwolol) [1, 5]. Pierwsze z nich stosuje się u osób z tendencją do tachykardii, przy czym należy pamiętać, że metoprolol jest znacznie mniej kardioselektywny niż bisoprolol i dlatego nie preferuje się go u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą oskrzelową. Bisoprolol wykazuje 95-procentową kardioselektywność.

Beta-adrenolityki naczyniorozszerzające — nie-selektywny karwedilol działający poprzez receptory alfa- i beta-adrenergiczne oraz selektywny nebiwolol (który dodatkowo uwalnia tlenek azotu) — najczęściej stosuje się u osób z chorobami naczyń obwodowych, ponadto na ogół słabiej niż beta-adrenolityki spowalniają one częstość rytmu serca. U osób z tachykardią, u których przeciwwskazane jest stosowanie leków blokujących receptory beta, na przykład ze względu na zwężenia tętnic obwodowych, lub też którzy odniosą większą korzyść z przyjmowania beta-adrenolityków naczyniorozszerzających, bo na przykład wykazują podwyższone opory w łożysku płucnym, można stosować nebiwolol lub karwedilol w połączeniu z digoksyną (w przypadku migotania przedsionków) lub z iwabradyną (w przypadku rytmu zatokowego). Dołączenie do beta-adrenolityków naczyniorozszerzających wymienionych leków działających chronotropowo ujemnie pozwala na osiągnięcie docelowej częstości rytmu serca [5, 8].

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) cechuje efekt klasy, czyli w leczeniu HF korzystne działanie wykazuje każdy z nich. Konieczne jest jednak stopniowe zwiększanie ich dawek, co zapobiega zaburzeniom perfuzji narządów związanym z nadmiernym obniżeniem ciśnienia tętniczego. W przypadku udokumentowanych przeciwwskazań do stosowania ACEI należy stosować sartany (np. kandesartan, walsartan lub losartan) [5, 8].

Relatywnie nowy lek będący połączeniem antagonisty receptora dla angiotensyny i inhibitora neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*) — sakubitryl — może być alternatywą dla ACEI lub sartanów, jednakże u chorych ze skrajną HF powinien on być stosowany z dużą ostrożnością. Jego głównymi działaniami niepożądanym w tej grupie chorych są hipotonia i jej następstwa, czyli zaburzenia perfuzji nerek, wątroby, mózgu i serca. U chorych leczonych ARNI częściej niż w przypadku innych leków stosowanych w HF obserwuje się objawową hipotonię. W celu wykluczenia możliwości wystąpienia obrzęku naczynioruchowego po ARNI wskazane jest zastosowanie wcześniej ACEI, który należy odstawić przynajmniej 36 godzin przed włączeniem ARNI (sumowanie się działań niepożądanych). Należy pamiętać, że ARNI wchodzi w interakcje ze statynami, zwiększając ich stężenie w surowicy krwi. U chorych

z nadciśnieniem płucnym prekapilaro-postkapilarnym wymagających stosowania sildenafilu ARNI są przeciwwskazane ze względu na istotne ryzyko objawowej hipotonii. Spośród leków moczopędnych najbardziej skuteczny i powodujący najmniej działań niepożądanych jest torasemid.

Amiodaron to jedyny lek przeciwarrytmiczny, który można stosować u chorych z HF, ponieważ nie wykazuje on działania inotropowo ujemnego. Należy jednak pamiętać o jego licznych działaniach niepożądanych, które wymagają systematycznego monitorowania [8]. Iwabradyna jest lekiem, który można stosować u chorych z rytmem zatokowym, u których nie jest możliwe osiągnięcie rytmu docelowego za pomocą beta-adrenolityku.

Digoksyna ma obecnie mniejsze znaczenie w leczeniu HF niż w przeszłości. Dawniej beta-adrenolityki uważano za przeciwwskazane u chorych z HF ze względu na ich działanie inotropowo ujemne i wtedy właśnie digoksyna była głównym lekiem zmniejszającym częstość rytmu serca. Stosując digoksynę, należy pamiętać, że wskazane jest monitorowanie stężenia tego leku w surowicy krwi, ze względu na możliwość działania proarytmicznego tego leku, nasilanego przez hipokaliemię [8].

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania u chorych z HF w I klasie zaleceń są rekomendowane dapagliflozyna lub empagliflozyna [5]. Ich stosowanie u chorych ze skrajną HF wymaga jednak dalszych badań.

Ważnym elementem optymalnego leczenia chorych z HF jest unikanie grup leków wpływających na pogorszenie przebiegu schorzenia. Są to przede wszystkim tiazolidinediony (glitazony), które są bezwzględnie przeciwwskazane w zaawansowanej HF, ponieważ powodują hiperwolemię. Z kolei niesteroidowe leki przeciwzapalne i koksycyby nasilają zatrzymywanie wody, zwiększają ryzyko działań niepożądanych diuretyków, ACEI, sartanów i antagonistów aldosteronu. Diltiazem i werapamil zwiększają ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF. Glikokortykosteroidy nasilają zatrzymywanie wody oraz zwiększają ryzyko hipokaliemii. Sole litu i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne działają proarytmicznie, zwiększają ryzyko zaostrzenia HF i hipotensji. W przypadku stwierdzonej depresji —

szczególnie częściej u chorych znajdujących się na liście transplantacyjnej — są dopuszczalne leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) [5, 8]. Krótkodziałający dihidropirydynowi antagoniści wapnia nie powinni być stosowani w tej grupie chorych, ponieważ powodują aktywację współczulną i zwiększają śmiertelność. Leki alfa-adrenolityczne nasilają zatrzymanie wody i predysponują do hipotensji, dlatego w przypadku przerostu prostaty zaleca się zastąpienie ich inhibitorami 5-alfa reduktazy.

Przeciwwskazania do OHT obejmują:

- nieodwracalne nadciśnienie płucne (naczyniowy opór płucny [PVR, *pulmonary vascular resistance*]) ponad 6 j. Wooda;
- ciężkie uszkodzenie mięszu płuc (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa [FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*]) poniżej 1,5 l/s;
- chorobę nowotworową (poniżej czasu karencji);
- czynne zakażenie;
- aktywną chorobę wrzodową żołądka i/lub dwunastnicy;
- zmiany narządowe w przebiegu cukrzycy;
- ciężkie choroby naczyń obwodowych;
- poważne schorzenia układu nerwowego, w tym udar mózgu z ubytkami neurologicznymi;
- nieodwracalną niewydolność nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/kg mc./min);
- ciężką, nieodwracalną niewydolność wątroby;
- alkoholizm, narkomanię;
- choroby psychiczne i upośledzenie umysłowe uniemożliwiające stosowanie się do zaleceń leczniczych;
- znaczną otyłość (problem z doborem dawcy, powikłania okołoperacyjne);
- nasiloną osteoporozę.

U każdego chorego poddanego kwalifikacji do OHT konieczne jest przeprowadzenie badań wykluczających obecność przeciwwskazań do zabiegu. Podstawowe przeciwwskazanie do OHT to nadciśnienie płucne prekapilarne-postkapilarne. Jeśli na podstawie cewnikowania prawego serca stwierdza się cechy nadciśnienia płucnego prekapilarne-postkapilarne (ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej [PAP, *pulmonary artery pressure*] > 50 mm Hg, gradient transpulmonarny

[TPG, *transpulmonary pressure gradient*] > 15 mm Hg i PVR > 3 j. Wooda), to konieczna jest ocena odwracalności nadciśnienia płucnego (próba z zastosowaniem nitroprusydku sodu). W przypadku stwierdzenia odwracalności nadciśnienia płucnego (bez spadku wartości ciśnienia systemowego < 85 mm Hg) stosuje się (poza optymalną terapią farmakologiczną) sildenafil w zwiększanych dawkach, do osiągnięcia dawek docelowych 3 razy 50 mg. Kontrolne cewnikowania serca powinny być wykonywane u takich osób co 3–6 miesięcy. U chorych z nieodwracalnym farmakologicznie nadciśnieniem płucnym prekapilarne-postkapilarne możliwe jest zastosowanie mechanicznego wspomaganie krążenia jako „pomostu do kandydowania” [1, 3, 5, 9, 10].

Pozostałe badania, które należy przeprowadzić u każdego chorego w celu wykluczenia ognisk zapalnych i nowotworów, to: kolonoskopia, panendoskopia, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, konsultacja ginekologiczna/urologiczna, konsultacja diabetologiczna, badanie dopplerowskie tętnic szyjnych i tętnic kończyn dolnych, tomografia komputerowa naczyń klatki piersiowej i jamy brzusznej. Ponadto należy przeprowadzić badanie psychologiczne i psychiatryczne w celu wykluczenia uzależnień oraz wykazania możliwości współpracy chorego w ramach procesu terapeutycznego. Względny przeciwwskazaniem do zabiegu jest otyłość, która stwarza problem z doborem dawcy, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania powikłań okołoperacyjnych.

## MECHANICZNE WSPOMAGANIE SERCA JAKO POMOST DO OHT

Zgodnie z obowiązującymi obecnie wytycznymi ESC [5] do MCS traktowanego jako pomost do OHT kwalifikują się chorzy, u których mimo optymalnej terapii farmakologicznej i implantowanego urządzenia wewnątrzsercowego (ICD/CRT-D) od ponad 2 miesięcy utrzymują się objawy ciężkiej HF oraz przynajmniej dwa z poniższych:

- konieczność przynajmniej 3-krotnej hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF bez uchwytne-go czynnika wywołującego w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją;
- zależność od wlewu dożylnych leków inotropowych;



- upośledzenie funkcji wątroby lub nerek związane ze zmniejszoną perfuzją narządów spowodowaną niskim rzutem minutowym serca;
- $VO_2\max$  poniżej 12 ml/kg m.c./min. i frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) poniżej 25%;
- brak ciężkiej dysfunkcji prawej komory i ciężkiej niedomykalności zastawki trójdzielnej.

Parametry hemodynamiczne stanowiące kryterium kwalifikacji do implantacji MCS to:

- skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 80 mm Hg;
- CI poniżej 2 l/min/m<sup>2</sup>;
- ośrodkowe ciśnienie żyłne ponad 20 mm Hg;
- ciśnienie zaklinowania ponad 20 mm Hg.

Podczas kwalifikacji do MCS przydatnym narzędziem stratyfikacji ryzyka jest skala INTERMACS, która określa stopień pilności zabiegu [3]:

- INTERMACS 1: wstrząs kardiogeny oporny na leki inotropowe z objawami hipoperfuzji narządowej, interwencja — kilka godzin;
- INTERMACS 2: postępujące pogorszenie mimo stosowania leków inotropowych, interwencja — kilka dni;
- INTERMACS 3: pacjent stabilny, ale zależny od leków inotropowych, interwencja — tygodnie lub miesiące;
- INTERMACS 4: objawy HF w spoczynku, ale brak konieczności podawania leków inotropowych. Konieczne duże dawki diuretyków, interwencja — tygodnie lub miesiące;
- INTERMACS 5: brak dolegliwości w spoczynku, ale niemożliwe wykonywanie jakiegokolwiek wysiłku. Zwiększanie dawek diuretyków jest nieskuteczne i może pogarszać funkcję nerek. Stopień pilności interwencji zależy od efektów leczenia, oceny odżywienia, a także funkcji nerek i wątroby;
- INTERMACS 6: ograniczenie tolerancji wysiłku. Brak objawów przewodnienia i dolegliwości w spoczynku. Każdy większy wysiłek powoduje uczucie duszności. Stopień pilności interwencji zależy od efektu leczenia;
- INTERMACS 7: chory w stanie stabilnym, w III klasie czynnościowej według NYHA, niewymagający ani systemu wspomagania lewokomorowego (LVAD, *left ventricular assist device*), ani OHT.

Przeciwwskazania do implantacji MCS obejmują:

- nieodwracalne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN);
- uogólnioną chorobę nowotworową;
- nieodwracalne uszkodzenie narządów;
- oporne na leczenie zakażenie;
- rozsiane skrzepiny wewnątrzsercowe;
- ciężką niewydolność prawej komory.

O kwalifikacji do leczenia metodą OHT nie może jednak decydować wyłącznie ocena aktualnego stanu chorego. Konieczne jest prognozowanie czasu przeżycia. Do oceny rokowania u ambulatoryjnych chorych ze skrajną HF można stosować skalę prognostyczne w połączeniu z pomiarem maksymalnego zużycia tlenu w teście spiroergometrycznym. Podczas kwalifikacji chorego do OHT powinno być brane pod uwagę szacowane roczne przeżycie w skali *Seattle Heart Failure Model* (SHFM) oraz ryzyko zgonu oceniane na podstawie skali *Heart Failure Survival Scores* (HFSS) [1, 5, 11].

## PODSUMOWANIE

Wyzwaniem, które stoi przed lekarzami zajmującymi się kwalifikacją do OHT, jest nie tylko zabieg chirurgiczny, ale przede wszystkim ratowanie życia chorego ze skrajną HF. Aby pacjent odniósł długotrwałą korzyść z zabiegu, konieczne jest jednak spełnienie kilku ważnych warunków:

- 1) optymalne leczenie za pomocą farmakoterapii oraz wewnątrzsercowych urządzeń wszczepialnych zgodne z obowiązującymi standardami leczenia HF;
- 2) prawidłowa kwalifikacja chorego, czyli uwzględnienie wskazań i przeciwwskazań do OHT;
- 3) systematyczna kontrola w czasie, w którym chory znajduje się na liście transplantacyjnej, a w szczególności monitorowanie zaostrzeń choroby i ewentualne przeniesienie chorego z planowej listy transplantacyjnej na listę pilną; w razie potrzeby implantacja MCS na podstawie klasyfikacji INTERMACS;
- 4) odpowiedni dobór dawcy i adekwatne leczenie w okresach wczesnym i odległym po transplantacji.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## PIŚMIENNITWO

1. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35(1): 1–23, doi: [10.1016/j.healun.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023), indexed in Pubmed: [26776864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776864/).
2. Tilney NL. Przeszczep. Od mitów do rzeczywistości. Medical Science International, Warszawa 2005.
3. Cierpka L, Durlik M. Transplantologia kliniczna. Termedia, Poznań 2015.
4. Jaworska I, Pudło R, Pacholewicz J, et al. Powrót do życia chorych po transplantacji i ocena jego jakości. *Kardiochir Torakochir Pol.* 2011; 8(1): 153–156.
5. Meunier-McVey N. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *EMJ Cardiology.* 2021; 22–25, doi: [10.33590/emjcardiol/21f1011](https://doi.org/10.33590/emjcardiol/21f1011).
6. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(8): 914–956, doi: [10.1016/j.healun.2010.05.034](https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034), indexed in Pubmed: [20643330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20643330/).
7. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(11): 1505–1535, doi: [10.1002/ejhf.1236](https://doi.org/10.1002/ejhf.1236), indexed in Pubmed: [29806100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806100/).
8. Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. PWZL, Warszawa 2017.
9. Nadziakiewicz P, Szygula-Jurkiewicz B, Niklewski T, et al. Effects of left ventricular assist device support on end-organ function in patients with heart failure: comparison of pulsatile- and continuous-flow support in a single-center experience. *Transplant Proc.* 2016; 48(5): 1775–1780, doi: [10.1016/j.transproceed.2016.01.071](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.071), indexed in Pubmed: [27496490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496490/).
10. Nadziakiewicz P, Borkowski J, Szygula-Jurkiewicz B, et al. Right ventricular function in patients with left ventricular assist device support by pulsatile Polvad MEV and continuous-flow pumps heartware and Heartmate II. *Transplant Proc.* 2016; 48(5): 1786–1790, doi: [10.1016/j.transproceed.2016.01.065](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.01.065), indexed in Pubmed: [27496492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496492/).
11. Szczurek W, Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczyński MW, et al. Prognostic value of selected risk scales in patients with end-stage heart failure. *Kardiol Pol.* 2018; 76(9): 1320–1326, doi: [10.5603/KPa2018.0090](https://doi.org/10.5603/KPa2018.0090), indexed in Pubmed: [29633233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29633233/).

# Allopurinol — szczególne miejsce leku na tle wiedzy o wpływie hiperurykემii na ryzyko sercowo-naczyniowe

Allopurinol: a special place of the drug in the knowledge of the influence of hyperuricemia on cardiovascular risk

Justyna Domienik-Karłowicz<sup>1\*</sup> , Marcin Barylski<sup>2, 3\*</sup> , Krzysztof J. Filipiak<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>3</sup>Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej — Centralny Szpital Weteranów w Warszawie

<sup>4</sup>Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

\*Równoważny wkład w powstanie publikacji

## STRESZCZENIE

Szereg dokumentów, w tym „Konsensus ekspertów dotyczący diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią (HU) oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym” wskazuje na optymalne docelowe stężenie kwasu moczowego (sUA) na poziomie 5–6 mg/dL (360 μmol/l) i na wartość < 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (obejmującym ≥ 2 z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar mózgu lub zawał serca, przewlekła choroba nerek) oraz wartość < 6 mg/dl u pozostałych pacjentów jako wartość docelową w leczeniu HU. Niezwykle korzystny wpływ allopurinolu — inhibitora oksydazy ksantynowej (XOI) na układ sercowo-naczyniowy, udowodniony w wielu próbach klinicznych — wynika z jego silnego potencjału obniżającego sUA i istotnego działania antyoksydacyjnego, dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę hamowania oksydazy ksantynowej w różnych postaciach niedokrwienych i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej niewydolności serca. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu HU w prawie wszystkich wytycznych są XOI, a allopurinol zaleca się jako lek pierwszego rzutu w terapii obniżającej stężenie moczanu. Częścią terapii, ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU, powinno być skuteczne leczenie tych chorób. Jednoznacznym celem powinno się stać osiągnięcie wartości docelowych sUA u 100% leczonych pacjentów. Należy rozważyć początkową dawkę allopurinolu od 100 mg do 200 mg/dobę w łagodnym zaawansowaniu choroby, od 300 do 600 mg/dobę w umiarkowanym zaawansowaniu choroby i od 700 do 900 mg/dobę w istotnym zaawansowaniu choroby — aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego sUA. Co więcej, należy monitorować leczenie co najmniej 2 razy w roku i zwiększać dawkę,

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Justyna Domienik-Karłowicz, FESC  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel. +48 22 502 11 44  
e-mail: jdomienik@tlen.pl

jeśli cel terapeutyczny mimo stosowania leczenia HU, leczenia chorób współistniejących oraz zmiany stylu życia nie zostanie osiągnięty.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 191–199*

**Słowa kluczowe:** kwas moczowy, hiperurykemia, ryzyko sercowo-naczyniowe, allopurinol

#### ABSTRACT

Several documents, including the “Expert Consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk” indicate an optimal target uric acid (sUA, serum uric acid) level of 5–6 mg/dL (360  $\mu$ mol/L) and indicate the value of < 5 mg/dl in patients with high cardiovascular risk (including at least two of the following: hypertension, diabetes, dyslipidaemia, recent stroke or myocardial infarction, chronic kidney disease) and < 6 mg/dl in other patients as a target for the treatment of hyperuricemia (HU). The extremely beneficial effect of allopurinol — a xanthine oxidase inhibitor (XOI) on the cardiovascular system, proven in many clinical trials, results from its strong potential to reduce uric acid concentration and significant antioxidant activity, thanks to the ability to inhibit the production of reactive oxygen species. Growing evidence points to the key role of xanthine oxidase inhibition in various forms of ischemic and other types of tissue and vascular damage, inflammatory processes and chronic heart failure. XOI are the first-line drug in the treatment of HU and almost all guidelines recommend allopurinol as the first-line urate-lowering therapy. Effective treatment of these diseases should be part of therapy since comorbidities increase the incidence of HU. The clear goal should be to achieve sUA targets in 100% of treated patients. The initial dose of allopurinol, from 100 mg to 200 mg daily in mild disease, 300 to 600 mg daily in moderate disease, and 700 to 900 mg daily in advanced disease, should be considered until the target of the assumed concentration of sUA is achieved. Moreover, treatment should be monitored at least twice a year and the dose should be escalated if the therapeutic goal is not achieved despite treatment for HU, treatment of comorbidities and lifestyle changes.

*Choroby Serca i Naczyń 2021, 18 (4), 191–199*

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, cardiovascular risk, allopurinol

#### WPROWADZENIE

Definicja hiperurykemii (HU, *hyperuricemia*) nie jest jednoznacznie określona w wielu opublikowanych badaniach, co powoduje, że dotyczące jej dane oraz zależności między stężeniem kwasu moczowego (sUA, *serum uric acid*) a innymi chorobami są w wielu przypadkach bardzo trudne do interpretacji i niespójne. W szeregu dokumentach, w tym „Konsensusie ekspertów dotyczącym diagnozowania i leczenia pacjentów z hiperurykemią oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym”, wskazuje się na optymalne docelowe sUA na poziomie 5–6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) i na wartość < 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (CV, *cardiovascular*) (obejmującym  $\geq 2$  z następujących czynników: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, niedawny udar lub zawał serca, przewlekła choroba nerek) oraz wartość < 6 mg/dl u pozostałych pacjentów

jako wartość docelową w leczeniu HU [1]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w badaniu PAMELA (*Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni*), obejmującym 2045 osób losowo rekrutowanych z populacji ogólnej i poddanych bardzo szczegółowej ocenie profilu ryzyka CV, potwierdzono jako optymalne oczekiwane sUA na poziomie 5 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV, a wartość graniczną sUA wynoszącą 5,4 mg/dl jako zapewniającą najlepszy stosunek czułości do specyficzności badania w prognozowaniu ryzyka śmiertelności CV oraz 4,9 mg/dl dla śmiertelności całkowitej [2].

Najnowsze dane naukowe wskazują, że średnie sUA w wielu populacjach stale wzrasta, a częstość występowania HU zwiększa się z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą ze względu na pozytywny wpływ estrogenów na wydalanie moczanów przez nerki (średnio ok. 20%). Najwyższy odsetek HU wynosił 27,8%

wśród osób w wieku 80 lat lub starszych. Wśród pacjentów w wieku 65 lat i starszych częstość występowania HU wynosiła 27,2% [3].

### ALLOPURINOL — SZCZEGÓLNE MIEJSCE NA TLE WIEDZY O WPŁYWIE HIPERURYKEMII NA RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Niezwykle korzystny wpływ allopurinolu — inhibitora oksydazy ksantynowej (XOI, *xanthine oxidase inhibitor*) na układ CV, udowodniony w wielu próbach klinicznych — wynika prawdopodobnie nie tylko z jego silnego potencjału obniżania sUA, ale również z istotnego działania antyoksydacyjnego, dzięki zdolności hamowania wytwarzania reaktywnych form tlenu [4, 5]. Coraz więcej dowodów wskazuje na kluczową rolę hamowania oksydazy ksantynowej w różnych postaciach niedokrwienych i innych typach uszkodzeń tkanek i naczyń, procesach zapalnych czy przewlekłej niewydolności serca (HF, *heart failure*) [6].

W badaniu kohortowym, w którym analizowano dane od 7135 pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat, wykazano, że częstość zdarzeń CV wynosiła 74,0 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 61,9–66,1)/1000 osobolat w grupie przyjmującej 100 mg allopurinolu, 69,7 (95% CI: 49,6–89,8) w grupie przyjmującej 200 mg allopurinolu i 47,6 (95% CI: 38,4–56,9) w grupie przyjmującej  $\geq 300$  mg allopurinolu [7]. Co więcej, przyjmowanie allopurinolu w dużych dawkach ( $\geq 300$  mg/d.) wiązało się z obniżonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (skorygowany współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*]: 0,65; 95% CI: 0,42–0,99) [8, 9].

Korzystny wpływ leczenia allopurinolem na zmniejszenie śmiertelności potwierdzono w badaniu przeprowadzonym w populacji chorych z HU (sUA w surowicy  $> 7,0$  mg/dl [ $> 416$   $\mu\text{mol/l}$ ]). Do badania włączono pacjentów w wieku  $\geq 40$  lat i porównano całkowite ryzyko zgonu między leczonymi allopurinolem ( $n = 2483$ ) i osobami, które go nie stosowały ( $n = 7441$ ). Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię tym lekiem, byli wyjściowo bardziej obciążeni czynnikami prognostycznymi dla śmiertelności, charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem masy ciała i większą częstością występowania chorób współistniejących. Po uwzględnieniu wyjściowego sUA wykazano, że leczenie allopurinolem wiązało się z niższym ryzykiem śmiertelności całkowitej o 22% (HR: 0,78; 95% CI: 0,67–0,91) [9].

W innym badaniu analizie poddano pacjentów w wieku  $\geq 40$  lat, u których rozpoznano HU (sUA w surowicy 6,0 mg/dl [ $> 357$   $\mu\text{mol/l}$ ] u kobiet i 7,0 mg/dl [ $> 416$   $\mu\text{mol/l}$ ] u mężczyzn). Spośród 5927 leczonych allopurinolem

i 5927 osób, które go nie stosowały, w czasie obserwacji (śr. 2,9 roku) zmarło odpowiednio 654 i 718 osób. Leczenie allopurinolem wiązało się zatem z niższym o 11% ryzykiem śmiertelności całkowitej (HR: 0,89; 95% CI: 0,80–0,99) [10]. Wyniki tych badań pośrednio wskazują, że leczenie allopurinolem może zapewnić poprawę przeżycia u pacjentów z HU.

Istotną rolę trwającego 6 tygodni leczenia allopurinolem (600 mg/d.) w porównaniu ze stosowaniem placebo wykazano w niewielkim randomizowanym badaniu kontrolnym z udziałem 65 pacjentów w wieku 18–85 lat, z udokumentowaną angiograficznie chorobą wieńcową, dodatnim testem wysiłkowym i stabilną dławicą piersiową od co najmniej 2 miesięcy. W badaniu tym allopurinol w porównaniu z placebo zwiększył medianę czasu do obniżenia odcinka ST do 298 s (zakres międzykwartylowy [IQR, *interquartile range*] 211–408) vs. 249 s (IQR: 200–375;  $p = 0,0002$ ) [11]. Podobnie wyniki innego, niewielkiego, randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania kontrolowanego placebo ( $n = 65$ ) u pacjentów z chorobą wieńcową i przerostem lewej komory (LV, *left ventricle*) wykazały istotne zmniejszenie masy LV i objętości skurczowej LV u pacjentów otrzymujących 600 mg allopurinolu w porównaniu z placebo (odpowiednio:  $-5,2 \pm 5,8$  g vs.  $-1,3 \pm 4,48$  g;  $p = 0,007$  oraz  $-2,81 \pm 7,8$  ml vs.  $+1,3 \pm 7,22$  ml;  $p = 0,047$ ) [12]. Higgins i wsp. [13] w systematycznym przeglądzie i metaanalizie 40 badań potwierdzili, że XOI poprawiają funkcję śródbłonna i zmniejszają stężenie markerów stresu oksydacyjnego. Opisano także zależny od dawki związek allopurinolu z funkcją śródbłonna, ilustrując wpływ naczyniowego stresu oksydacyjnego [14].

W wielu badaniach oceniano wpływ XOI na ciśnienie tętnicze. Według danych UK *Clinical Practice Research Datalink* stosowanie allopurinolu jest niezależnie związane z obniżeniem zarówno skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) ciśnienia tętniczego [15].

Leczenie allopurinolem ( $2 \times 200$  mg/d. przez 6 tygodni) w porównaniu z placebo powodowało średnią zmianę wartości SBP ( $-6,9$  mm Hg; 95% CI: od  $-4,5$  do  $-9,3$  mm Hg vs.  $-2,0$  mm Hg; 95% CI: od 0,3 do  $-4,3$  mm Hg;  $p = 0,009$ ) i DBP ( $-5,1$  mm Hg; 95% CI: od  $-2,5$  do  $-7,8$  mm Hg vs.  $-2,4$  mm Hg; 95% CI: od 0,2 do  $-4,1$  mm Hg;  $p = 0,05$ ) [16].

Kolejnych dowodów na korzystny wpływ allopurinolu na obniżenie ciśnienia tętniczego dostarczyła publikacja Agarwala i wsp. [17]. W przeprowadzonej metaanalizie,

obejmującej 10 badań klinicznych (738 uczestników), wśród chorych stosujących allopurinol w porównaniu z grupą kontrolną (niestosującą tego leku), SBP obniżyło się o 3,3 mm Hg (95% CI: 1,4–5,3 mm Hg;  $p = 0,001$ ), a DBP o 1,3 mm Hg (95% CI: 0,1–2,5 mm Hg;  $p = 0,03$ ) [17]. Potwierdza to, że stosowanie allopurinolu jest związane z małym, ale znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego. Efekt ten to potencjał do wykorzystania w optymalizacji terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z HU. Podobnych wniosków dostarczyła także metaanaliza zespołu z Chin, w której wykazano, że allopurinol obniża SBP i DBP u pacjentów z HU [18].

Nie wiadomo, czy sUA w surowicy stanowi przyczynowy czynnik podwyższenia ciśnienia tętniczego i upośledzonej podatności naczyń. Należy jednak wspomnieć o badaniu, w którym u leczonych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym allopurinol zwiększył podatność aorty niezależnie od zastosowanych leków przeciwnadciśnieniowych [19]. Ta obserwacja jest zgodna z faktem, że hamowanie oksydazy ksantynowej za pomocą allopurinolu w jednym z badań znacząco zmniejszało odbicie fali tętniczej oceniane na podstawie wskaźnika wzmocnienia (wykładnika sztywności tętnic) u osób po przebytym udarze mózgu [20].

W opublikowanym na łamach czasopisma „Hypertension” w 2016 roku badaniu przyjmowanie allopurinolu wiązało się z obniżeniem ciśnienia tętniczego u nastolatków i znacznie niższym ryzykiem udaru mózgu (HR: 0,50; 95% CI: 0,32–0,80) oraz poważnych zdarzeń sercowych (HR: 0,61; 95% CI: 0,43–0,87). Leczenie dużymi dawkami, tj.  $\geq 300$  mg/dobę, wiązało się z niższym ryzykiem udaru (HR: 0,58; 95% CI: 0,36–0,94) i poważnych zdarzeń sercowych (HR: 0,65; 95% CI: 0,46–0,93) [21]. Dane z przytoczonych badań wskazują na potencjalną istotną rolę allopurinolu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową HU, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka CV.

W kilku badaniach sprawdzano również hipotezę ewentualnego korzystnego wpływu hamowania oksydazy ksantynowej na przebieg HF. Thanassoulis i wsp. [22] w dużym obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym u pacjentów z HF i dną moczanową ( $n = 25\ 090$ ) wykazali, że ponad 30-dniowa terapia za pomocą XOII wiązała się ze zmniejszeniem liczby ponownych hospitalizacji spowodowanych HF lub zgonów (skorygowane ryzyko względne [RR, *relative risk*]: 0,69; 95% CI: 0,60–0,79;  $p < 0,001$ ) oraz ograniczeniem śmiertelności ogólnej (skorygowane RR: 0,74; 95% CI: 0,61–0,90;  $p < 0,001$ ) [21, 22]. Z kolei w badaniu OPT-CHF (*Oxypurinol Therapy for*

*Congestive Heart Failure*) nie zaobserwowano poprawy klinicznej w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów ( $n = 405$ ) umiarkowaną do ciężkiej HF (III/IV klasa wg *New York Heart Association* [NYHA]) z powodu dysfunkcji skurczowej [23]. Również wyniki badania EXACT-HF ( $n = 253$ ), obejmujące pacjentów z objawową HF, frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*)  $\leq 40\%$ , otrzymujących allopurinol (600 mg/d.) przez 24 tygodnie, nie wykazały poprawy w zakresie LVEF i żadnej znaczącej różnicy między pacjentami stosującymi allopurinol i placebo (pogorszenie: 45% vs. 46%; niezmiennione: 42% vs. 34%; poprawa: 13% vs. 19%;  $p = 0,68$ ) [24]. Co interesujące, analiza *post-hoc* badania OPT-CHF sugerowała, że obniżenie sUA w wyniku stosowania oksypurinolu korelowało z korzystną odpowiedzią kliniczną oraz że sUA może służyć jako biomarker do celowanego zahamowania oksydazy ksantynowej w zastoinowej HF [23, 25–27].

Warto również w tym miejscu podkreślić korzystny wpływ terapii XOII na funkcję nerek [28]. Przeprowadzona w 2015 roku kompleksowa metaanaliza 19 randomizowanych badań dowiodła statystycznie istotnej poprawy w zakresie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) i stężenia kreatyniny w surowicy w trakcie leczenia hipourykemicznego, wskazując szczególnie na strategię opartą na allopurinolu [29]. Goicoechea i wsp. [30] udokumentowali wolniejszy postęp przewlekłej choroby nerek i zmniejszenie częstości występowania białkomoczu wśród osób losowo przydzielonych do grupy przyjmującej XOII w porównaniu z otrzymującymi placebo. Inna metaanaliza potwierdziła, że terapia obniżająca sUA zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (ESRD, *end-stage renal disease*) odpowiednio o 55% (RR: 0,45; 95% CI: 0,31  $\pm$  0,64) i 41% (RR: 0,59; 95% CI: 0,37  $\pm$  0,96) w porównaniu ze standardowym leczeniem lub przyjmowaniem placebo [31]. Metaanaliza 12 badań przeprowadzona przez Sampsona i wsp. [32] ( $n = 1187$ ) wykazała poprawę czynności nerek ocenianą na podstawie zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy i zwiększenia eGFR w czasie stosowania leczenia hipourykemicznego w ciągu roku w bardzo różnych grupach pacjentów. W innym populacyjnym badaniu kohortowym ( $n = 111\ 992$ ), w którym badano związek między HU a chorobą nerek, u pacjentów stosujących terapię hipourykemiczną z sUA  $< 6$  mg/dl wykazano 37-procentową redukcję ryzyka zdarzeń zdefiniowanych jako spadek GFR o co najmniej 30% lub ESRD [33].

## ALLOPURINOL — SZCZEGÓLNE MIEJSCE W PROPOZYCJACH TERAPII I KONSENSUSACH POLSKICH I ZAGRANICZNYCH EKSPERTÓW

W 19 z systematycznego przeglądu 24 wytycznych krajowych lub międzynarodowych opublikowanych w latach 2003–2013 podano docelowe stężenia w długoterminowej kontroli sUA; w większości zalecano wartość 6,0 mg/dl (lub 360  $\mu\text{mol/l}$ ), z wyjątkiem wytycznych południowoafrykańskich, w których zalecano wartość 5,0 mg/dl (300  $\mu\text{mol/l}$ ). Co więcej, regularnie edytowany polski dokument, wydawany przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), w długotrwałej kontroli sUA zaleca wartość poniżej 5,0 mg/dl. Podobne są zalecenia wynikające z innych wytycznych: *American College of Rheumatology* (ACR) z 2012 roku oraz *European League Against Rheumatism* (EULAR) z 2016 roku, w których zaleca się terapię obniżającą stężenie sUA u osób z objawową HU i ustala wartość docelową sUA < 360  $\mu\text{mol/l}$  (6 mg/dl) u wszystkich pacjentów w trakcie terapii, a w przypadku cięższej postaci — sUA < 300  $\mu\text{mol/l}$  (5 mg/dl). Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (*British Society for Rheumatology*) wskazuje na niższą docelową wartość sUA (< 5 mg/dl; 300  $\mu\text{mol/l}$ ) u chorych z ciężką dną moczaniową w celu ułatwienia szybszego rozpuszczania kryształów.

Lekiem pierwszego rzutu w prawie wszystkich wytycznych są XOİ, a allopurinol zaleca się jako lek pierwszego rzutu w terapii obniżającej stężenie moczanu (ULT, *urate-lowering therapy*). Częścią terapii — ze względu na fakt, że choroby współistniejące zwiększają częstość występowania HU — powinno być skuteczne leczenie tych chorób. **Jednoznacznym celem powinno się stać osiągnięcie wartości docelowych sUA u 100% leczonych pacjentów**, natomiast w praktyce mniej niż połowa pacjentów osiąga docelowe wartości sUA w ciągu 12 miesięcy, na przykład w badaniu kohortowym obejmującym 6042 osób wśród 1035 chorych przyjmujących allopurinol mniej niż połowa (44,7%) osiągnęła docelowe wartości sUA [7].

### DAWKOWANIE

Należy rozważyć początkową dawkę allopurinolu od 100 mg do 200 mg/dobę w łagodnym zaawansowaniu choroby, od 300 do 600 mg/dobę w umiarkowanym zaawansowaniu choroby i od 700 do 900 mg/dobę w istotnym zaawansowaniu choroby — aż do osiągnięcia celu w postaci zakładanego sUA. Co więcej, należy monitorować leczenie co najmniej 2 razy w roku i zwiększać dawkę, jeśli cel terapeutyczny mimo stosowania leczenia

HU, leczenia chorób współistniejących oraz zmiany stylu życia nie zostanie osiągnięty.

### ALLOPURINOL A PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

Allopurinol wymaga dostosowania dawki zależnie od funkcji nerek. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) allopurinolu dostępnego na rynku polskim allopurinol i jego metabolity są wydalane przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w przypadku GFR > 20 ml/min lek należy dawkować standardowo, natomiast przy GFR od 10 do 20 ml/min powinno się stosować dawkę od 100 do 200 mg/dobę. Dopiero w 5. stadium CKD (czyli w ESRD) i GFR < 10 ml/min allopurinol należy dawkować w ilości 100 mg/dobę lub też podawać dawkę 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 h. Warto zwrócić uwagę, że allopurinol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy 2 lub 3 razy w tygodniu, to należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300–400 mg produktu leczniczego Milurit® tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

### ALLOPURINOL A DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W coraz większej liczbie publikacji naukowych wskazuje się na korzyści ze stosowania allopurinolu w dużych dawkach, tj.  $\geq 600$  mg/dobę, zwłaszcza u pacjentów z wysokim stężeniem sUA. Nie należy jednak zapominać o potencjalnych, choć rzadkich, działaniach niepożądanych. Warto rozważyć bardzo powolne zwiększanie dawki służące osiągnięciu celów terapeutycznych, szczególnie u osób z nadwrażliwością na allopurinol lub z ciężkimi skórnymi reakcjami alergicznymi (SCAR, *severe cutaneous allergic reactions*), które zwykle występują po 8 tygodniach leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych jest znikoma [34]. Amerykańscy badacze dokonali analizy w grupie 29 524 hospitalizowanych pacjentów szpitala monitorowanych w ramach programu nadzoru lekowego, z których 1835 (6,2%) otrzymywało XOİ — allopurinol. Po wykluczeniu reakcji skórnych działania niepożądane przypisano temu leкови u 33 (1,8%) pacjentów, przy czym najczęściej były to nieprawidłowości hematologiczne (11 pacjentów; 0,6%) oraz biegunka i gorączka polekowa (po 5 pacjentów; 0,3%). Działania

niepożądane zależały od dawki. Reakcje nie wiązały się z wiekiem, masą ciała, powodem leczenia, stężeniem mocznika we krwi ani stężeniem albumin w moczu [34]. Paisansinsup i wsp. [35] w badaniu 4755 pacjentów, którym przepisano allopurinol, u 2946 zmierzili stężenie kreatyniny w surowicy w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii tym lekiem. U 48 pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z allopurinolem, w tym u 2 zespół nadwrażliwości na ten lek. Badacze stwierdzili brak istotnego związku między dużymi dawkami podtrzymującymi allopurinolu a działaniami niepożądanymi oraz bezwzględny ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w przypadku podawania większych dawek. Ostrożne, stopniowe zwiększanie dawek podtrzymujących allopurinolu powyżej sugerowanych limitów jest uzasadnione, jeśli to konieczne, aby osiągnąć sUA poniżej 6 mg/dl lub poniżej 5 mg/dl w grupie pacjentów obciążonych podwyższonym ryzykiem CV [35]. Warto zwrócić uwagę na kilka czynników przyczyniających się do rozwoju tego zespołu, w tym duże dawki początkowe, CKD, równoległe stosowanie leków moczopędnych, obecność HLA-B\*5801 [36].

#### LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO — PUNKT WIDZENIA FARMAKOLOGA KLINICZNEGO

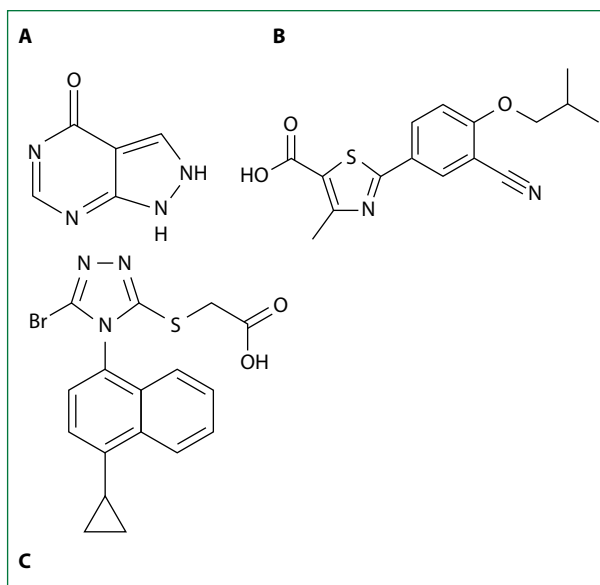
Spośród leków obniżających sUA dostępne są **allopurinol**, **febeksostat** oraz **lesinurad** (ostatni aktualnie niedostępny w Polsce) (ryc. 1). Leki te różnią się mechanizmem działania farmakologicznego (allopurinol, febeksostat *vs.* lesinurad), doświadczeniem klinicznym w ich stosowaniu w praktyce (allopurinol zsyntetyzowany w 1956 r., febeksostat zsyntetyzowany w 1998 r., lesinurad wprowadzony na rynki farmaceutyczne w 2015 r.).

Lesinurad można stosować łącznie z XOI, dlatego na rynkach światowych dostępne są komercyjne preparaty typu *combo*, łączące lepiej przebadany XOI (allopurinol) z lesinuradem. Poza wymienionymi trzema preparatami na świecie są również dostępne starsze i niestosowane szeroko **tiopurinol**, **benzbromaron** oraz zarejestrowany w 2013 roku w Japonii **topioksostat**.

Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych leków dostępnych w Polsce (lesinurad przejściowo niedostępny) zawarto w tabeli 1.

#### KŁOPOTY DOTYCZĄCE FEBEKSOSTATU I AKTUALNE ZALECENIA KARDIOLOGICZNE

Od samego początku wprowadzenia na rynek międzynarodowy formułowano dotyczące febeksostatu za-



**Rycina 1.** Wzory strukturalne: **A.** Allopurinolu; **B.** Febeksostatu; **C.** Lesinuradu

strzeżenia odnoszące się do bezpieczeństwa CV. W 2017 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała specjalne ostrzeżenie, cytując wyniki badań wskazujące na zwiększone ryzyko zdarzeń CV w przypadku stosowania febeksostatu w stosunku do stosowania allopurinolu [37]. Producenta zobowiązano do prowadzenia dalszych obserwacji i badań bezpieczeństwa leku pod tym względem, chociaż obowiązek kompletowania takich danych ciążył na nim już od 2009 roku, kiedy lek po raz pierwszy zarejestrowano na światowych rynkach. Już pierwsze badania kliniczne wskazywały bowiem na wyższe ryzyko zdarzeń CV u pacjentów leczonych febeksostatem niż allopurinolem (skumulowane zdarzenia o typie zgonów CV, zawałów serca i udarów mózgu). W zleconym przez FDA dodatkowym badaniu nie stwierdzono wyższego ryzyka takich zdarzeń w grupie leczonej febeksostatem, ale dodatkowe analizy ujawniły nieco wyższe ryzyko zgonów CV i śmiertelności całkowitej w grupie przydzielonej do przyjmowania febeksostatu niż w leczonej allopurinolem. Z jednej strony należy wskazać, że najnowsze metaanalizy porównawcze allopurinolu i febeksostatu nie potwierdzają tych danych [38–40]. Z drugiej jednak strony nadal są raportowane wyniki pojedynczych metaanaliz wykazujących marginalne zwiększenie ryzyka zdarzeń CV w przypadku stosowania febeksostatu, czego nie obserwuje się, podając allopurinol. W jednej z tego typu metaanaliz raportowano blisko 10-procentowe zwiększenie takiego ryzyka dla febeksostatu, które, cho-



Tabela 1. Porównanie wskazań oraz cech farmakologicznych allopurinolu, febeksostatu i lesinuradu

Parametr	Allopurinol	Febeksostat	Lesinurad
Wskazania do stosowania	<p>Leczenie wszystkich postaci HU, których nie można kontrolować dietą, w tym HU wtórnej różnego pochodzenia i powikłań klinicznych stanów przebiegających z HU, zwłaszcza jawnej dny moczanowej, nefropatii moczanowej (np. w trakcie leczenia nowotworów) oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych</p> <p>Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą HU, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne</p> <p>Choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub jest wywołane leczeniem cytotoksycznym</p> <p>Zaburzenia czynności niektórych enzymów prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.: fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. zespół Lescha-Nyhana), gliko-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu), syntetazy fosforybozylpirofosforanowej, amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej, fosforybozylotransferazy adeninowej</p>	<p>Leczenie przewlekłej HU w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i/lub zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie)</p>	<p>W połączeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, jest wskazany do stosowania w uzupełniającym leczeniu HU u dorosłych pacjentów z dną moczanową (z guzkami lub bez), którzy nie osiągnęli docelowego sUA w surowicy w wyniku leczenia inhibitorami oksydazy ksantynowej w odpowiednich dawkach stosowanymi w monoterapii</p>
Mechanizm działania farmakologicznego	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Inhibitor oksydazy ksantynowej	Wybiórczy inhibitor reabsorpcji kwasu moczowego — hamowanie URAT1 — zwiększanie wydalania kwasu moczowego
Doświadczenie z lekiem estymowane liczbą prac naukowych indeksowanych nazwą leku w bazie MEDLINE (stan na 18.10.2021)	10 832	1091	141
Bezpieczeństwo kardjologiczne wg ChPL obowiązującego w Polsce	<p>Bez istotnych uwag; u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi lub inhibitorami ACE, zgodnie z ChPL: istnieją doniesienia o wzroście ryzyka reakcji nadwrażliwości w przypadkach, gdy allopurinol podawano równocześnie z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek. Jednoczesne podawanie allopurinolu i kaptoprilu może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku przewlekłej niewydolności nerek</p> <p>Podawanie allopurinolu razem z lekami moczopędnymi, szczególnie tiazydowymi, zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości, szczególnie w przypadku zaburzonej czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując ten lek w tej grupie pacjentów</p>	<p>Zgodnie z ChPL: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: „(...) nie zaleca się leczenia febeksostatem u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zastoinową niewydolnością krążenia; liczbowo większą częstość zdarzeń CV obejmujących zgon w wyniku zaburzeń CV, zawałów serca nieprowadzących do zgonu, udarów mózgu nieprowadzących do zgonu obserwowano w grupie leczonej febeksostatem w porównaniu z grupą leczoną allopurinolem w badaniach APEX i FACT, ale nie w badaniu CONFIRMS (...). W długotrwałych badaniach rozszerzonych częstość zgłaszanych przez badacza zdarzeń CV wynosiła 1,2 zdarzenia/100 pacjentolat dla febeksostatu i 2-krotnie mniej dla allopurinolu (...)**</p>	<p>Środki ostrożności: lek niezalecany do stosowania w niestabilnych zespołach wieńcowych, w niewydolności serca III/IV klasy wg NYHA, w niekontrolowanym nadciśnieniu tętniczym, po niedawno przeżytym zawale serca, udarze mózgu, zakrzepicy żył głębokich w ostatnich 12 mies. z powodu niewystarczających danych</p>

Źródło: [http://leki.urpl.gov.pl/files/30\\_Adenuric\\_80.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/30_Adenuric_80.pdf); HU (*hyperuricemia*) — hiperurykemia; ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; URAT1 (*urate transporter 1*) — transporter moczanu 1; NYHA — *New York Heart Association*; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowe

ciąż nieistotne statystycznie, kontrastowało z wyraźnym 39-procentowym zmniejszeniem takiego ryzyka w przypadku stosowania allopurinolu [41].

Trudno zatem się dziwić ekspertom kardiologicznym, którzy w najnowszych, publikowanych w 2021 roku zaleceniach wyraźnie wspominają o przewadze allopurinolu nad febuksostatem. Przykładowo, w tegorocznych wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca (HF, *heart failure*) opublikowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne podkreślono, że wzrost odczowego sUA u pacjentów z HF o każdy 1 mg/dl wiąże się ze wzrostem śmiertelności całkowitej o 4%, a ryzyka hospitalizacji z powodu HF — o 28% [42]. Po raz pierwszy również tak wyraźnie podkreślono przy tym rolę allopurinolu, wskazując, że zarówno on, jak i febuksostat obniżają sUA, ale tylko allopurinol zmniejsza ryzyko zgonów całkowitych i CV, na co dowody można znaleźć w perspektywnym, wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu 6190 pacjentów z medianą czasu obserwacji 32 miesiące [43]. Allopurinol — a nie febuksostat — jest więc lekiem pierwszego rzutu w HU u pacjentów ze współistniejącą HF.

## PODSUMOWANIE

Podsumowując, wszyscy pacjenci z HU powinni być skutecznie informowani o czynnikach wpływających na HU, chorobach współistniejących i czynnikach ryzyka CV; powinni zostać pouczeni o koniecznych modyfikacjach stylu życia i diety oraz o utracie masy ciała, jeśli to konieczne. Lekarze powinni dążyć u tych pacjentów do uzyskania i utrzymania przez całe życie stężenia sUA poniżej 6 mg/dl, a u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV docelowe stężenie powinno wynosić 5 mg/dl, a XOI — allopurinol zaleca się jako ULT pierwszej linii.

## KONFLIKT INTERESÓW

Justyna Domienik-Karłowicz — honoraria wykładowe, udział w europejskich grupach doradczych: Egis; Marcin Barylski — honoraria wykładowe: Egis; Krzysztof J. Filipiak — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków/testów diagnostycznych: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mundipharma, Mylan, PRO.MED.PL, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.

## PIŚMIENNICTWO

- Borghesi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018; 25(5): 545–563, doi: [10.5603/CJ.2018.0116](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116), indexed in Pubmed: 30394510.
- Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014; 32(6): 1237–1244, doi: [10.1097/HJH.000000000000161](https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000161), indexed in Pubmed: 24675682.
- Borghesi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021; 28(1): 1–14, doi: [10.5603/CJ.a2021.0001](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0001), indexed in Pubmed: 33438180.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(11): 654–661, doi: [10.1038/nrrheum.2014.124](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.124), indexed in Pubmed: 25136785.
- Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 172: 139–150, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.12.004](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.12.004), indexed in Pubmed: 27916655.
- Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(1): 87–114, doi: [10.1124/pr.58.1.6](https://doi.org/10.1124/pr.58.1.6), indexed in Pubmed: 16507884.
- Wei Li, Mackenzie IS, Chen Y, et al. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4): 600–607, doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x), indexed in Pubmed: 21395653.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359(17): 1811–1821, doi: [10.1056/NEJMr0800885](https://doi.org/10.1056/NEJMr0800885), indexed in Pubmed: 18946066.
- Wei L, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(9): 1327–1333, doi: [10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x), indexed in Pubmed: 19691616.
- Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(7): 1368–1372, doi: [10.1136/annrheumdis-2014-205269](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205269), indexed in Pubmed: 24665118.
- Noman A, Ang D, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*. 2010; 375(9732): 2161–2167, doi: [10.1016/s0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60391-1).
- Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(9): 926–932, doi: [10.1016/j.jacc.2012.09.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.066), indexed in Pubmed: 23449426.
- Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30(4): 217–226, doi: [10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x), indexed in Pubmed: 22099531.
- George J, Carr E, Davies J, et al. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114(23): 2508–2516, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.651117), indexed in Pubmed: 17130343.
- Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014; 64(5): 1102–1107, doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.114.03953), indexed in Pubmed: 25135183.
- Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300(8): 924–932, doi: [10.1001/jama.300.8.924](https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924), indexed in Pubmed: 18728266.

17. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(6): 435–442, doi: [10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x), indexed in Pubmed: 23730993.
18. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017; 49(2): 142–156, doi: [10.1080/07853890.2016.1243803](https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1243803), indexed in Pubmed: 27689859.
19. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011; 20(2): 104–110, doi: [10.3109/08037051.2010.532323](https://doi.org/10.3109/08037051.2010.532323), indexed in Pubmed: 21405957.
20. Khan F, George J, Wong K, et al. Allopurinol treatment reduces arterial wave reflection in stroke survivors. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26(4): 247–252, doi: [10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2008.00057.x), indexed in Pubmed: 19035875.
21. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension*. 2016; 67(3): 535–540, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344), indexed in Pubmed: 26865199.
22. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010; 170(15): 1358–1364, doi: [10.1001/archinternmed.2010.198](https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.198), indexed in Pubmed: 20696962.
23. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(24): 2301–2309, doi: [10.1016/j.jacc.2008.01.068](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068), indexed in Pubmed: 18549913.
24. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation*. 2015; 131(20): 1763–1771, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536), indexed in Pubmed: 25986447.
25. Cleland JGF, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(7): 764–766, doi: [10.1016/j.ejheart.2006.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.10.001), indexed in Pubmed: 17049305.
26. Freudenberger RS, Schwarz RP, Brown J, et al. Rationale, design and organisation of an efficacy and safety study of oxypurinol added to standard therapy in patients with NYHA class III–IV congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*. 2004; 13(11): 1509–1516, doi: [10.1517/13543784.13.11.1509](https://doi.org/10.1517/13543784.13.11.1509), indexed in Pubmed: 15500398.
27. George J, Struthers A. The OPT-CHF (Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure) trial: a question of dose. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(25): 2405, doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.076](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.076), indexed in Pubmed: 19539154.
28. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33(9): 1729–41; discussion 1741, doi: [10.1097/HJH.0000000000000701](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000701), indexed in Pubmed: 26136207.
29. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 58, doi: [10.1186/s12882-015-0047-z](https://doi.org/10.1186/s12882-015-0047-z), indexed in Pubmed: 25928556.
30. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(8): 1388–1393, doi: [10.2215/CJN.01580210](https://doi.org/10.2215/CJN.01580210), indexed in Pubmed: 20538833.
31. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0187550, doi: [10.1371/journal.pone.0187550](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187550), indexed in Pubmed: 29095953.
32. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10: CD009460, doi: [10.1002/14651858.CD009460.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009460.pub2), indexed in Pubmed: 29084343.
33. Levy GD, Rashid N, Niu F, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014; 41(5): 955–962, doi: [10.3899/jrheum.131159](https://doi.org/10.3899/jrheum.131159), indexed in Pubmed: 24692523.
34. McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis*. 1981; 40(3): 245–249, doi: [10.1136/ard.40.3.245](https://doi.org/10.1136/ard.40.3.245), indexed in Pubmed: 7247470.
35. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(4): 180–186, doi: [10.1097/RHU.0b013e31829372e6](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31829372e6), indexed in Pubmed: 23669799.
36. Stamp LK, Barclay ML. How to prevent allopurinol hypersensitivity reactions? *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(suppl\_1): i35–i41, doi: [10.1093/rheumatology/kex422](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex422), indexed in Pubmed: 29272508.
37. Commissioner, Office of the “Safety Alerts for Human Medical Products — Febuxostat (Brand Name Uloric): Drug Safety Communication — FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death”. <http://www.FDA.gov> (November 17, 2017).
38. Wang M, Zhang Yi, Zhang M, et al. The major cardiovascular events of febuxostat versus allopurinol in treating gout or asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(10): 10327–10337, doi: [10.21037/apm-21-1564](https://doi.org/10.21037/apm-21-1564), indexed in Pubmed: 34498481.
39. Zhang S, Xu T, Shi Q, et al. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with or without gout: a network meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 698437, doi: [10.3389/fmed.2021.698437](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.698437), indexed in Pubmed: 34211992.
40. Gao L, Wang B, Pan Y, et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021; 44(7): 907–916, doi: [10.1002/clc.23643](https://doi.org/10.1002/clc.23643), indexed in Pubmed: 34013998.
41. Ying H, Yuan H, Tang X, et al. Impact of serum uric acid lowering and contemporary uric acid-lowering therapies on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 641062, doi: [10.3389/fcvm.2021.641062](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.641062), indexed in Pubmed: 33869304.
42. Corrigendum to: ‘2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure’. *Eur Heart J*. 2017; 39(14): 1206–1206, doi: [10.1093/eurheartj/ehx158](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx158).
43. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200–1210, doi: [10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895), indexed in Pubmed: 29527974.

# 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<sup>1, 2</sup> 

<sup>1</sup>Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klub 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

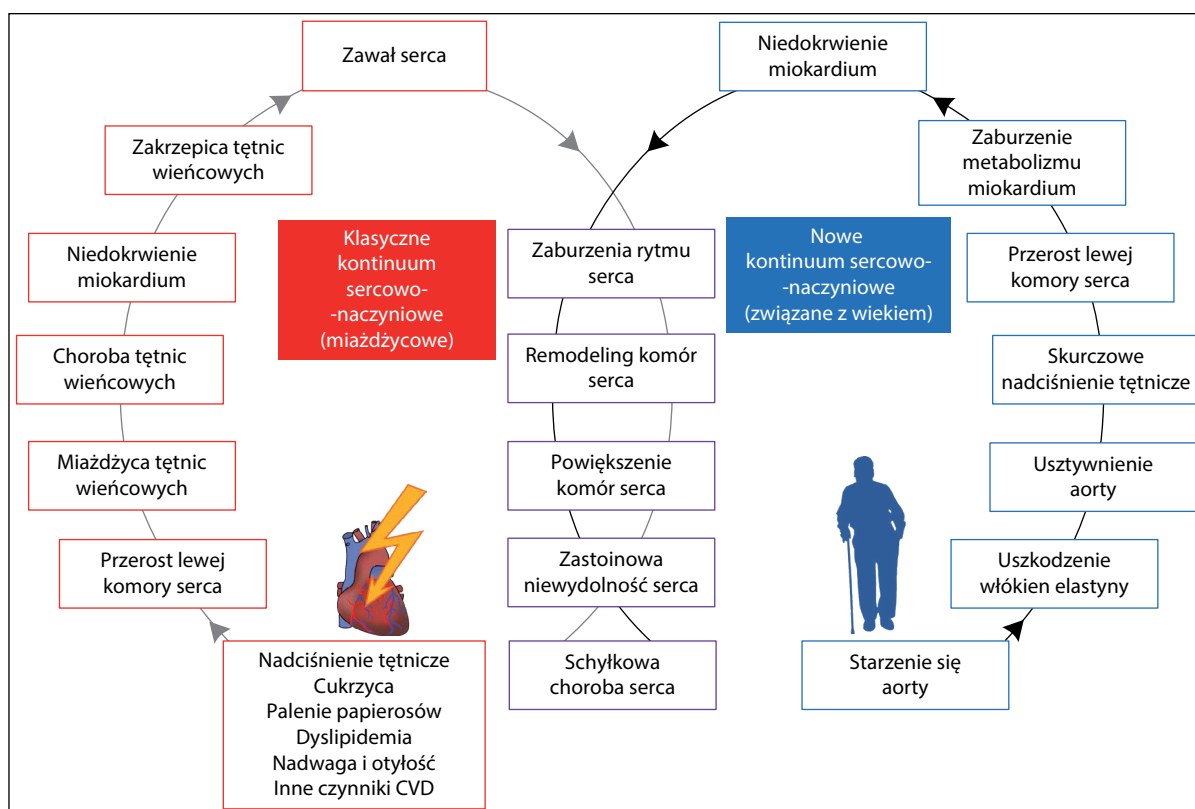
Kontinuum sercowo-naczyniowe po raz pierwszy zaproponowali Dzau i Braunwald w 1991 roku jako nowy paradygmat chorób sercowo-naczyniowych [1]. Inni badacze, choćby wybitny włoski hipertensjolog prof. Claudio Borghi, od kilku lat formułują koncepcję dwóch zachodzących na siebie kół kontinuum: jednego klasycznego, 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])

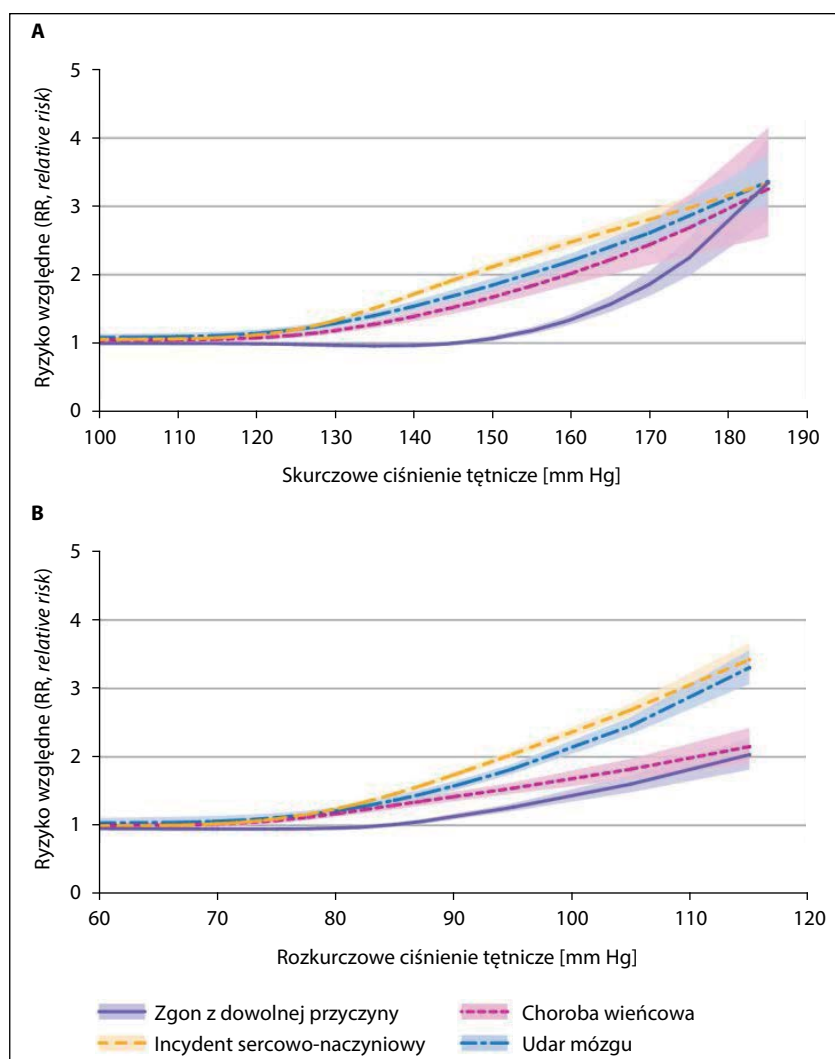
Czynnik ryzyka CVD	Rozpowszechnienie w Polsce	Piśmiennictwo
Hipercholesterolemia	67,2%	[3]
Nadciśnienie tętnicze	42,7%	[4]
Otyłość	Kobiety — 25,0%, mężczyźni — 24,4%	[5]
Nadwaga	Kobiety — 30,5%, mężczyźni — 43,2%	[5]
Palenie papierosów	21%	[6]
Cukrzyca	7%	[7]

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;

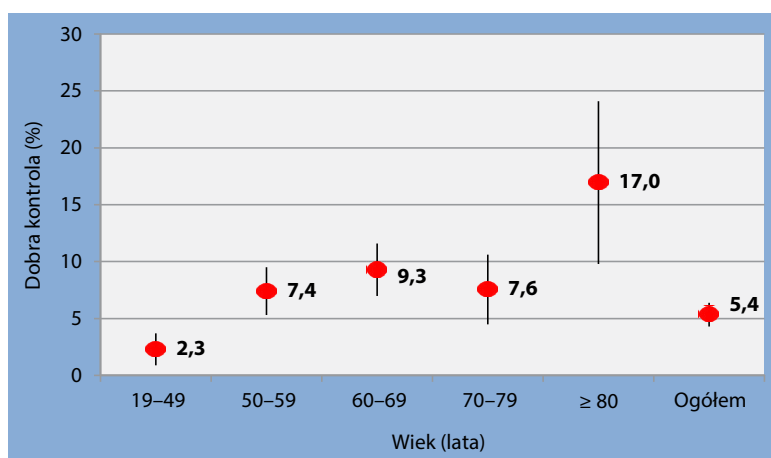


**Rycina 2A, B.** Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych (opracowano na podstawie [8])

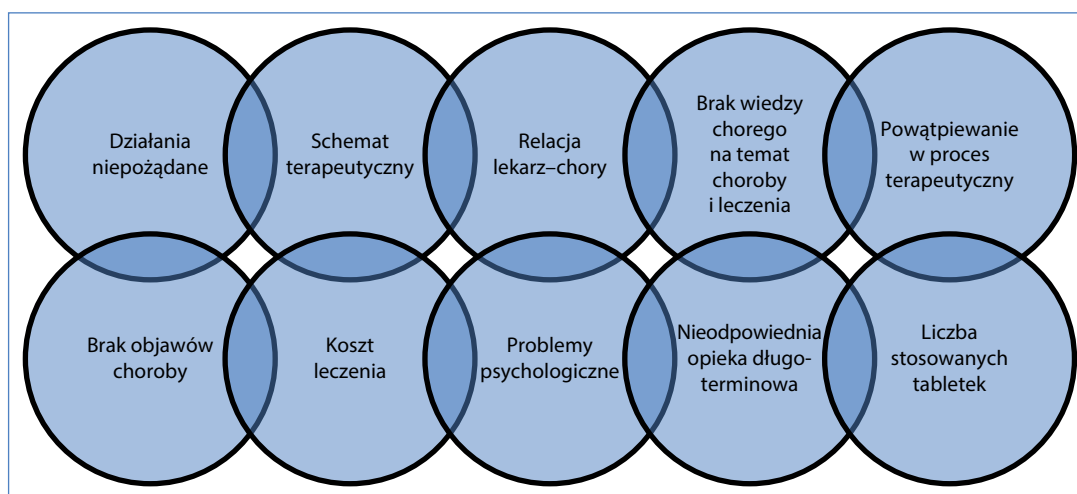
95% CI: 1,11–1,44). Co więcej, w metaanalizie autorstwa Yonas i wsp. [19] stwierdzono, że występowanie HF istotnie zwiększało ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19 (HR = 2,37; 95% CI: 1,48–3,79), ciężkiego przebiegu COVID-19 (OR = 2,86; 95% CI: 2,07–3,95) i ryzyka zgonu z powodu COVID-19 (OR = 3,46;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

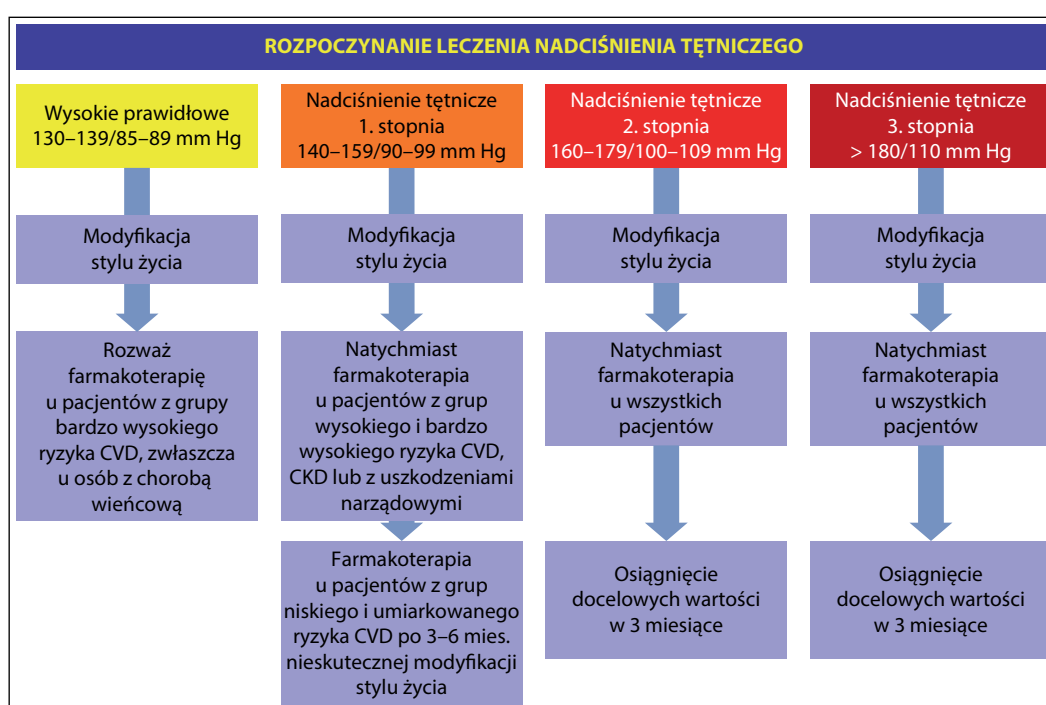
bardzo często ze sobą współwystępują. W badaniu WOBASZ II obejmującym 6170 osób wykazano, że nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia współwystępowały aż u 32,2% (95% CI: 30,8–33,7%) z nich. W podgrupie chorych z nadciśnieniem tętniczym u 69,7% (95% CI: 65,9–73,4%) z nich występowała także hipercholesterolemia. 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 samzarządzania  
 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

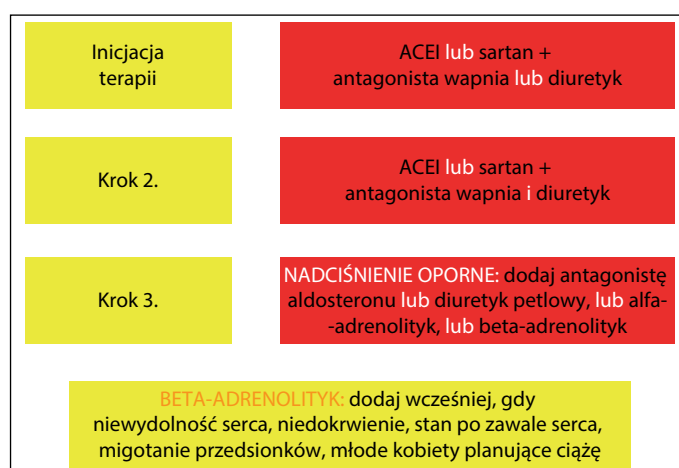
Terapia nadciśnienia tętniczego powinna być prowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2018 (ESH/

/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].

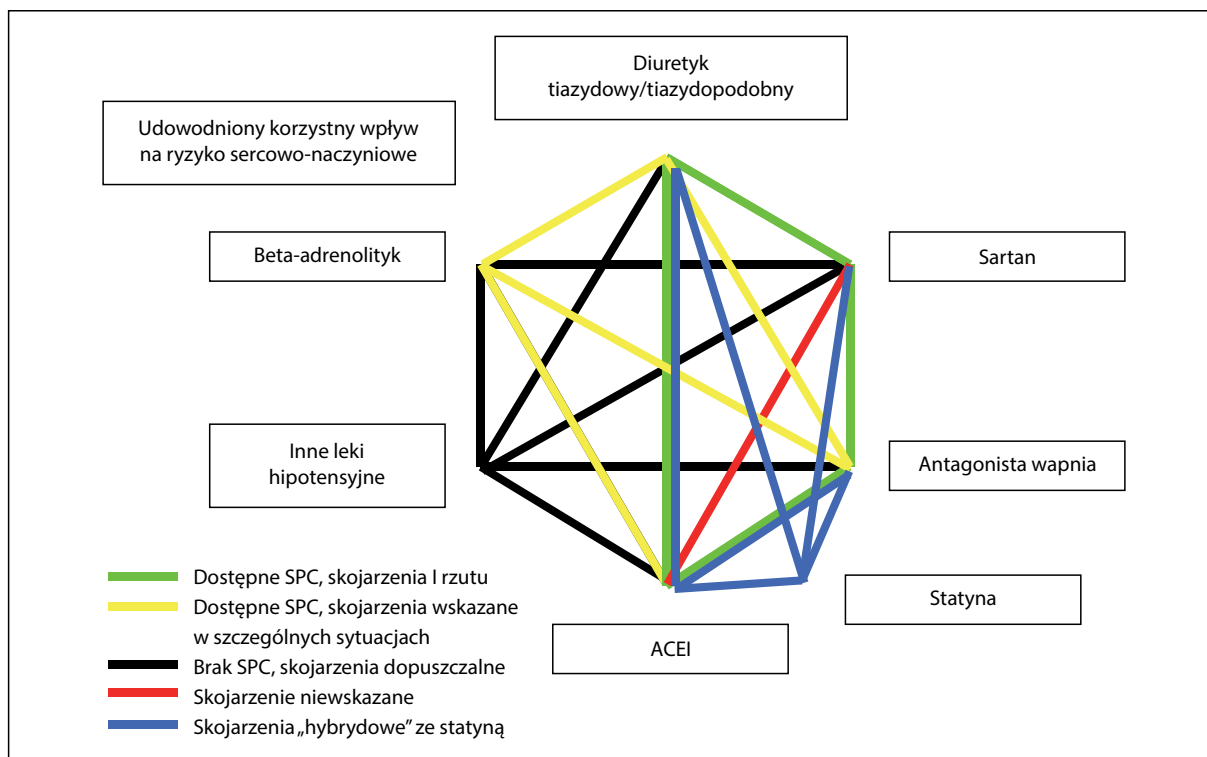
Podsumowując, najnowsze wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego kładą nacisk na stosowanie terapii skojarzonej już na samym początku jego terapii u większości chorych, wskazując na istotną rolę takiej strategii

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

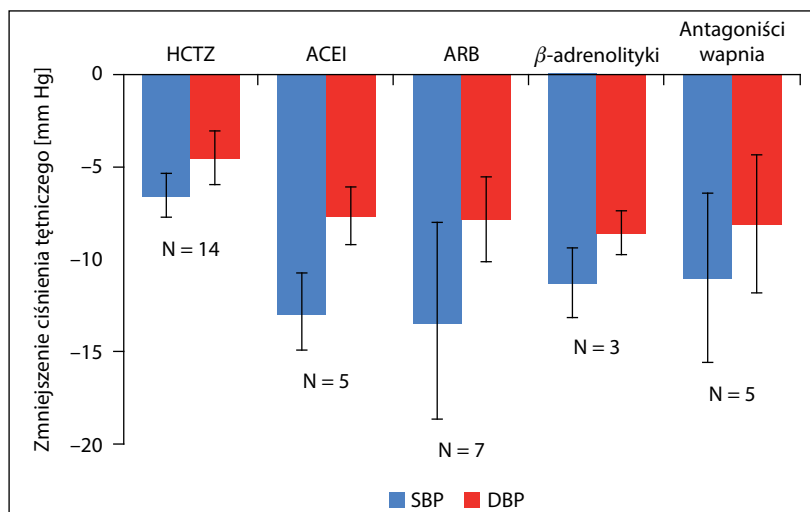
### FARMAKOTERAPIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO Z WYKORZYSTANIEM WALSARTANU

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 AT<sub>1</sub> 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

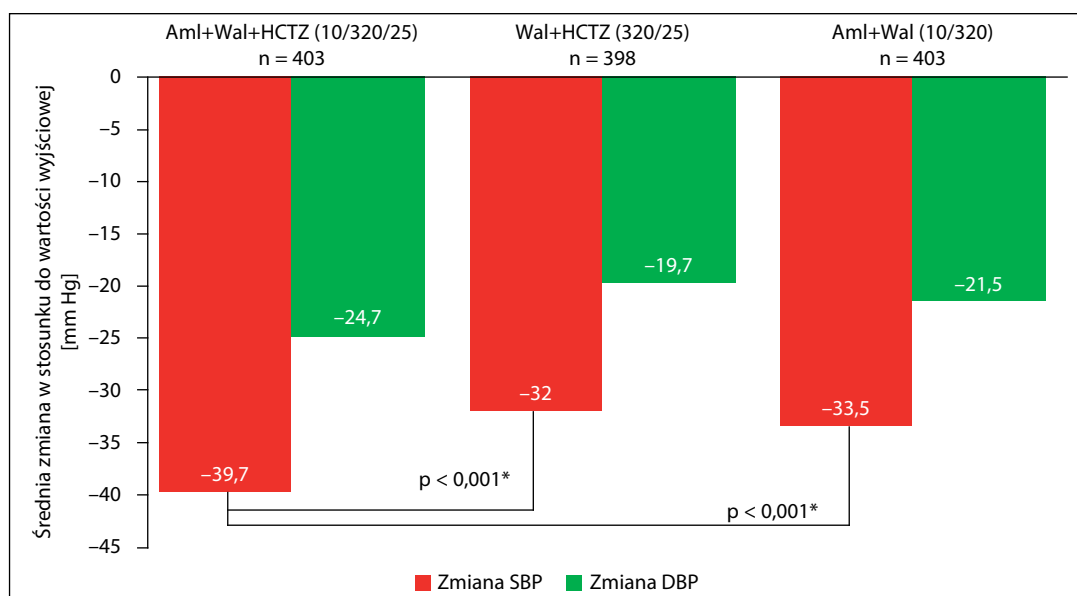


**Rycina 8.** Porównanie całodobowego działania różnych klas leków przeciwnadciśnieniowych (opracowano na podstawie [28]); HCTZ — hydrochlorotiazid; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB (*angiotensin receptor blockers*) — antagoniści receptora  $AT_1$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

profilem tolerancji (zbliżonym 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  $\geq 145$ – $< 200$  mm Hg i rozkurczowym  $\geq 100$ – $< 120$  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].

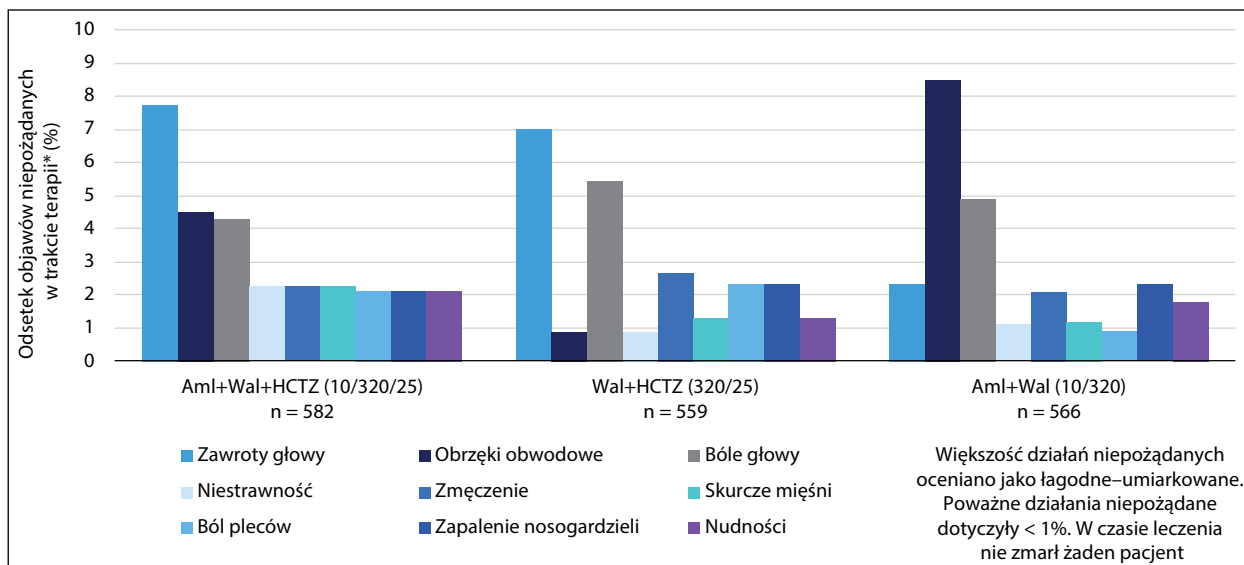
Warto podkreślić, że zgodnie z pozycjonowaniem różnych sartanów w wytycznych PTNT z 2019 roku walsartan jest jedynym sartanem preferowanym zarówno u chorych z chorobą niedokrwienną serca (obok telmisartanu), jak i u chorych na HF z obniżoną frakcją wyrzucania (obok kandesartanu [23]; w wytycznych europejskich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

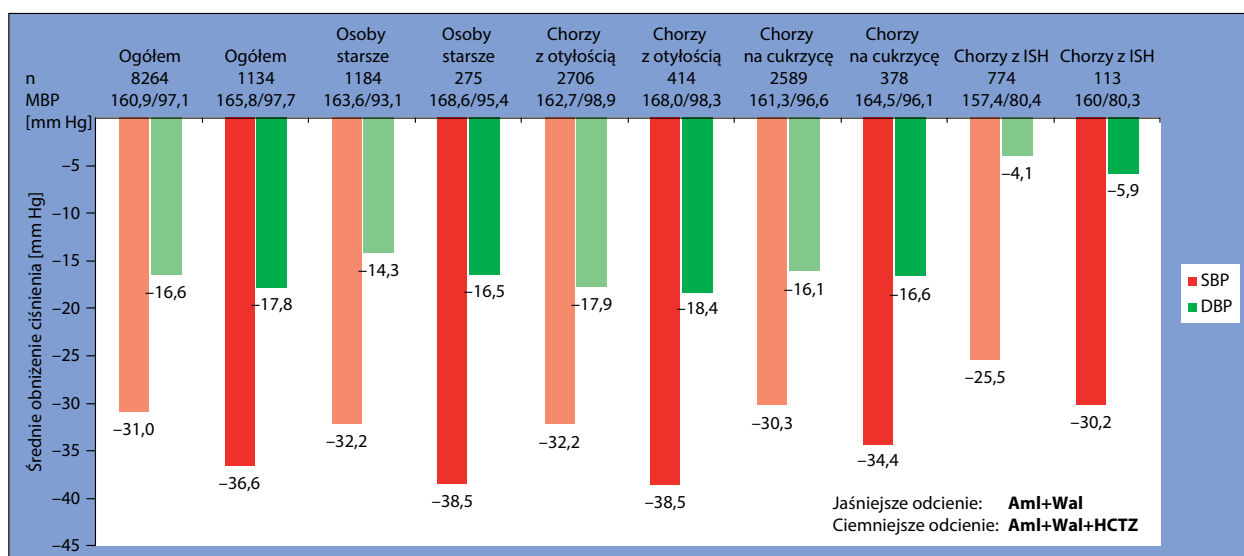
W randomizowanym kontrolowanym badaniu autorstwa Zhu i wsp. porównywano skuteczność przeciwnadciśnieniową walsartanu (160 mg/d.) i SPC dwulekowego: walsartan + amlodipina (160 mg + 5 mg/d.) podawaną

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  $\geq 145$ – $< 200$  mm Hg i rozkurczowym  $\geq 100$ – $< 120$  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  $26 \pm 8$  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].

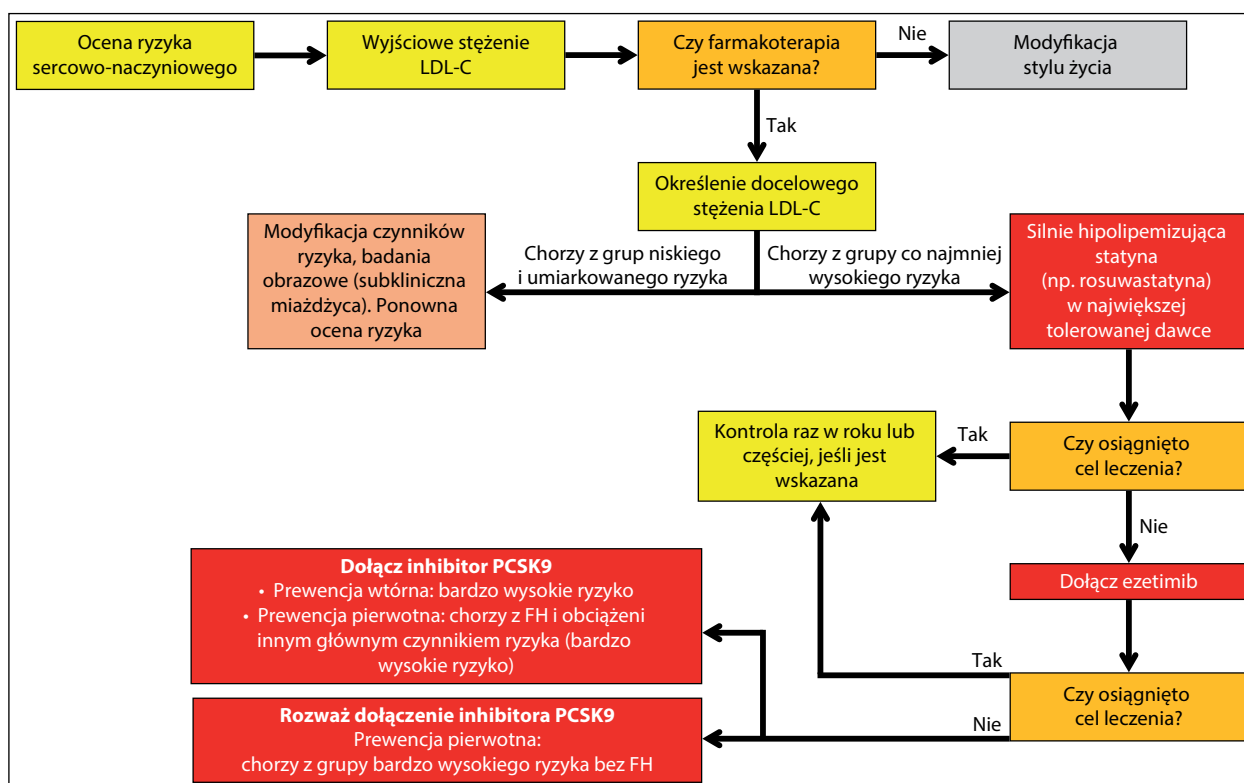
**Tabela 4. Podsumowanie najważniejszych badań klinicznych z zastosowaniem walsartanu i jego skojarzeń z amlodipiną lub hydrochlorotiazidem (HCTZ) (źródła [40–49])**

Autor; rok	Akronim badania	Rodzaj badania	Populacja	Interwencja	Wyniki
<b>Walsartan w monoterapii</b>					
Cohn i wsp.; 2001 [40]	Val-HeFt	RCT	Chorzy z <b>niewydolnością serca</b>	Walsartan vs. placebo	Poprawa rokowania chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• obniżenie ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca</li> <li>• zmniejszenie częstości występowania migotania przedsionków</li> <li>• zwiększenie frakcji wyrzucania</li> <li>• zmniejszenie stężenia peptydów natriuretycznych</li> <li>• poprawa jakości życia</li> </ul>
Viberti i wsp.; 2002 [41]	MARVAL	CT	Chorzy z <b>cukrzycą i mikroalbuminurią</b>	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 <b>zawałem serca</b>	Walsartan vs. kapropril vs. walsartan + kaptopril	Walsartan tak samo skuteczny jak kaptopril. Walsartan lepiej tolerowany
Kjeldsen i wsp.; 2006 [43]	VALUE	RCT	Chorzy z <b>nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</b>	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 <b>upośledzoną tolerancją glukozy i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym</b>	Walsartan vs. placebo	Zmniejszenie o 14% ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (HR = 0,86; 95% CI: 0,80–0,92)
<b>SPC: walsartan + HCTZ</b>					
Lacourciere i wsp.; 2004 [45]	VALOR	RCT	Chorzy z <b>umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym</b>	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 <b>ciężkim nieleczonym nadciśnieniem tętniczym</b>	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 <b>niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym</b>	Walsartan + HCTZ vs. podwojona dawka HCTZ	W grupie leczonej SPC większy odsetek chorych uzyskał kontrolę ciśnienia tętniczego (37% vs. 16%)
<b>SPC: walsartan + amlodipina</b>					
Trenkwalder i wsp.; 2007 [48]	EXPRESS-C	CT	Chorzy z <b>niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym</b>	Walsartan + amlodipina	Docelowe ciśnienie tętnicze osiągnęło 64% chorych
Allemann i wsp.; 2008 [49]	EX-FAST	RCT	Chorzy z <b>niewystarczająco kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym</b>	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 B<sub>100</sub> (ApoB<sub>100</sub>). 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 wysokoczulą (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 ± 34,3 mg/dl i stężeniem cholesterolu frakcji HDL wynoszącym 43,1 ± 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. Trójlekowa 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 ApoB<sub>100</sub> 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

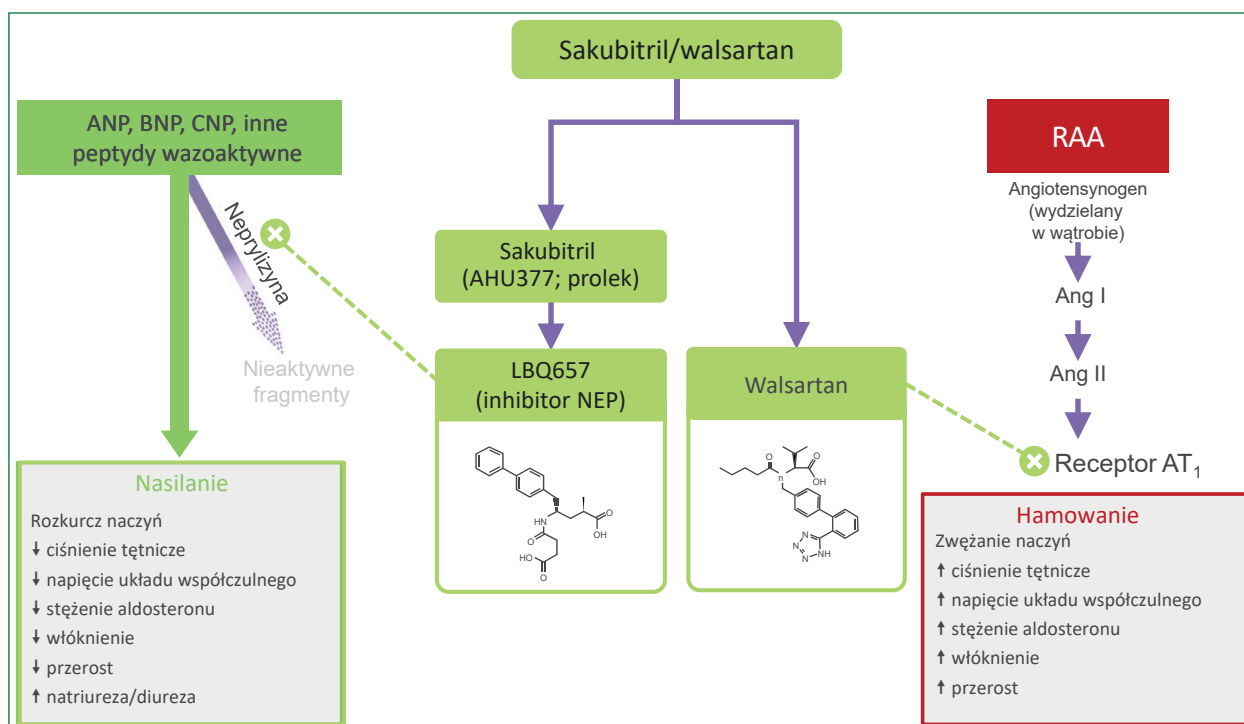
### — JAKA JEST ROLA WALSARTANU + SAKUBITRILU?

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*) — sakubitryl + 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<sub>rEF</sub>, *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 wynosił 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/ezetymib w połączeniu z zastrzykiem inkłisiranu 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](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, Chlebuz 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.

# Po co nam nowe leki? Komentarz do artykułu o postępach farmakoterapii w teorii kontinuum sercowo-naczyniowego

Why are new drugs needed? Commentary to the paper about cardiovascular continuum theory and its concomitant pharmacotherapy progress

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak 

Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Mało jest we współczesnej kardiologii teorii tak dobrze opisujących procesy patofizjologiczne jak teoria kontinuum sercowo-naczyniowego czy jej współczesne pochodne, dzielące to koło na dwa niezależne: „lewe koło” — ważniejsze dla patofizjologii zawału serca/niewydolności serca i zgonu w schyłkowej niewydolności serca, oraz „prawe koło” — charakterystyczne dla pacjentów leczonych współcześnie statynami, u których będziemy coraz częściej obserwować udary mózgu w 8. i 9. dekadzie życia, a nie zawały serca, którym zapobiegamy w dekadach 6. i 7. Zmienia się obraz współczesnej kardiologii, zmieniają się zatem priorytety leczenia, co zobrazowano na rycinie 1. To rycina mojego autorstwa, która sugeruje, że, o ile my, kardiolodzy, zajmowaliśmy się w ostatnich dekadach prewencją zawału serca, niewydolności serca, a więc „klasycznym kontinuum” po stronie lewej, o tyle czas teraz pamiętać o równie ważnym kole prawym. To paradoksalnie pacjenci, których jest coraz więcej, bo coraz lepiej leczymy chorych z „klasycznego kontinuum”; pacjenci, którzy nie doznali zawału serca lub też zawał serca był na tyle mały, szybko i efektywnie leczony metodami kardiologii in-

wazyjnej, że nie doszło do uszkodzenia miokardium i pozawałowego remodelingu. Leczymy coraz lepiej choroby sercowo-naczyniowe, wcześniej włączamy statyny, statyny z ezetimibem, a chorzy nie doznają zawałów serca, ale przy nadal nieadekwatnym leczeniu nadciśnienia tętniczego czy nieosiąganiu bardzo niskich stężeń cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) doświadczą w przyszłości udarów mózgu. Stąd też to drugie koło, po stronie prawej, trzeba bardziej określić słowami „mózg — miażdżycy” niż klasyczne „serce — niewydolność” po stronie lewej. Ale w codziennej praktyce mamy oczywiście obie te populacje chorych (ryc. 1).



Można oczywiście spojrzeć na te koła sercowo-naczyniowe przez pryzmat farmakoterapii, co uczyniono w artykule, który komentuję. Bardzo upraszczając ten przekaz, mógłbym te rozważania zawrzeć na kolejnej rycinie, którą Państwu przedstawiam (ryc. 2).

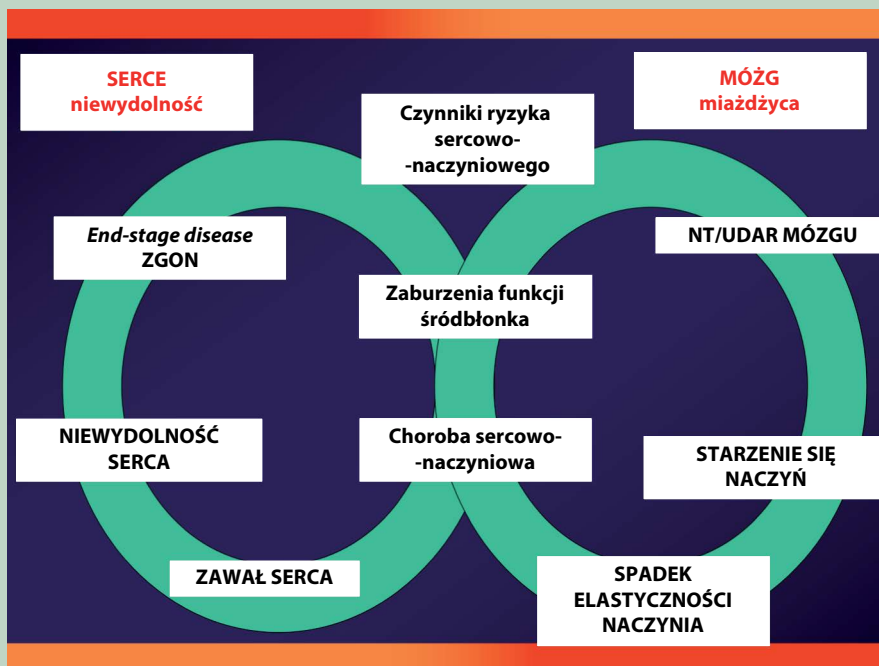
Powyższe ryciny posłużą mi do krótkiego podsumowania nowoczesnych leków, o których przeczytali Państwo w artykule. Nie ukrywam, że najbardziej podoba mi się jego podsumowanie, które przytoczę: „Współczesne leczenie wszystkich stanów

#### Adres do korespondencji:

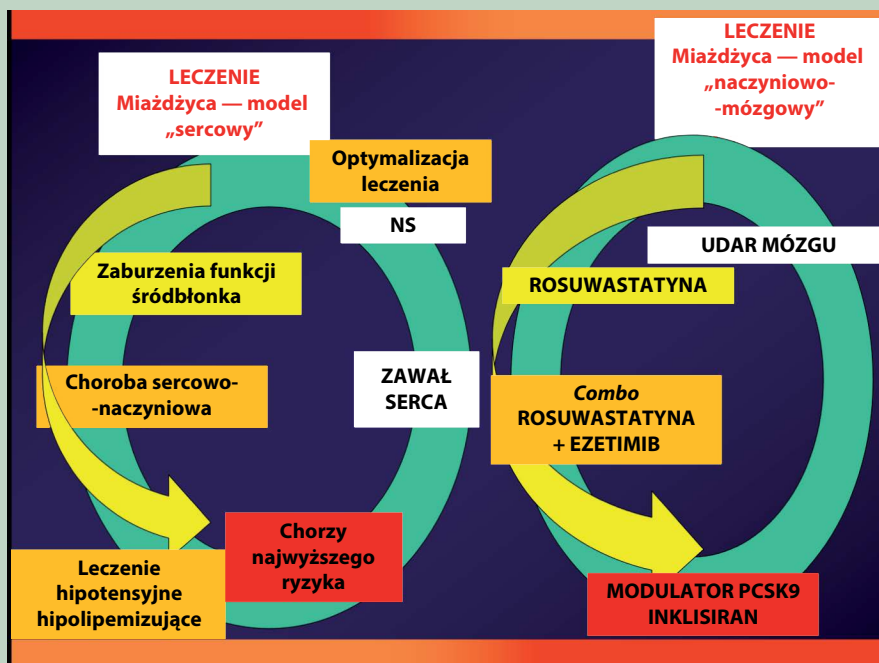
prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC  
Instytut Nauk Klinicznych  
Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
Pałac Lubomirskich  
Plac Żelaznej Bramy 10, 00–136 Warszawa  
e-mail: krzysztof.filipiak@uczelniamedyczna.com.pl

#### Kanały informacyjne Autora:

 Profesor Krzysztof J. Filipiak  
 @profkrzysztofjfilipiak



**Rycina 1.** Aktualne postrzeganie dwóch modeli kontinuum sercowo-naczyniowego: klasycznego, po stronie lewej, oraz coraz częstszy, po stronie prawej. Objaśnienie tych modeli w tekście (rycina oryginalna wg projektu prof. Krzysztofa J. Filipiaka, 2021); NT — nadciśnienie tętnicze; *end-stage disease* — choroba serca w stadium schyłkowym — pojęcie oznaczające chorego ze schyłkową niewydolnością serca



**Rycina 2.** Uproszczony schemat rozważań nad dwoma kołami „kontinuum sercowo-naczyniowego”. O ile w lewym kole koncentrujemy się głównie na leczeniu hipotensyjnym, hipolipemizującym, a w razie potrzeby — nad nowoczesnymi terapiami niewydolności serca (NS), o tyle w prawym kole koncentrujemy się na przewlekłym uszkodzeniu naczyń, starzeniu się naczyń, obciążeniu „ładunkiem cholesterolowym”, który doprowadzi w przyszłości, u coraz większego odsetka starzejącej się populacji, do udarów mózgu. Aby im zapobiegać, należy wcześniej, długo i intensywnie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (rycina oryginalna wg projektu prof. Krzysztofa J. Filipiaka, 2021)



klinicznych prowadzących do etapów schyłkowych w dwóch teoriach kontinuum sercowo-naczyniowe 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 niewydolności serca (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". Te słowa warto jeszcze raz przeczytać, a spośród omawianych preparatów, pozycjonować je w następujący sposób:

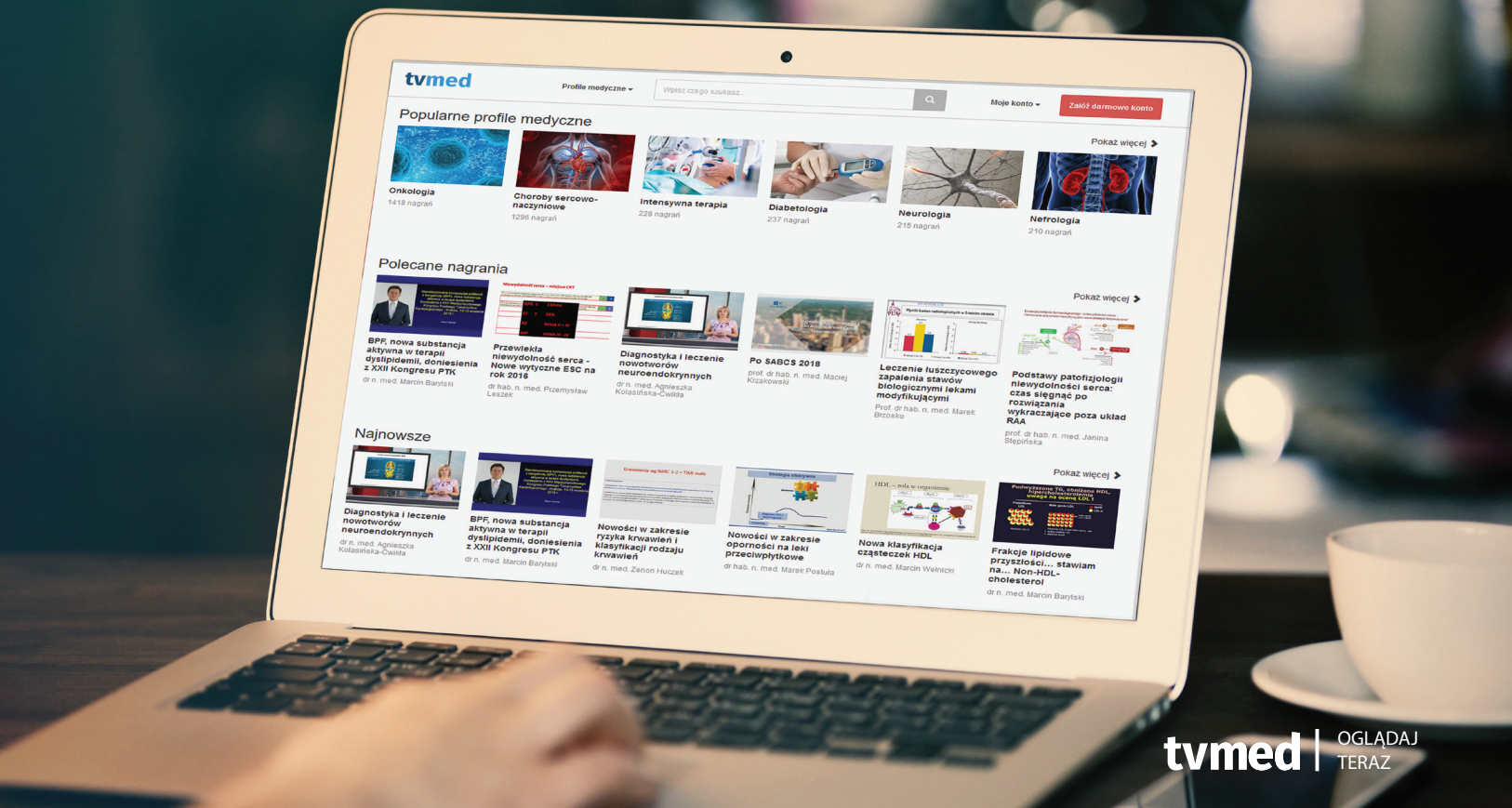
- **złożone SPC walsartanów** — cały ciąg technologiczny różnych potencji połączeń walsartanu z jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi to oręż farmakologicznego leczenia głównie w „lewym kole”, ale również w „prawym kole”, gdzie leczenie hipotensyjne także zapobiega starzeniu się naczyń i opóźnia wystąpienie udaru mózgu. Co więcej, właśnie dołożenie antagonisty wapnia (amlodipina) do klasycznego sartanu wydaje się szczególnie zasadne w prewencji udaru mózgu zarówno pierwotnej, jak i wtórnej (w której, *nota bene*, pozycja inhibitorów konwertazy angiotensyny [ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*] wydaje się nieco słabsza od pozycji sartanów). Dla wielu chorych zatem, na przykład po przebyciu incydentu niedokrwiennego ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*), podawanie takiego leku ma szczególne uzasadnienie; w ostatnim czasie na rynku farmaceutycznym pojawiły się nawet preparaty złożone, hybrydowe, łączące walsartan ze statyną w jednej tabletkie, ale podstawą leczenia są nadal walsartany w SPC z jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi. Dzieje się tak również dlatego, że coraz większa liczba pacjentów ma wskazania do przyjmowania SPC hipolipemizującego, zawierającego dwa leki obniżające cholesterol
- frakcji LDL: najsilniejszą statynę — rosuwastatynę i ezetimib;
- **SPC walsartanu z sakubitrylem** — oddzielna klasa leków grupy antagonistów receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*), która również może być zaliczona do grupy SPC, chociaż w tym wypadku to „SPC z wyboru”, bowiem sam inhibitor neprylizyny (sakubitryl) nie jest komercyjnie dostępny w monoterapii. Grupa ARNI — jako forma blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron — pozostaje jedną z „czterech kolumn” nowoczesnego leczenia niewydolności serca według właśnie ogłoszonych wytycznych europejskich z 2021 roku;
- **SPC rosuwastatyny z ezetimibem** — grupa najsilniejszych dostępnych doustnych leków hipolipemizujących w Polsce; chociaż z zaprezentowanych przeze mnie wykresów mogłoby wynikać, że ma największe znaczenie w „prawym kole” kontinuum, jest oczywiście równie ważnym ogniwem skutecznej prewencji pierwotnej i wtórnej zawału serca i zespołów wieńcowych;
- **najnowocześniejsze terapie hipolipemizujące: SPC rosuwastatyny z ezetimibem, optymalizowane dwoma zastrzykami inkalisiranu w roku** to kolejny postęp farmakoterapii sercowo-naczyniowej, który daje możliwość osiągnięcia celów hipolipemizujących u pacjentów bardzo dużego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego przy modulowaniu białka konwertazy proproteinowej subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) za pomocą nie przeciwciał podawanych co kilka tygodni (alirokumab, ewolokumab), ale ingerowania w mRNA białka PCSK9 wewnątrz komórki. Nowa grupa leków, do której należy właśnie **inkalisiran** to, moim zdaniem, prawdziwa rewolucja w farmakoterapii. Oprócz inkalisiranu na rynek farmaceutyczny weszły już inne sirany: patisiran (zarejestrowany w amyloidozie), giwosiran (zarejestrowany w ostrej porfirii wątrobowej), lumasiran (pierwszy na świecie lek w pierwotnej hiperoksalurii typu 1). Kolejne sirany czekają na rejestrację (m.in. wutrisiran, nedosiran, fitusiran, teprasiran, kosdosiran, tiwansiran) w bardzo szerokiej gamie chorób nefrologicznych,

neurologicznych, hematologicznych, okulistycznych czy reumatologicznych.

Postęp farmakoterapii i coraz lepsze adresowanie różnych wariantów kół kontinuum sercowo-naczyniowego dzieje się zatem na naszych oczach. Nie zapominajmy o potrzebie stosowania wszystkich wymienionych form farmakoterapii w codziennej praktyce klinicznej.

#### **KONFLIKT INTERESÓW**

Honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Bioton, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.



tvmed | OGLĄDAJ  
TERAZ

## MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

# tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej  
w ramach jednej prostej opłaty.  
Warto skorzystać już dziś!

[www.tvmed.pl](http://www.tvmed.pl)

BEZPŁATNE UCZESTNICTWO

PATRONAT



# X Forum Chorób Sercowo-Naczyniowych z Lipidologią 2022

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC



VIRTUAL MEETING



10 lat z Forum!

Terminy spotkań:

- GDAŃSK 11.03.2022
- KATOWICE 12.03.2022
- KRAKÓW 18.03.2022
- BYDGOSZCZ 19.03.2022
- POZNAŃ 25.03.2022
- OLSZTYN 26.03.2022
- KIELCE 20.05.2022
- LUBLIN 21.05.2022
- WARSZAWA 30.09.2022
- BIAŁYSTOK 01.10.2022
- WROCŁAW 07.10.2022
- ŁÓDŹ 08.10.2022

[www.forum.viamedica.pl](http://www.forum.viamedica.pl)

ORGANIZATOR



PARTNER



PATRONAT MEDIALNY



21-0658.001.002

Virtual Meeting jest skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211. z późn. zm.).