

Świadomość własnych ograniczeń ratuje życie częściej niż skalpel.

Gabriel Weston

Naszym Nauczycielom

KONSULTACJE KARDIOLOGICZNE W AMBULATORIUM

redakcja naukowa

Rafał Dąbrowski, Tomasz Hryniewiecki

ISBN 978-83-66946-31-6

Wydawca

 **MEDICAL TRIBUNE POLSKA**

01-797 Warszawa, ul. Powązkowska 44C

tel. (022) 444 24 00

Wydanie I

Warszawa 2022

Recenzja naukowa

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior, prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki

Koordinacja projektu

Agata Przybyśz

Redakcja

Grażyna Boczkowska, Agata Przybyśz

Korekta

Grażyna Boczkowska, Sylwia Sarosiek

Skład

Plus 2 Witold Kuśmierczyk

Opracowanie graficzne okładki

Plus 2 Witold Kuśmierczyk

Zdjęcie na okładce

Martina_L, iStock/Getty Images Plus

Druk

Drukarnia im. A. Półtawskiego

ul. Jana Pawła II 4, 25-013 Kielce

Jakiegokolwiek kopiowanie w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia Medical Tribune Polska Sp. z o.o. jest całkowicie zabronione.

Opinie wyrażone w tekstach są opiniami ich autorów i nie mogą być przypisywane wydawcy ani pracownikom wydawnictwa Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Każdy lekarz powinien kierować się własnym doświadczeniem klinicznym przy podejmowaniu decyzji o przewadze korzyści z leczenia nad ryzykiem toksyczności. Lekarze proszeni są o zapoznanie się z pełną informacją o wymienionych preparatach, zamieszczoną na opakowaniach leków lub w materiałach promocyjnych producentów.

Wydawnictwo zapewnia, że dołożyło wszelkich starań, aby informacje były rzetelne i dokładne. Wydawnictwo nie ponosi odpowiedzialności za decyzje podjęte na podstawie informacji zawartych w niniejszej publikacji. Informujemy, że znaczenie prawne mają wyłącznie materiały źródłowe o leku, druki podmiotu odpowiedzialnego zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Powyższe wyklucza wszelkie roszczenia prawne wobec Medical Tribune Polska Sp. z o.o.



Wydawca i redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz. 1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Spis treści

ISTOTNE ELEMENTY BADANIA PODMIOTOWEGO I PRZEDMIOTOWEGO KONSULTACJI PLANOWEJ	19
<i>Rafał Dąbrowski, Tomasz Hryniewiecki</i>	

CHARAKTERYSTYKA STOSOWANYCH GRUP LEKÓW

LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE	23
<i>Marlena Broncel</i>	
LEKI β -ADRENOLITYCZNE	45
<i>Rafał Dąbrowski</i>	
LEKI α_1 -ADRENOLITYCZNE	52
<i>Marlena Broncel</i>	
INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY I ANTAGONIŚCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II	57
<i>Rafał Dąbrowski, Tomasz Hryniewiecki</i>	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA MINERALOKORTYKOIDOWEGO	68
<i>Rafał Dąbrowski</i>	
ANTAGONIŚCI WAPNIA	73
<i>Rafał Dąbrowski</i>	
LEKI MOCZOPĘDNE (DIURETYCZNE)	78
<i>Tomasz M. Ryzwik</i>	
LEKI ANTYARYTMICZNE	95
<i>Hanna Szwed, Rafał Dąbrowski</i>	
LEKI PRZECIWPŁYTKOWE	110
<i>Krzysztof Jaworski, Rafał Dąbrowski</i>	
LEKI PRZECIWKRZEPLIWE	123
<i>Anetta Undas</i>	
LEKI STOSOWANE W TERAPII TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO	145
<i>Agnieszka Mielczarek, Jarosław D. Kasprzak</i>	
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE W PRAKTYCE KARDIOLOGICZNEJ	158
<i>Marlena Broncel</i>	
INNE LEKI STOSOWANE W PRAKTYCE KARDIOLOGICZNEJ	169
<i>Krzysztof Jaworski, Rafał Dąbrowski</i>	

WYBRANE ASPEKTY DIAGNOSTYCZNE

ELEMENTY OCENY BADANIA ELEKTROKARDIOGRAFICZNEGO	183
<i>Rafał Baranowski</i>	
NIEZBĘDNE WSKAZANIA DO ECHOKARDIOGRAFII	192
<i>Bobdan Firek</i>	
WSKAZANIA, PRZECIWWSKAZANIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW TESTU SPIROERGOMETRYCZNEGO	201
<i>Iwona Korzeniewska-Kubacka</i>	
WSKAZANIA, PRZECIWWSKAZANIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW ETT I TESTU 6MWT	215
<i>Iwona Korzeniewska-Kubacka</i>	
ZNACZENIE I INTERPRETACJA WYNIKÓW TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ W CHOROBY SERCA	222
<i>Ilona Michałowska</i>	
WSKAZANIA DO WYKONANIA I INTERPRETACJA WYNIKÓW BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO	239
<i>Mateusz Śpiewak</i>	

OCENA KLINICZNA I MOŻLIWOŚCI LECZENIA

LECZENIE DYSLIPIDEMII	261
<i>Marlena Broncel</i>	
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	278
<i>Rafał Dąbrowski, Michalina Galas</i>	
CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA	292
<i>Rafał Dąbrowski</i>	
CHOROBY PO ZABIEGACH REWASKULARYZACJI ORAZ PRZEZSKÓRNYCH STRUKTURALNYCH ZABIEGACH INTERWENCYJNYCH	300
<i>Piotr Zając, Jarosław D. Kasprzak</i>	
AMBULATORIJA OPIEKA KARDIOLOGICZNA NAD PACJENTEM PO ZABIEGU KARDIOCHIRURGICZNYM	318
<i>Paweł Litwiński</i>	
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE	349
<i>Tomasz M. Rywik</i>	
MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW	376
<i>Krzysztof Jaworski, Rafał Dąbrowski</i>	
CZĘSTOSKURCZE NADKOMOROWE	401
<i>Mariusz Pytkowski</i>	
PACJENT Z KOMOROWYMI ZABURZENIAMI RYTMU SERCA	424
<i>Krzyszyna Guzek, Joanna Zakrzewska-Koperska, Łukasz Szumowski</i>	
ZABURZENIA RYTMU SERCA. UWARUNKOWANIA GENETYCZNE I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE	435
<i>Elżbieta Katarzyna Biernacka</i>	
CHOROBY ZE WSKAZANIAMI DO IMPLANTACJI I PO IMPLANTACJI URZĄDZEŃ WSZCZEPIALNYCH	446
<i>Paweł Syska</i>	

ZATOROWOŚĆ PŁUCNA	469
<i>Piotr Pruszczyk, Olga Dzikowska-Diduch</i>	
PROFILAKTYKA PRZECIWZAKRZEPOWA I PROBLEMY LECZENIA W RÓŻNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH	478
<i>Anetta Undas</i>	
WADY SERCA NABYTE	496
<i>Maria Jaworska-Wilczyńska</i>	
DOROŚLI CHORZY Z WRODZONĄ WADĄ SERCA	520
<i>Piotr Hoffman</i>	
CHORZY Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM	535
<i>Piotr Hoffman</i>	
KARDIOMIOPATIE	546
<i>Jacek Grzybowski</i>	
ZAPALENIE MIĘŚNIA SERCOWEGO I OSIERDZIA	557
<i>Tomasz Zieliński</i>	
PREWENCJA SERCOWO-NACZYNIOWA	569
<i>Michalina Galas</i>	
PROPOZYCJE, PRZEBIEG I MOŻLIWOŚCI REHABILITACJI KARDIOLOGICZNEJ	586
<i>Iwona Korzeniovska-Kubacka</i>	
ASPEKTY NEUROLOGICZNE W KONSULTACJACH KARDIOLOGICZNYCH	593
<i>Iwona Kurkowska-Jastrzębska</i>	
KOBIETA W CIĄŻY Z PROBLEMEM KARDIOLOGICZNYM	608
<i>Anna Fijałkowska</i>	
POWIKŁANIA KARDIOLOGICZNE PO COVID-19	620
<i>Rafał Dąbrowski, Tomasz Hryniewiecki</i>	



Zdjęcie ze zbiorów autora



Zdjęcie Włodzimierz Wasyluk

Kardiologia jest dziedziną, która zajmuje się schorzeniami przewlekłymi, bo do takich należą choroby serca. Oprócz strukturalnych, genetycznie uwarunkowanych i nabytych organicznych chorób na funkcje serca wpływają istotnie występujące z wiekiem schorzenia innych układów organizmu. Nawet pacjenci po radykalnych zabiegach likwidujących lub redukujących patologie sercowo-naczyniowe wymagają dalszej kontroli ambulatoryjnej, wdrożenia i kontynuacji maksymalnie skutecznej prewencji wtórnej w celu utrzymania efektów leczenia. Serce pracuje cały czas. Jako kardiologzy nie jesteśmy w komfortowej sytuacji chirurga wykonującego skuteczny zabieg leczący chorobę – po którym kontakt z pacjentem się kończy. Pacjent kardiologiczny powinien pozostawać pod dalszą stałą opieką, co wymaga zaangażowania ze względu na upływ czasu i niepewne rokowanie.

Rola konsultacji kardiologicznej, szczególnie u pacjentów zgłaszających się do lekarza po raz pierwszy, jest kluczowa. Od naszych decyzji będzie zależała dalsza droga chorego w systemie opieki zdrowotnej, rokowanie, koszty leczenia, a przede wszystkim – jego życie.

Cyklicznie ukazują się wytyczne towarzystw naukowych zawierające algorytmy postępowania. Są potrzebne, ponieważ podsumowują stan wiedzy w danej dziedzinie kardiologii na podstawie zweryfikowanych dowodów klinicznych i nowych odkryć. Jeżeli jednak przyjmujemy błędne założenia dotyczące rozpoznania, wtedy możemy niewłaściwie ukierunkować dalsze postępowanie i leczenie ze szkodą dla pacjenta. Z tego powodu na każdym etapie potrzebna jest pokora, krytyczne podejście i unikanie pułapek rutyny.

Książka „Konsultacje kardiologiczne w ambulatorium” nie jest kolejnym podręcznikiem kardiologii. Wspólnie z wydawnictwem Medical Tribune Polska postanowiliśmy przygotować monografię, której celem jest ułatwienie postępowania oraz zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa decyzji terapeutycznych. Dołożyliśmy wszelkich starań, by była to publikacja nowoczesna, praktyczna i wiarygodna, pomocna w codziennej praktyce dla lekarzy kardiologów, lekarzy specjalizujących się w dziedzinie kardiologii, a także internistów.

Monografia ma przekazywać aktualną i rzetelną wiedzę w sposób syntetyczny, jednocześnie będąc, w miarę możliwości, przewodnikiem praktycznego postępowania w konkretnych sytuacjach klinicznych. W tym miejscu pragniemy bardzo podziękować wybitnym specjalistom, praktykom klinicznym, naukowcom, którzy zgodzili się na udział w przedsięwzięciu,

znajdując czas i chęci, żeby podzielić się swoimi doświadczeniami i przemyśleniami. Bardzo dziękujemy także Pani Dyrektor Agnieszce Szumskiej-Olczak, Pani Anecie Król, Pani Agacie Przybyśz i wszystkim współpracownikom z wydawnictwa Medical Tribune za podjęcie wyzwania wydawniczego, cierpliwość i bardzo sprawne doprowadzenie projektu do finału.

Syntetyczne motto całości przekazu to: dążenie do właściwego rozpoznania i adekwatnych metod diagnostycznych, optymalne leczenie, poprawa rokowania chorych.

Mamy nadzieję, że w monografii „Konsultacje kardiologiczne w ambulatorium” znajdą Państwo informacje interesujące i pomocne w codziennej praktyce.

prof. Rafał Dąbrowski, prof. Tomasz Hryniewiecki

Istotne elementy badania podmiotowego i przedmiotowego konsultacji planowej

RAFAŁ DĄBROWSKI, TOMASZ HRYNIEWIECKI

PODSTAWOWE ELEMENTY BADANIA PODMIOTOWEGO

Efektywny wywiad określający profil pacjenta z uwzględnieniem elementów, których nie powinno zabraknąć, jest kluczowy w postępowaniu terapeutycznym. Jest to wyzwanie, biorąc pod uwagę czas przeznaczony dla pacjenta określony przez organizatorów opieki medycznej. Jednak nie może to być w przypadku wizyty pierwszorazowej mniej niż 20 minut, optymalnie 30 minut. Z kolei wiadomo, że często to pacjent decyduje, ile będzie trwała wizyta, i nawet najbardziej doświadczeni lekarze nie są w stanie nad tym zapanować.

Badanie podmiotowe jest podstawą ustalenia rozpoznania klinicznego i należy przeznaczyć na nie wystarczającą ilość czasu. Najważniejsze są określenie przyczyny wizyty u kardiologa i związane z tym okoliczności.

Kolejnym krokiem, który często skraca ocenę sytuacji, jest uzyskanie informacji o dotychczasowych hospitalizacjach, w tym związanych z leczeniem zabiegowym ze wszystkich przyczyn, oraz konsultacji w ramach pomocy doraźnej.

Pozostałe informacje zmierzające także do ustalenia poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego powinny obejmować uwzględnienie następujących punktów:

- wywiad rodzinny – choroby przewlekłe, w tym układu sercowo-naczyniowego, układowe, zgony członków rodziny w młodym wieku (rodzice, rodzeństwo)
- nadciśnienie tętnicze: ile lat trwa, skuteczność leczenia, powikłania narządowe, obecne leczenie, nietolerancja leków
- dyslipidemie – rodzaj, leczenie, dieta
- nikotynizm – ile lat trwa, stan obecny
- cukrzyca – ile lat trwa, typ, leczenie, insulinoterapia
- choroba wieńcowa – potwierdzona w badaniach czy tylko objawy
- przebyty zawał lub zawały serca – rodzaje zawałów, daty, uszkodzenie funkcji lewej komory (frakcja wyrzutowa [%])
- zabiegi angioplastyki tętnic wieńcowych – kiedy, zakres interwencji
- zabieg wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych – kiedy, zakres zabiegu
- niewydolność serca – ile lat trwa, potencjalne przyczyny, leczenie, klasa NYHA, frakcja wyrzutowa (EF – ejection fraction)
- rozpoznana wada serca: kiedy, jaka, leczenie

- niewydolność nerek – ile lat trwa, obecne parametry funkcji nerek, stężenie sodu i potasu
- migotanie przedsionków – postać (napadowe, przetrwałe, utrwalone)
- przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe – ile lat trwa, jakie leki przyjmuje pacjent
- komorowe/nadkomorowe zaburzenia rytmu serca – ile lat trwa, wyniki badań
- częstoskurcze nadkomorowe/komorowe – kiedy, występowanie, objawy
- stan po wszczepieniu układu stymulującego serce – kiedy, jaki typ stymulacji, wskazania
- stan po wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora, układu resynchronizującego – kiedy
- nadczynność/niedoczynność tarczycy – stan obecny, wyniki badań, leczenie
- uczulenie na leki, inne alergenów, nietolerancja leków
- utraty przytomności, omdlenia, zawroty głowy
- ilość spożywanych płynów
- używki – kawa, zielona herbata, alkohol, inne
- zaburzenia snu
- choroby neurologiczne, w tym przemijające niedokrwienie mózgu (TIA – transient ischemic attack), udary mózgu
- choroby płuc
- choroby nowotworowe
- inne, w tym zaburzenia depresyjne, lękowe.

Bardzo przydatna jest szczegółowa analiza dostarczonej przez pacjenta dokumentacji (w tym wyników badań laboratoryjnych).

Zebrane informacje pozwolą na zaplanowanie optymalnej, potrzebnej diagnostyki oraz korekty lub rozpoczęcia leczenia farmakologicznego z uwzględnieniem maksymalnej skuteczności i uniknięcia możliwych działań niepożądanych.

PODSTAWOWE ELEMENTY BADANIA PRZEDMIOTOWEGO

Podstawowe elementy badania przedmiotowego to:

- stan ogólny
- masa ciała
- ciśnienie tętnicze krwi
- częstość i zaburzenia rytmu serca
- szmery nad sercem
- węzły chłonne
- tarczyca (wielkość)
- klatka piersiowa (szmery oddechowe)
- ocena jamy brzusznej, szczególnie wątroby
- tętno na tętnicach obwodowych
- żylaki i obrzęki podudzi.

W przypadku zaburzeń rytmu serca wskazany jest dostęp do badania EKG lub urządzenia monitorującego EKG. W uzasadnionych przypadkach celowe jest wykonanie skriningowego badania echokardiograficznego i/lub badania USG tętnic szyjnych.

CHARAKTERYSTYKA STOSOWANYCH GRUP LEKÓW

Leki hipolipemizujące

MARLENA BRONCEL

LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE CHOLESTEROLU LDL

STATYNY

Przełomem w leczeniu hipolipemizującym było wprowadzenie na początku lat 90. ubiegłego stulecia statyn. Leki te hamują reduktazę 3-Hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie endogennego cholesterolu w hepatocytach. Skutkuje to zwiększoną ekspresją receptorów dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL - low density lipoprotein) na powierzchni komórek wątroby i wzrostem klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100, tj. LDL oraz remnantów lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL - very low density lipoprotein).

Liczne randomizowane badania nad statynami dostarczyły silnych dowodów na skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy. Im mniejsze stężenie cholesterolu LDL, tym mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Terapia statynami zmniejsza występowanie zawałów serca, udarów niedokrwiennych, zgonów wieńcowych i zgonów ogółem. W metaanalizie 26 badań klinicznych nad statynami wykazano, że zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol (ok. 40 mg/dl) powoduje istotną redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 21%. Znaczenie dużych dawek statyn w stabilizacji i regresji blaszki miażdżycowej zostało wielokrotnie udowodnione w licznych badaniach nad atorwastatyną: AVERT, ALLIANCE, ARBITER, REVERSAL oraz nad rosuwastatyną: ASTEROID, SATURN.

Obecnie na świecie dostępnych jest 7 statyn: rosuwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna, symwastatyna, lowastatyna, fluwastatyna, prawastatyna. W Polsce nie jest dostępna fluwastatyna, a od niedawna także prawastatyna. Statyny różnią się między sobą budową chemiczną, siłą działania hipolipemizującego (tab. 1), właściwościami farmakokinetycznymi (tab. 2). Wyróżnia się statyny lipofilne (atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, symwastatyna) i hydrofilne (rosuwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna) (tab. 2). Statyny lipofilne łatwiej przekraczają błony komórkowe i uważa się, że mogą częściej wywoływać działania niepożądane (głównie ze strony mięśni i wątroby).

Z uwagi na zmieniające się wytyczne leczenia dyslipidemii i obniżanie docelowych wartości cholesterolu LDL największe obecnie znaczenie mają dwie statyny: atorwastatyna i rosuwastatyna. Należy pamiętać, że efekt hipolipemizujący zależy też od dawki statyny.

Tabela 1. Porównanie ekwiwalentnych dawek [mg] statyn pod względem działania hipolipemizującego

Rosuwa- statyna	Atorwa- statyna	Pitawa- statyna	Symwa- statyna	Low- statyna	Prawa- statyna	Fluwa- statyna
-	-	-	5			
-	-	-	10	20	20	40
5	10	2	20	40	40	80 (XL)
5-10	20	4	40	80		
10-20	40					
20	80					
40	-					

W badaniach porównawczych atorwastatyna i rosuwastatyna w dawce 10 mg/24 h zmniejszały stężenie cholesterolu LDL odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/24 h – o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/24 h – o 47,8% i 55%. Statyny umiarkowanie zmniejszają stężenie triglicerydów (TG) – atorwastatyna w dawkach 10 mg/24 h, 20 mg/24 h i 40 mg/24 h odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, a rosuwastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. W badaniach PLANET I i PLANET II wykazano, że najbezpieczniejszą statyną u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek jest atorwastatyna. Rosuwastatyna jest przeciwwskazana w przewlekłej chorobie nerek przy klirensie kreatyniny <30 ml/min/1,73 m² oraz u pacjentów dializowanych. Przy GFR <60 ml/min/1,73 m² jej dawka początkowa powinna wynosić 5 mg/24 h, a dawka 40 mg nie powinna być stosowana.

Atorwastatyna i rosuwastatyna nie wymagają endogennej aktywacji. Szybko wchłaniają się po podaniu doustnym i osiągają maksymalne stężenie we krwi w ciągu 3 godzin. W dużym stopniu wiązane są przez białka osocza (tab. 2). Obie statyny ulegają w wątrobie efektowi pierwszego przejścia, z czym wiąże się ich niska systemowa biodostępność. Metabolizowane są we frakcji mikrosomalnej za pośrednictwem cytochromu P450. Izoforma CYP3A4 odpowiedzialna jest za metabolizm atorwastatyny (tab. 2). Rosuwastatyna nie podlega intensywnemu metabolizmowi, jedynie około 10% przyjętej dawki jest metabolizowane w wątrobie przy udziale izoenzymu CYP2C9 i nie wchodzi w interakcje z lekami wpływającymi na cytochrom CYP3A4 (tab. 3). Ze względu na długi okres półtrwania można omawiane statyny stosować raz na dobę (a nawet co 2-3 dzień – w przypadku nietolerancji dużych dawek), niezależnie od pory dnia. Średni okres półtrwania atorwastatyny wynosi 15 godzin, ale okres półtrwania jej aktywności inhibitorowej 20-30 godzin. Statyny wydalone są głównie z żółcią, dlatego u pacjentów z niewydolnością wątroby istnieje zwiększone ryzyko polekowej miopatii. U osób w wieku podeszłym atorwastatyna jest wolniej metabolizowana i jej osoczowe stężenie jest wyższe niż u osób młodszych. Nie odnotowano różnic w osoczowych stężeniach rosuwastatyny między populacjami osób w wieku podeszłym i młodszych.

Obecnie nie powinno się inicjować leczenia symwastatyną, pitawastatyną u pacjentów z grupy bardzo dużego i dużego ryzyka ze względu na ich słabsze działanie hipolipemizujące w porównaniu z atorwastatyną lub rosuwastatyną. Terapię symwastatyną można kontynuować u tych chorych, którzy stosują ją długo przy osiągniętym docelowym stężeniu cholesterolu LDL i dobrej tolerancji.

Tabela 2. Porównanie właściwości farmakokinetycznych statyn

	Rosuwa- statyna	Atorwa- statyna	Pitawa- statyna	Symwa- statyna	Fluwa- statyna	Fluwa- statyna XR	Prawa- statyna	Lowastatyna
Substancja jako lek prekursorowy	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Metaboliety	A	A	A	A	NA	NA	NA	A
Dostępność biologiczna	20	12	80	5	19-29	6	18	5
Pora dawkowania	R lub W	R lub W	W	W	W	W	W	W z posiłkiem
Wiązanie z białkami [%]	90	98	96	95-98	>99	>99	45-55	>95
Wpływ pokarmu	bz	bz	bz	bz	bz	bz	↓	↑
$t_{1/2}$ [h]	19	15-30	11	2-3	0,5-2,3	4,7	1,3-2,8	2-4
T_{max} [h]	3	2-3	0,5-0,8	1,3-2,4	0,5-1	4	0,9-1,6	2-4
C_{max} [ng/ml]	37	27-66	20	10-34	448	55	45-55	10-20
Lipofilność	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Wydalanie nerkowe [%]	10	2	<2	13	6	6	20	10
Metabolizm wątrobowy	CYP2C9 CYP2C19	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	Sulfacja	CYP3A4
Wydalanie z kałem [%]	90	70	93	58	90	90	71	83
Penetracja do OUN	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
Maksymalna dawka	40 mg	80 mg	4 mg	40 mg	80 mg	80 mg	40 mg	80 mg

A - ; bz - bez znaczenia; C_{max} - maksymalne stężenie leku we krwi; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; R - rano; $t_{1/2}$ - okres biologicznego półtrwania; T_{max} - czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi; W - wieczorem; XR - lek o przedłużonym uwalnianiu

Tabela 3. Najważniejsze istotne klinicznie interakcje lekowe statyn

Lek	Mechanizm interakcji	Statyny
Antagoniści wapnia	Diltiazem, werapamil, amlodypina – inhibitory CYP3A4 Diltiazem, werapamil – inhibitory P-gP Amlodypina – inhibitor OATP1B1	Podczas terapii werapamilem, diltiazemem – lowastatyna ≤ 20 mg/24 h, symwastatyna ≤ 10 mg/24 h Zalecana rosuwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna
Walsartan/sakubitryl	Sakubitryl hamuje transportery leków: OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3	Dwukrotny wzrost C_{max} atorwastatyny, do rozważenia mniejsze dawki atorwastatyny, rosuwastatyny
Tykagrelor	Inhibitor P-gP, CYP3A4	Zalecana rosuwastatyna
Cyklosporyna/takrolimus/ewerolimus/syrolimus	Silny inhibitor CYP3A4, P-gP, OATP1B1	Atorwastatyna ≤ 10 mg/24 h, lowastatyna ≤ 20 mg/24 h, prawastatyna ≤ 20 mg/24 h, rosuwastatyna ≤ 5 mg/24 h Nie wolno stosować: symwastatyny, pitawastatyny, najbezpieczniej podawać fluwastatynę $\leq 2 \times 20$ mg/24 h
Kolchicyna	Inhibitor P-gP	Należy rozważyć redukcję dawki atorwastatyny, fluwastatyny, lowastatyny, prawastatyny, symwastatyny, rosuwastatyny
Warfaryna	Metabolizowana przez CYP2C9	INR powinien być częściej monitorowany na początku terapii rosuwastatyną, przy zmianie dawki słabszy wpływ na INR ma atorwastatyna
Makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna	Silne inhibitory CYP3A4	Nie stosować lowastatyny, symwastatyny Atorwastatyna ≤ 20 mg/24 h – klarytromycyna Prawastatyna ≤ 40 mg/24 h – klarytromycyna Atorwastatyna – ostrożnie z erytromycyną Pitawastatyna ≤ 1 mg – erytromycyna Bezpieczne: rosuwastatyna, fluwastatyna
Leki przeciwgrzybicze	Flukonazol – umiarkowany inhibitor CYP3A4 Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol – silne inhibitory CYP3A4	Należy rozważyć redukcję dawek wszystkich statyn, atorwastatyny nie należy stosować z itrakonazolem Zalecane: rosuwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna
Digoksyna	Atorwastatyna – inhibitor P-gP	Atorwastatyna w dawce 80 mg/24 h powoduje wzrost stężenia digoksyny o 20%

Tabela 3. Najważniejsze istotne klinicznie interakcje lekowe statyn cd.

Lek	Mechanizm interakcji	Statyny
Amiodaron	Inhibitor CYP3A4, CYP2C9	Lowastatyna <40 mg/24 h, symwastatyna <20 mg/24 h Wskazane: rosuwastatyna, prawastatyna, pitawastatyna
Dronedaron	Umiarkowany inhibitor CYP3A4, MDR/P-gP, słaby inhibitor OATP1B1	Symwastatyna ≤10 mg/24 h Należy rozważyć: rosuwastatynę, fluwastatynę
Telitromycyna	Silny inhibitor CYP3A4	Zalecana rosuwastatyna

Stosowanie induktorów CYP3A4 (ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, deksametazon, dziurawiec, nadużywany przewlekle alkohol) prowadzi do przyspieszonego rozkładu statyn metabolizowanych przez ten izoenzym (atorwastatyna, symwastatyna, lowastatyna) do nieaktywnych metabolitów, zmniejszenia biodostępności i w efekcie słabszego działania hipolipemizującego. Jednoczesne przyjmowanie rosuwastatyny i warfaryny nie powoduje wzrostu stężenia warfaryny we krwi, ale może prowadzić do zwiększenia wartości INR (international normalized ratio – międzynarodowy znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego) (tab. 3).

Działania niepożądane statyn

Objawy niepożądane statyn dotyczą przede wszystkim mięśni szkieletowych, wątroby i zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Dolegliwości mięśniowe

Najczęstszą przyczyną przerwania terapii są dolegliwości mięśniowe, takie jak: słabość, bóle, uczucie sztywności, skurcze, osłabienie siły mięśniowej. Może im towarzyszyć lub nie wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK – creatine kinase). W pierwszym przypadku rozpoznaje się mialgię, w drugim – miopatię (tab. 4). Stanem zagrożenia życia jest rabdomioliza. Charakterystycznymi dolegliwościami są: symetryczne bóle bioder lub ud, rzadziej bóle łydek, proksymalnych mięśni rąk. Najczęściej pojawiają się w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia statynami, ustępują po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu statyny i powracają po zmianie leczenia w ciągu pierwszych 4 tygodni. Czynniki predysponującymi do rozwoju miopatii są m.in.: wiek >75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołoperacyjny, interakcje lekowe (tab. 3). W przypadku wystąpienia dolegliwości mięśniowych należy wziąć pod uwagę przejściowy wzrost CK, np. spowodowany wysiłkiem, niedoczynnością tarczycy, niekorzystnymi interakcjami lekowymi. O innych przyczynach miopatii powinno się pomyśleć, kiedy CK pozostanie na wysokim poziomie pomimo odstawienia statyny. Schemat postępowania został przedstawiony w tabeli 5.

Działanie diabetogenne statyn

Ryzyko rozwoju cukrzycy w trakcie leczenia statynami budzi wiele kontrowersji. W stanowisku amerykańskiego National Lipid Association (NLA) na temat diabetogennego działania statyn autorzy konfrontują zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy (o 10–12%) z dużą

Tabela 4. Dolegliwości mięśniowe – rozpoznawanie

Objawy	CK (zakres wartości)	SAMS
Dolegliwości mięśniowe	Norma	Mialgia, prawdopodobnie statyny
Dolegliwości mięśniowe	>GGN i <4 × GGN ≥4 GGN i <10 GGN	Wysięk fizyczny, prawdopodobnie statyny
Dolegliwości mięśniowe	≥10 GGN	Miopatia, zapalenie mięśni, statyny
Dolegliwości mięśniowe	>40 GGN	Rabdomioliza
Bez dolegliwości	>GGN i <4 × GGN ≥4 GGN i <10 GGN	Statyny – prawdopodobnie, znaczenie kliniczne nieznanne

CK – kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy; SAMS – zależne od statyn dolegliwości mięśniowe

Tabela 5. Zależne od statyn dolegliwości mięśniowe – postępowanie

CK	Objawy	Postępowanie
CK <4 GGN	Brak	Kontynuacja leczenia i częstsza kontrola CK
	Obecne	Przerwanie leczenia i po 2–4 tyg. rozważenie ponownego włączenia statyny w mniejszej dawce lub innej statyny, lub terapii złożonej, lub rzadszego podawania statyny – atorwastatyny lub rosuwastatyny co 2–3 dzień
CK <10 × GGN	Brak	Kontynuować leczenie małą dawką statyny i kontrolować CK
	Obecne	Przerwać leczenie (ok. 6 tygodni) i monitorować CK aż do normalizacji przed włączeniem mniejszej dawki statyny
CK ≥10 ×	Niezależnie od występowania objawów	Przerwać leczenie, sprawdzić czynność nerek, monitorować CK co 2 tygodnie

CK – kinaza kreatynowa; GGN – górna granica normy

korzyścią w postaci zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano, że intensywna terapia statynami w ciągu roku może skutkować rozwojem cukrzycy u 1 chorego na 498 leczonych pacjentów, lecz jednocześnie zapobiega 1 incydentowi sercowo-naczyniowemu na 155 chorych, co oznacza 3,21 razy większą korzyść ze stosowania tych leków. Z tego powodu wskazana jest systematyczna kontrola glikemii w trakcie terapii, szczególnie dużymi dawkami statyn. W przypadku rozpoznania cukrzycy nie należy przerywać leczenia statyną. Postępowanie sprowadza się do diety hipoglikemizującej, redukcji masy ciała (jeśli jest nadmierna) i ewentualnego stosowania leków przeciw cukrzycowych.

Działanie hepatotoksyczne

Działania hepatotoksyczne statyn występują rzadko, najczęściej pod postacią przejściowo zwiększonej aktywności aminotransferaz (0,2–2,7%) i bardzo rzadko – zagrażających cięż-

kich uszkodzeń wątroby. Wzrost aktywności aminotransferaz ma charakter odwracalny, zwykle występuje w ciągu pierwszych 3-12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i jest związany z dużymi dawkami leku. Przeciwwskazaniami do stosowania statyn są: niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy ($>3 \times \text{GGN}$), zdekompensowana marskość wątroby, ostra niewydolność wątroby (tab. 6). W przypadku stwierdzenia ponad 3-krotnego wzrostu ALT zaleca się okresowe odstawienie statyny (4-6 tygodni). Pomiary enzymów wątrobowych (tylko ALT) należy wykonać przed rozpoczęciem terapii statynami i przy każdym zwiększaniu dawki.

Nietolerancja statyn

- 90% objawów nietolerancji statyn występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii lub zwiększeniu dawki statyny, a 75% w pierwszych 12 tygodniach tej terapii.
- Efekt nocebo – czyli zjawisko oczekiwania przez pacjentów rozpoczynających leczenie statynami na wystąpienie objawów zbliżonych do możliwych objawów niepożądanych, o których informacje znaleźli w ulotkach, internecie lub uzyskali od innych osób stosujących te leki.
- Nietolerancja statyn oznacza niemożność stosowania leku z powodu pojawienia się istotnych klinicznie działań niepożądanych i/lub znacznego podwyższenia stężeń biomarkerów (ALT/AST $>3 \times \text{GGN}$ lub CK $>10 \times \text{GGN}$) bez współistniejących czynników zwiększających ryzyko działań niepożądanych, takich jak niedoczynność tarczycy, interakcje lekowe, wysiłek fizyczny, choroby mięśni.
- Dotyczy to co najmniej dwóch różnych statyn, w tym jednej niezależnie od stosowanej dawki i drugiej w najniższej dawce dobowej, np. rosuwastatyna – 5 mg, atorwastatyna – 10 mg.

Tabela 6. Choroby wątroby a leczenie statynami

Choroby wątroby	Przeciwwskazania/wskazania do stosowania statyn
Aktywne ostre wirusowe zapalenie wątroby	Statyny przeciwwskazane niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego
Ostra niewydolność wątroby	Statyny przeciwwskazane niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego
Niewydolność wątroby – klasa B, C wg Childa-Pugha	Statyny przeciwwskazane niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego
Przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C	Korzyści dla wątroby ze stosowania statyn: <ul style="list-style-type: none"> • istotne zmniejszenie ryzyka raka wątrobowokomórkowego • hamowanie replikacji wirusa wątroby typu C
NAFLD NASH	Zmniejszenie ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych
NAFLD lub NASH z wyjściowym stężeniem ALT $>3 \times \text{GGN}$	Można rozważyć włączenie statyn w niskich dawkach, z koniecznością monitorowania ALT co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie 4 x w roku

ALT – aminotransferaza alaninowa; GGN – górna granica normy; NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NASH – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

- Istotne zmniejszenie objawów klinicznych i/lub poprawa parametrów biochemicznych następuje po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii.
- Całkowita nietolerancja statyn występuje rzadko – tylko w 1-2% przypadków.

Podsumowanie

Korzyści ze stosowania statyn zależą od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta – im ryzyko jest wyższe, tym większą korzyść pacjent osiąga z leczenia. Korzyści zależą od stopnia redukcji cholesterolu LDL – czyli rekomendowane są duże dawki statyn (rosuwastatyny, atorwastatyny). Długoterminowa terapia statyną powoduje regresję blaszki miażdżycowej.

Przerwanie terapii wiąże się z progresją miażdżycy i zwiększa ryzyko zawału serca lub/i udaru mózgu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy postępować zgodnie z rekomendacjami, starając się nie przerywać leczenia statyną. Leczenie powinno zaczynać się od atorwastatyny lub rosuwastatyny. W Polsce nie są dostępne fluwastatyna i prawastatyna.

EZETYMIB

Ezetymib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1. Białko to znajduje się w rąbku szczoteczkowym początkowego odcinka jelita cienkiego, odpowiada za śródkomórkowy transport steroli pochodzących z diety. W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby, co prowadzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów i wzrostu wychwytu cholesterolu endogenego zawartego w lipoproteinach LDL. Należy jednak pamiętać, że kompensacyjnie wzrasta wówczas aktywność reduktazy HMG-CoA i synteza cholesterolu endogenego.

W monoterapii ezetymib obniża stężenie cholesterolu LDL zaledwie o 13%. W połączeniu ze statyną może doprowadzić do spadku stężenia cholesterolu LDL nawet o dodatkowe 25-30%. Istnieje znaczna zmienność osobnicza, uwarunkowana różnymi rodzajami diety i polimorfizmem genów kodujących białko NPC1L1, dlatego część pacjentów może lepiej od innych reagować na terapię. W badaniach z randomizacją udowodniono wysoką skuteczność hipolipemizującą i korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej statyną z ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, niewydolnością nerek, ostrym zespołem wieńcowym (OZW), wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. We wszystkich tych badaniach w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną znacznie częściej uzyskiwano docelowe stężenie cholesterolu LDL w porównaniu z monoterapią statyną.

W badaniu IMPROVE-IT wykazano, że redukcja cholesterolu LDL z zastosowaniem terapii skojarzonej statyną (symwastatyna – SIM 40 mg) z ezetymibem (EZE 10 mg) istotnie zmniejsza liczbę epizodów sercowo-naczyniowych, tym bardziej, im większe jest ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta. Po 1 roku w grupie pacjentów stosujących statynę uzyskano redukcję cholesterolu LDL do 69,9 mg/dl, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych skojarzoną terapią – do 53,2 mg/dl. Po 7-letnim okresie obserwacji (18 144 pacjentów) odnotowano istotną redukcję pierwszorzędowego punktu końcowego (zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca, epizodów niestabilnej dusznicy, rewaskularyzacji wieńcowej, udarów mózgu) odpowiednio o 34,7% w grupie leczonej EZE/SIM i 32,7% w grupie SIM, co stanowi 6,4% redukcję ryzyka (HR 0,936, CI 0,887-0,988, $p = 0,016$).

Z tego powodu, według europejskich wytycznych, zaleca się stosowanie ezetymibu u wszystkich chorych leczonych optymalnie tolerowanymi dawkami statyny, którzy nie

osiągają celów terapeutycznych w odniesieniu do cholesterolu LDL. Włączanie ezetymibu u chorych po ostrym zespole wieńcowym (OZW) powinno następować bardzo wczesnie, najpóźniej po 4–6 tygodniach od incydentu, jeżeli monoterapia statyną nie pozwala osiągnąć docelowego stężenia cholesterolu LDL. Dopuszcza się także inicjowanie terapii hipolipemizującej od połączenia statyny z ezetymibem u chorych po OZW z wyjściowo wysokimi stężeniami cholesterolu LDL, w przypadku których wiadomo, że zastosowanie rosuvastatyny w dawce 40 mg lub atorwastatyny w dawce 80 mg nie pozwoli na osiągnięcie celu terapeutycznego – stężenia cholesterolu LDL <55 mg/dl. W razie nietolerancji statyn należy rozważyć monoterapię tym lekiem. Ezetymib jest lekiem z wyboru w rzadkiej chorobie uwarunkowanej genetycznie: rodzinnej sitosterolemii, w której obserwuje się zwiększone stężenie w surowicy steroli roślinnych; sitosterolu, kampesterolu i stigmasterolu. Skutkuje to przedwczesnym rozwojem miażdżycy, a w obrazie klinicznym stwierdza się wysokie stężenie cholesterolu, słabą reakcję na terapię statyną, żółtaki ścięgien, płaskie, guzowate żółtaki łokci, kolan, stóp, pośladków, szczególnie u dzieci, anemię hemolityczną, a w rozmazie krwi – stomatocyty i duże płytki krwi (makrotrombocytopenię).

Ezetymib szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, w znacznym stopniu w postaci aktywnego farmakologicznie glukuronianu. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa w sposób istotny klinicznie na jego biodostępność. Stężenie maksymalne w osoczu osiąga po 1–2 godz. Profil stężenia leku wykazuje kilka szczytów w ciągu doby. Oznacza to, że czas podawania nie wpływa na jego aktywność. Metabolizowany jest w jelicie i wątrobie, przy czym nie jest ani induktorem, ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (tab. 7). Z tego powodu nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Jednoczesne stosowanie ezetymibu z fenofibratem może zwiększyć ryzyko zaostrenia kamicy żółciowej. Cholestyramina (żywica jonowymienna) zmniejsza jego skuteczność hipolipemizującą (tab. 8). Parametry farmakokinetyczne ezetymibu u osób w wieku podeszłym oraz z przewlekłą chorobą nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie. Należy pamiętać, że przeciwwskazaniem do jego stosowania jest umiarkowana (7–9 pkt w skali Childa-Pugha) i ciężka niewydolność wątroby (>9 pkt w skali Childa-Pugha). Może być stosowany u kobiet w ciąży, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.

Tabela 7. Najważniejsze właściwości farmakokinetyczne ezetymibu

Szybko absorbowany z jelit po podaniu doustnym
Stężenie maksymalne w osoczu osiąga po 1–2 h
Długi okres półtrwania – dawkowanie 1 ×/24 h
Nie wpływa na aktywność układu enzymów cytochromu CYP450 (małe ryzyko interakcji lekowych)
Nie opisano dotąd istotnych interakcji z powszechnie stosowanymi lekami, z wyjątkiem warfaryny, cyklosporyny, cholestyraminy i fibratów
Biodostępność nie zależy od spożywania pokarmów
Farmakokinetyka jest niezależna od płci i wieku
Nie wymaga korekty dawki w niewydolności nerek
Przeciwwskazany w ciężkiej niewydolności wątroby