

wy, niesteroidowe leki przeciwzapalne) i alkoholu. Skalę HAS-BLED należy stosować do identyfikacji możliwych do skorygowania czynników ryzyka krwawienia, ale nie powinno się jej używać w celu wykluczenia chorych z terapii przeciwzakrzepowej.

#### Odwrócenie działania leków przeciwzakrzepowych

Działanie takie można uzyskać za pomocą:

- VKA — podanie witaminy K<sub>1</sub> we wlewie *i.v.* lub *p.o.*, przetoczenie świeżo mrożonego osocza, przetoczenie koncentratu zespołu protrombiny (alternatywnie koncentratu rekombinowanego czynnika VIIa);
- UHF — na każde 100 jm. UFH 1 mg siarczanu protaminy *i.v.*;
- LMWH — na każde 100 jm. anty-Xa 1 mg siarczanu protaminy;
- NAOC — brak specyficznego antidotum, podstawą zabezpieczenia powikłań krwotocznych jest głównie leczenie zachowawcze z uwzględ-

nieniem stosunkowo krótkiego okresu półtrwania leku (5–17 h).

Ponadto można rozważyć zastosowanie koncentratu nieaktywowanego kompleksu protrombiny (Cofact® [Sanquin Blood Supply, Amsterdam, Holandia] u osób przyjmujących riwaroksaban albo FEIBA® [Baxter, Wiedeń, Austria] u osób przyjmujących riwaroksaban lub dabigatran). W przypadku krwawienia skuteczne jest również podawanie świeżo mrożonego osocza.

#### Sugerowane piśmiennictwo

1. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2719–2747.
2. Filipiak K.J. Re-ly or not Re-ly? *Kardiol. Dopl.* 2010; 9: 26–29.
3. Bednarski J., Filipiak K.J. Kwas acetylosalicylowy czy doustny lek przeciwkrzepliwy? Zasady prewencji udaru mózgu w migotaniu przedsionków — aktualności. *Kardioprofil* 2011; 9: 89–95.
4. Kaplon-Cieślicka A., Filipiak K.J. Nowe leki przeciwkrzepliwe w migotaniu przedsionków — czy przyszedł czas na zmianę? W: Wożakowska-Kaplon B. (red.). *Migotanie przedsionków — zeszyt edukacyjny.* *Kardiol. Dopl.* 2011; 2: 56–70.

## KOSZYK I. PYTANIE 92

### Leki hipolipemizujące — mechanizmy działania, dobór, kojarzenie i dawkowanie

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, lek. Michał Sokólski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

#### Statyny

##### Mechanizm działania

Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie poprzez kompetencyjne hamowanie aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu stymuluje ekspresję receptorów dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR, *low-density lipoprotein receptors*) na powierzchni hepatocytów, co w efekcie powoduje zwiększenie usuwania cząstek LDL z krwi oraz zmniejszenie stężeń krążącego cholesterolu frakcji LDL i innych lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (ApoB), w tym cząstek bogatych w triglicerydy (TG, *triglycerides*). Statyny,

a zwłaszcza rosuwastatyna, umiarkowanie zwiększają stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*; lipoproteiny o wysokiej gęstości); w dużych dawkach obniżają również łagodnie stężenie TG. Działanie plejotropowe statyn przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1. Działanie plejotropowe statyn**

Poprawa czynności śródbłonna
Ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie tętnicy
Zmniejszenie stresu oksydacyjnego
Działanie przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne
Stabilizacja blaszki miażdżycowej

**Dawkowanie**

Statynę należy przepisywać w dawce do największej zalecanej lub największą tolerowaną dawkę umożliwiającą osiągnięcie docelowego stężenia lipidów (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Jeżeli nie osiągnięto docelowego stężenia, to można rozważyć skojarzenie statyny z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub lekiem wiążącym kwasy żółciowe. Zakres dawek dobowych: atorwastatyna 10–80 mg, fluwastatyna 20–80 mg, lowastatyna 20–80 mg, prawastatyna 10–40 mg, simwastatyna 5–80 mg, rosuwastatyna 5–40 mg, pitawastatyna 1–4 mg. Największe obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL następuje po pierwszej dawce statyny (10–20 mg); podwojenie dawki nie podwaja efektu hipolipemizującego. Porównanie siły hipolipemizującej poszczególnych statyn zawarto w tabeli 2.

**Leki wiążące kwasy żółciowe****Mechanizm działania**

Cholestyramina, kolestipol i kolesewelam są żywicami jonowymiennymi wiążącymi kwasy żółciowe, hamującymi ich zwrotne wchłanianie w końcowym odcinku jelita krętego. Zmniejszenie powrotu kwasów żółciowych do wątroby prowadzi do zwiększenia ilości kluczowych enzymów odpowiedzialnych za syntezę kwasów żółciowych z cholesterolu, w szczególności frakcji CYP7A1 cytochromu P450. Zwiększenie katabolizmu cholesterolu do kwasów żółciowych powoduje kompensacyjny wzrost wątrobowej ekspresji LDLR, usuwanie cholesterolu frakcji LDL z układu sercowo-naczyniowego i w ten sposób — zmniejszanie stężenia tej frakcji cholesterolu.

**Dawkowanie**

Kolesewelam: w leczeniu skojarzonym 2,5–3,75 g/dobę; dawka maksymalna 3,75 g/dobę. Kolestipol:

dawka początkowa 5 g/dobę, dawka maksymalna 30 g/dobę. Cholestyramina: dawka początkowa 4 g/dobę, dawka maksymalna 32 g/dobę. Leki te są niedostępne na rynku farmaceutycznym w Polsce — wymagają importu docelowego.

**Inhibitory wchłaniania cholesterolu****Mechanizm działania**

Ezetimib hamuje wchłanianie w jelitach cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci, bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita (prawdopodobnie głównie przez interakcję z białkiem NPC1L1), zmniejsza ilość cholesterolu w lipoproteinach docierających do wątroby. W odpowiedzi na zmniejszenie ilości dostarczanego cholesterolu wątroba reaguje, zwiększając ekspresję LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększenia klirensu LDL z krwi. Ezetimib w niewielkim stopniu zmniejsza stężenie TG i zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL.

**Dawkowanie**

W połączeniu ze statyną stosuje się dawkę 10 mg. Preparaty złożone ezetimibu z simwastatyną w jednej tabletkie (Inegy<sup>®</sup>, Vytorin<sup>®</sup>) nie są dostępne na polskim rynku farmaceutycznym. Dostępne są natomiast preparaty łączące ezetimib z atorwastatyną i rosuwastatyną.

**Fibraty****Mechanizm działania**

Fibraty są agonistami receptorów alfa aktywowanych proliferatorami peroksysomów (receptory PPAR-alfa [peroxisome proliferator activated receptor alpha]). Działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych, regulując różne etapy metabolizmu lipidów

**Tabela 2. Porównanie przybliżonej siły hipolipemizującej statyn dostępnych w Polsce; poszczególnym dawkom statyny przyporządkowano spodziewane, odsetkowe redukcje stężenia cholesterolu frakcji LDL (low-density lipoprotein) po kilkutygodniowym stosowaniu danej dawki**

Redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL	rosuwastatyna	atorwastatyna	simwastatyna	lowastatyna	prawastatyna	fluwastatyna
-27%	–	–	10 mg	20 mg	20 mg	40 mg
-34%	–	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	80 mg
-41%	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	–	80 mg XL
-48%	20 mg	40 mg	80 mg	–	–	–
-55%	40 mg	80 mg	–	–	–	–

Uwaga! Przeliczenie nie jest do końca prawdziwe dla rosuwastatyny — statyny silniejszej, której dawki powinno się przeliczać bardziej jako 3:1 w stosunku do atorwastatyny niż jako 2:1, jak sugeruje to tab.; XL — forma fluwastatyny o przedłużonym uwalnianiu

i lipoprotein. Przez oddziaływanie z PPAR-alfa fibraty rekrutują inne kofaktory i regulują ekspresję genów. Ponadto zwiększają aktywność lipazy lipoproteinowej oraz hamują syntezę apolipoproteiny CIII. W powyższym mechanizmie dochodzi do zmniejszenia syntezy i nasilenia katabolizmu TG. Fibraty cechują się dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG na czczo, a także stężeń poposiłkowych TG i remnantów cząstek lipoprotein bogatych w TG. Działanie fibratów zwiększające stężenie cholesterolu frakcji HDL jest niewielkie, ale bardziej wyrażone niż w przypadku statyn.

### **Dawkowanie**

Dobowo: bezafibrat — dawka początkowa 3 razy 200 mg, podtrzymująca 2 razy 200 mg; ciprofibrat — 100 mg; fenofibrat — początkowo 3 razy 100 mg, dawka podtrzymująca 200 mg; postać zmikronizowana „supra” — 160 lub 215 mg, postać zmikronizowana — początkowo 200 lub 267 mg, dawka podtrzymująca 200 mg; gemfibrozil 450–600 mg 2 razy/dobę lub 900 mg raz/dobę. Z dostępnych danych wynika, że najniższe ryzyko interakcji ze statynami i wywołania rabdomiolizy obserwuje się przy stosowaniu fenofibratu, dlatego jest traktowany jako fibrat z wyboru. Z tego samego powodu unika się przepisywania innych fibratów, w tym zwłaszcza gemfibrozilu (stosowanie ceriwestatyny z gemfibrozilem prowadziło w przeszłości do nieakceptowalnego odsetka powikłań o typie rabdomiolizy). Obecnie fenofibrat jest dostępny również w postaci zmodyfikowanej, opartej na nanotechnologii (fenofibrat 145 mg).

### **Kwas nikotynowy**

#### **Mechanizm działania**

Zmniejsza napływ kwasów tłuszczowych do wątroby (poprzez hamowanie aktywności lipazy adypocytowej hamuje lipolizę TG, ograniczając w ten sposób uwalnianie do krążenia kwasów tłuszczowych). W wątrobie hamuje acylotransferazę 2 diacylglicerolu, co powoduje zmniejszenie wydzielania cząstek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*), czego odzwierciedleniem jest zmniejszenie stężenia LDL. Kwas nikotynowy zwiększa stężenia cholesterolu frakcji HDL i apolipoproteiny A1 (ApoA1), przede wszystkim dzięki stymulacji produkcji ApoA1 w wątrobie. W dawce dobowej 2 g podwyższa stężenie cholesterolu frakcji HDL o około 25% w stopniu zależnym od dawki oraz

obniża stężenia cholesterolu frakcji LDL o 15–18% i TG o 20–40%.

### **Dawkowanie**

Dostępne są postaci o przedłużonym działaniu oraz krystaliczna 1–2 g/dobę.

**Uwaga!** Nie wykazano żadnych korzyści z dołączenia tego leku, zarówno w formie o przedłużonym uwalnianiu (badanie AIM-HIGH), jak i nowoczesnego preparatu kwasu nikotynowego połączonego z laropiprantem (badanie HPS2), do terapii statyną w zakresie prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Na początku 2013 roku producent preparatu Tredaptive® (kwas nikotynowy z laropiprantem) podjął decyzję o wycofaniu go z wszystkich krajów, w których był zarejestrowany.

### **Kwasy tłuszczowe omega-3 (najczęściej):**

#### **kwas eikozapentaenowy [EPA]**

#### **i kwas dokozaheksaenowy [DHA])**

#### **Mechanizm działania**

Słabo poznany; może się wiązać ze zdolnością do oddziaływania na receptory jądrowe i zmniejszania wydzielania ApoB. W niektórych badaniach klinicznych kwasy omega-3 wywierały korzystne efekty kliniczne przeciw arytmii (ryzyko nagłego zgonu sercowego, zmniejszenie częstości arytmii nadkomorowych). Udowodniono również ich potencjalne słabe działanie przeciwplatekcyjne (zmniejszają zjawisko „klopidogrelooporności”). Kwasy tłuszczowe omega-3 w dobowych dawkach farmakologicznych (> 2g) wpływają na lipidy i lipoproteiny surowicy, zwłaszcza na stężenie VLDL. Olej rybny zmniejsza stężenie TG o około 30%.

### **Dawkowanie**

Zaleca się dawki 2–4 g/dobę.

**Uwaga!** Spośród licznych preparatów kwasów omega-3 jedynie dwa leki są zarejestrowane jako produkty recepturowe. Są to preparaty Omacor® oraz — obecna od niedawna na amerykańskim rynku — Vascepa® (zawiera wyłącznie EPA).

Dobór leków hipolipemizujących w monoterapii i leczeniu skojarzonym przedstawiono w tabeli 3.

### **Inhibitory konwertazy proproteinowej subtilizyny/ /kexiny 9 (inhibitory konwertazy PCSK9)**

Fizjologicznie PCSK9 powoduje degradację receptorów dla LDL i wtórnie wzrost stężenia LDL;

**Tabela 3. Dobór leków hipolipemizujących w monoterapii i leczeniu skojarzonym; zmodyfikowano na podstawie obowiązujących wytycznych ESC, jak i nowszych informacji o wycofaniu z rynku preparatów kwasu nikotynowego**

Rodzaj zaburzeń lipidowych	Monoterapia	Leczenie skojarzone
Hipercholesterolemia	statyny żywice jonowymiennie ezetimib	statyna + ezetimib statyna + żywica jonowymienna statyna + żywica jonowymienna + ezetimib
Dyslipidemia aterogenna	statyny fibraty	statyna + fibrat statyna + fibrat + kwasy omega-3
Zespół chylomikronemii	fibraty	fibrat + kwasy omega-3 fibrat + kwasy omega-3 + ezetimib

zahamowanie PCSK9 w hepatocycie przedłuża funkcjonowanie receptora LDL, zwiększa jego ekspresję na powierzchni komórki i działa synergistycznie ze statynami; dwa zarejestrowane na rynku farmaceutycznym leki z tej grupy, ewolokumab (Repatha<sup>®</sup>) oraz alirokumab (Praluent<sup>®</sup>), podaje się podskórnie (*s.c.*, *subcutaneous*) w odstępach co 2 tygodnie lub co miesiąc. Leki te, według najnowszych wytycznych, stanowią kolejny etap — po statynach i ezetimibie — optymalizacji terapii hipolipemizującej i są obecnie zalecane jako postępowanie z wyboru u chorych z hipercholesterolemią rodzinną. W badaniach klinicznych okazały się niezwykle efektywne w obniżaniu stężenia cholesterolu frakcji LDL, w wywoływaniu regresji miażdżycy, a także w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego i tak zwanych twardych punktów końcowych (zgon, zawał serca, udar mózgu). W badaniu FOURIER z zastosowaniem tych leków najniższe ryzyko sercowo-naczyniowe osiągnęto u osób z wartością cholesterolu frakcji LDL obniżoną do wartości 20 mg/dl.

#### Leki hipolipemizujące w fazie badań klinicznych

Wśród nowych leków hipolipemizujących i innych środków stosowanych w dyslipidemiach już zarejestrowanych lub intensywnie badanych warto wymienić:

- **inhibitory białka transportującego mikrosomalne triglicerydy** (inhibitory MTTP [MTTP inhibitors, *microsomal triglyceride transfer proteins inhibitors*]), opracowane jako bardzo skuteczne leki hipolipemizujące w rodzinnej, homozygotycznej hipercholesterolemii, charakteryzujące się istotnym wpływem na stężenia LDL, VLDL oraz ApoB; od 2012 roku na rynku amerykańskim jest dostępny zarejestrowany pierwszy lek tej grupy — **lomitapid** (Juxtapid<sup>®</sup>), stosowany w 5-, 10- lub 20-miligramowych tabletkach; co interesujące,

inny lek z grupy inhibitorów MTTP — mitratapid (Yarvitan<sup>®</sup>) — zarejestrowano jako lek obniżający stężenie lipidów w weterynarii w leczeniu pomocniczym nadwagi i otyłości u psów;

- mimetyki hormonów tarczycy charakteryzujące się selektywnością wątrobową — **eprotirom** i **sobetirom**;
- antysensowne oligonukleotydy, takie jak **mipomersen**, który jest inhibitorem ApoB-100; lek jest testowany w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, podaje się go *s.c.* raz na tydzień;
- leki zwiększające stężenie cholesterolu frakcji HDL: inhibitory białka transportującego estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transport protein*) mogą wywoływać wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL nawet ponad 100% wartości wyjściowej; w grupie tej badano lub bada się 4 leki:
  - torcetrapib — lek zwiększający stężenia cholesterolu frakcji HDL o ponad 100% (inhibitor CEPT); badania nad tym lekiem wstrzymano, gdy okazało się, że zwiększa ryzyko zgonów po dodaniu do atrowastatyny *versus* atorwastatyna z placebo (badanie ILLUMINATE); przyczyną upatruje się w dodatkowym działaniu torcetrapibu — aktywacji układu renina-angiotensyna,
  - dalcetrapib — lek zwiększający stężenie cholesterolu frakcji HDL o około 30% (modulator CEPT); badania nad tym lekiem wstrzymano, gdy okazało się, że w randomizowanym badaniu klinicznym dal-OUTCOMES dodanie go do statyny nie przynosiło istotnych korzyści sercowo-naczyniowych, mimo wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL,
  - **anacetrapib** — lek zwiększający stężenie cholesterolu frakcji HDL o ponad 100% (inhibitor CEPT) — w wieloletnim, prospektywnym pro-

- gramie klinicznym REVEAL przynosił dodatkowe korzyści sercowo-naczyniowe w przypadku łącznego podawania ze statynami,
- **ewacetrapib** — lek zwiększający stężenie cholesterolu frakcji HDL o 30% lub 100% zależnie od stosowanej dawki (modulator przy małych dawkach, a inhibitor CEPT przy dużych dawkach); badania nad lekiem przerwano ze względu na brak ewidentnych korzyści klinicznych;
  - szczepionkę przeciw CEPT — w badaniach przedklinicznych podawanie takiej szczepionki działa przeciwmiażdżycowo i zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL;
  - leki selektywnie indukujące syntezę ApoA1 po podaniu doustnym (**reswerlogix**, RVX-208), istotnie podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL — lek badany między innymi w próbach klinicznych SUSTAIN, ASSURE;
  - inhibitory fosfolipazy A2 — leki, którym przy wspólnym podawaniu ze statynami przypisuje się jeszcze bardziej wyrażony efekt plejotropowy i stabilizujący blaszkę miażdżycową (**warespladib**, a także **darapladib** badany w programach klinicznych STABILITY oraz SOLID-TIMI 52);
  - peptydy będące mimetykami ApoA1/dożylne analogi ApoA1 — substancje bardzo skuteczne, ale drogie w stosowaniu, wymagające podań dożylnych (CSL-112, ETC-216);
  - produkty naturalne, wspomagające obniżanie stężeń lipidów: stenole roślinne (modyfikowane margaryny), wyciąg z czerwonego drożdżowego ryżu chińskiego (zawiera monakolinę, tj. substancję o wzorze chemicznym odpowiadającym lowastatynie).

#### Sugerowane piśmiennictwo

1. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J. 2011; 32: 1769–1818.
2. Filipiak K.J., Michalak M. Ezetimib — bezpieczeństwo a praktyka stosowania w Polsce. Kardiol. Dypl. 2010; 9: 41–42.
3. Barylski M., Filipiak K.J. Korzyści z zastosowania fenofibratu w redukcji rezydulanego ryzyka sercowo-naczyniowego — implikacje kliniczne w świetle wyników badania ACCORD. Kardioprofil 2010; 8: 100–112.
4. Michalak M., Koltowski Ł., Jaworski R., Filipiak K.J. Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? Wyniki badania oceniającego stan leczenia hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. Pol. Przegl. Kardiol. 2010; 12: 207–211.
5. Filipiak K.J. Sprawozdanie z pobytu na 6. Warsztatach HDL-cholesterolowych Światowego Towarzystwa Miażdżycowego, Whistler, Kanada, 17–20.05.2010. Kardioprofil 2010; 8: 140–143.
6. Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Choroby Serca i Naczyń 2011; 8: 1–4.
7. Filipiak K.J., Opolski G. (red.). Statyny — zarys farmakologii klinicznej. Biblioteka Lekarza Praktyka. Wyd. OIN Polfa, Warszawa 2001.

## KOSZYK I. PYTANIE 94

### Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron — porównanie grup leków i ich wskazań terapeutycznych

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>, lek. Michał Sokólski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

Leki oddziałujące na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) to:

- leki beta-adrenolityczne (działanie pośrednie — hamują uwalnianie reniny) — opisane w oddzielnym rozdziale;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE [*angiotensin-converting enzyme*]) — leki hamujące przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II;
- antagoniści receptora typu AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II (sartany);