

Nowe wskazówki na temat
genetycznego podłoża
hipercholesterolemii rodzinnej

Krótko o historii statyn...

Internet – jakie źródło
polecić pacjentowi

EZENKARDIONNEWS

LISTOPAD-GRUDZIEŃ 2019

Najnowsze wytyczne
Europejskiego
Towarzystwa
Kardiologicznego

a STOSOWANIE EZYTYMIBU

colastrol

medical

NOWE WYTYCZNE ESC/EAS (2019) DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA W DYSLIPIDEMII – CO W NICH WAŻNEGO Z PERSPEKTYWY LEKARZA PRAKTYKA?

dr n. med. Marcin Barylski, FESC

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

Podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), który odbył się na początku września 2019 roku w Paryżu, zostały ogłoszone nowe wytyczne dotyczące postępowania w dyslipidemii. Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia i zmiany.

Nowe kryteria oceny ryzyka sercowo-naczyniowego

Wytyczne ESC/EAS 2019 utrzymały podział na cztery kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego: niskie, umiarkowane, wysokie i bardzo wysokie. W tabeli 1 przedstawiono nowe przyporządkowanie stanów klinicznych do poszczególnych kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela 1. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESC/EAS 2019

Ryzyko	
Niskie	SCORE <1%
Umiarkowane	- Cukrzyca u osób młodych (typu 1 <35 r.ż., typu 2 <50 r.ż.), trwająca <10 lat, bez innych czynników ryzyka - SCORE ≥1% i <5%
Wysokie	- Znaczne nasilenie pojedynczego czynnika ryzyka, a w szczególności: - stężenie cholesterolu całkowitego >310 mg/dl (8 mmol/l) - stężenie cholesterolu LDL >190 mg/dl (4,9 mmol/l) - ciśnienie tętnicze ≥180/110 mmHg - Hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka - Cukrzyca trwająca ≥10 lat, bez powikłań narządowych, ale z dodatkowym czynnikiem ryzyka - Umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) - SCORE ≥5% i <10%
Bardzo wysokie	- Udokumentowana klinicznie lub za pomocą badań obrazowych choroba sercowo-naczyniowa - Cukrzyca z co najmniej trzema dodatkowymi czynnikami ryzyka - Długo trwająca cukrzyca typu 1 (wczesny początek, czas trwania >20 lat) - Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) - Hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub dodatkowym czynnikiem ryzyka - SCORE ≥10%

Wyższa rekomendacja dla analizy stężenia apolipoproteiny B

Aktualne wytyczne podkreślają, że w lipidogramie nadal obowiązkowo powinny znaleźć się wartości: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów oraz wyliczonego cholesterolu frakcji nie-HDL. Jednak po raz pierwszy taką samą klasę zaleceń (I C) uzyskało oznaczenie ApoB, które powinno być wykorzystywane do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie u osób z wysokim stężeniem triglicerydów, cukrzycą, otyłością, zespołem metabolicznym lub bardzo niskim stężeniem cholesterolu LDL. Normy dla ApoB przedstawiono w tabeli 2.

Zwiększone znaczenie nieinwazyjnych technik obrazowych

Po raz pierwszy podkreślono istotne znaczenie nieinwazyjnych technik obrazowych, takich jak tomografia komputerowa bez kontrastu oraz badanie ultrasonograficzne, w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Nasilone zwapnienie w tętnicach wieńcowych czy też obecność blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych i/lub udowych są ściśle związane z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wytyczne zalecają rozważenie zastosowania wyżej wymienionych metod u chorych bezobjawowych z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym w celu pełniejszej jego oceny. Stwierdzenie bowiem zmian miażdżycowych w tętnicach reklasyfikuje chorego do grupy wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego. Metody te mogą być ponadto przydatne w podejmowaniu decyzji klinicznej o wyłączeniu lub odroczeniu leczenia hipolipemizującego, szczególnie u młodszych i bezobjawowych chorych.

Zmiana docelowych wartości cholesterolu LDL

Jedną z głównych zmian w wytycznych ESC/EAS 2019 w porównaniu z dokumentem z 2016 roku jest obniżenie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (pierwszorzędowy cel terapii) w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego, bowiem zgodnie z zasadą „im niżej, tym lepiej” lepszym rokowaniem odznaczają się pacjenci z osiągniętym niższym stężeniem cholesterolu LDL. W chwili obecnej u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy spełnić de facto dwa kryteria: obniżyć stężenie cholesterolu LDL o co najmniej 50% wartości wyjściowej i jednocześnie osiągnąć stężenie cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l). W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy również obniżyć stężenie cholesterolu LDL o co najmniej 50% wartości wyjściowej oraz osiągnąć docelowy cholesterol LDL <70 mg/dl (<1,8 mmol/l). U pacjentów z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe stężenie cholesterolu LDL wynosi <100 mg/dl (<2,6 mmol/l), a z niskim ryzykiem – <115 mg/dl (<3,0 mmol/l). W dokumencie wyodrębniono również grupę pacjentów, u których można rozważyć obniżenie stężenia cholesterolu LDL <40 mg/dl (<1,0 mmol/l). Zaliczono do niej chorych, u których wystąpił drugi incydent sercowo-naczyniowy w przebiegu miażdżycy (niekoniecznie tego sa-

me go typu) w ciągu 2 lat od pierwszego. Zalecane wartości docelowe stężenia cholesterolu LDL w poszczególnych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 2.

Zmiana docelowych wartości cholesterolu nie-HDL

Ponieważ zmianie uległy docelowe wartości cholesterolu LDL, zmodyfikowano również docelowe stężenia cholesterolu nie-HDL (matematyczny wynik odejmowania stężenia cholesterolu frakcji HDL od stężenia cholesterolu całkowitego), który jednocześnie nadal pozostał drugorzędowym celem terapii. Zalecane wartości docelowe stężenia cholesterolu nie-HDL w poszczególnych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli 2.

Nowy algorytm postępowania farmakologicznego

Podstawę leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej stanowią statyny. Stosowanie statyn o umiarkowanej sile działania umożliwia obniżenie stężenia cholesterolu jedynie średnio o ok. 30%. Natomiast wykorzystanie silnie działających statyn (atorwastatyna, rosuvastatyna) w wysokich dawkach prowadzi do obniżenia stężenia cholesterolu LDL o ok.

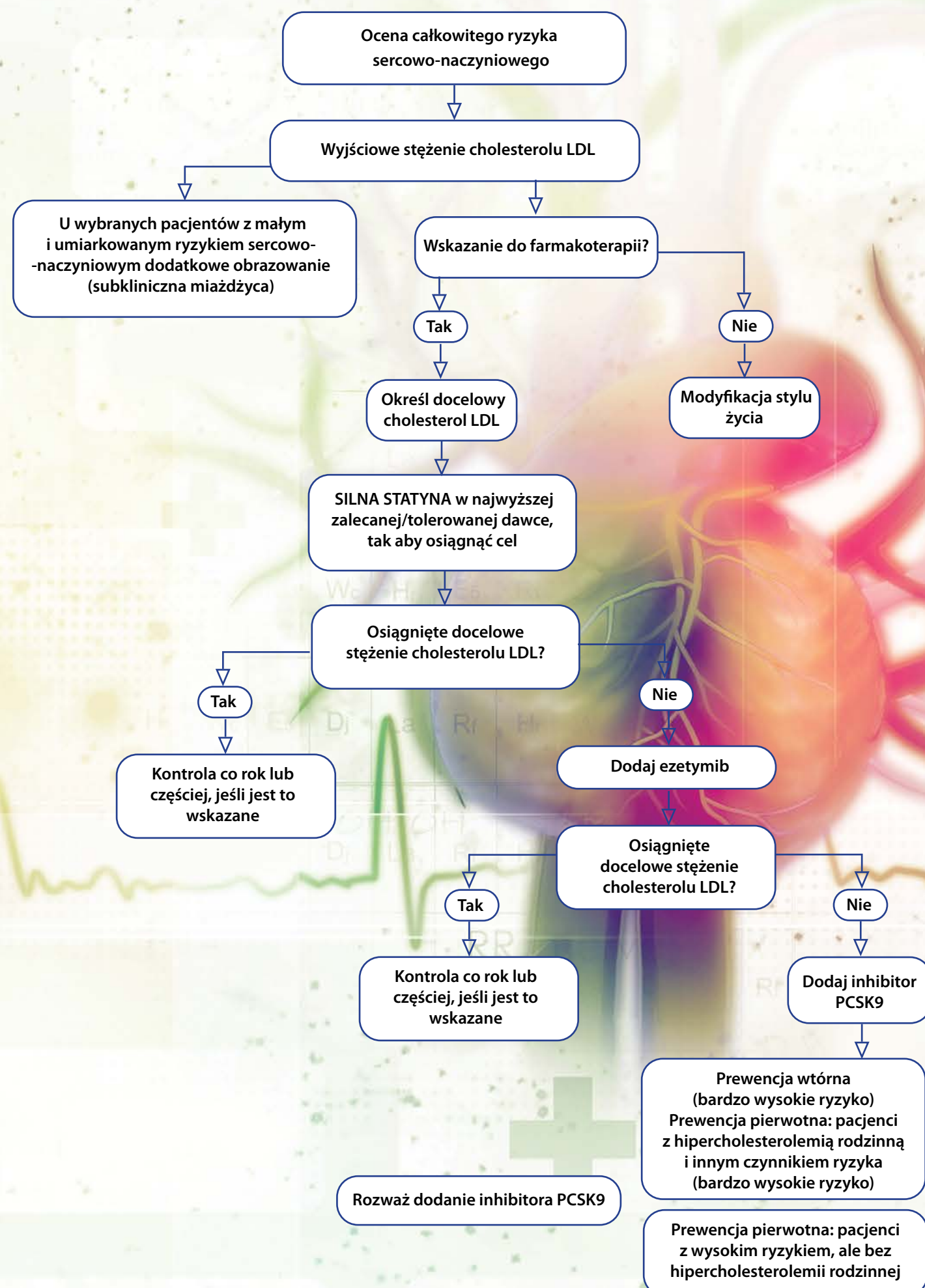
50% i osiągnięcia jego docelowych wartości w poszczególnych grupach ryzyka sercowo-naczyniowego. Osiągnięcie zalecanych przez wytyczne docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL zależy od jego stężenia wyjściowego. Im jest ono wyższe, tym leczenie powinno być bardziej intensywne. Dlatego też wielu pacjentów, szczególnie z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, wymaga dodatkowego leczenia w celu osiągnięcia docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL. Wytyczne ESC/EAS zalecają w takim przypadku dołączenie do statyny ezetymibu. Połączenie silnie działającej statyny z ezetymibem umożliwia obniżenie stężenia cholesterolu LDL o ok. 65%. Tego rodzaju terapia pozwala na osiągnięcie docelowych wartości cholesterolu LDL u większości pacjentów. W przypadku osób nietolerujących statyn (pomimo próby zamiany na inny preparat) należy rozważyć zastąpienie statyny ezetymibem. W nowych wytycz-

nych podkreśla się również rolę nowych leków obniżających stężenie cholesterolu – inhibitorów PCSK9. Autorzy dokumentu zalecają dołączenie ich do terapii u chorych, którzy nie osiągnęli docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL, pomimo stosowania statyny w maksymalnie tolerowanej dawce w połączeniu z ezetymibem. Chodzi o prewencję wtórną u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz o pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (z chorobą niedokrwienną serca na podłożu miażdżycy lub innym istotnym czynnikiem ryzyka). Połączenie silnie działającej statyny z inhibitorem PCSK9 pozwala na obniżenie stężenia cholesterolu LDL o ok. 75%, natomiast terapia trójlekowa – silna statyna + ezetymib + inhibitor PCSK9 – o ok. 85%. Aktualny algorytm leczenia farmakologicznego przedstawiono na rycinie.

Tabela 2. Docelowe stężenia cholesterolu LDL, nie-HDL oraz apolipoproteiny B w poszczególnych grupach ryzyka sercowo-naczyniowego wg ESC/EAS 2019

Ryzyko	Docelowe stężenie cholesterolu LDL	Docelowe stężenie cholesterolu nie-HDL	Docelowe stężenie apolipoproteiny B
Niskie	<115 mg/dl		
Umiarkowane	<100 mg/dl	<130 mg/dl	<100 mg/dl
Wysokie	<70 mg/dl oraz ≥50% redukcja	<100 mg/dl	<80 mg/dl
Bardzo wysokie	<55 mg/dl oraz ≥50% redukcja	<85 mg/dl	<65 mg/dl

Algorytm leczenia farmakologicznego wg ESC/EAS 2019



Nowy schemat postępowania w hipertriglicydemii

U chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i stężeniem triglicerydów >200 mg/dl (2,3 mmol/l) zaleca się rozpoczęcie leczenia statyną. U osób, u których stężenie triglicerydów wynosi 135–499 mg/dl (1,5–5,6 mmol/l) – pomimo leczenia statyną – należy rozważyć zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (EPA – kwas eikozapentaenowy) 2×2 g/dobę. Podkreślono również miejsce fibratów. U chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z osiągniętym docelowym stężeniem cholesterolu LDL, ale ze stężeniem triglicerydów >200 mg/dl (2,3 mmol/l), można rozważyć zastosowanie fenofibratu lub bezafibratu w skojarzeniu ze statyną.

Na podstawie: Mach F, Baigent C, Catapano AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019 (Epub ahead of print)

NOWE WSKAZÓWKI NA TEMAT GENETYCZNEGO PODŁOŻA HIPERCHOLESTEROLEMII RODZINNEJ

Wysoki poziom cholesterolu jest czynnikiem ryzyka chorób serca, ale nie wszystkie jego formy są takie same.

Niewłaściwie zdiagnozowana choroba genetyczna zwana hipercholesterolemią rodzinną (*familial hypercholesterolemia*, FH) może powodować niebezpiecznie wysoki poziom cholesterolu we wczesnym wieku. Osoby z FH są narażone na chronicznie wysoki poziom LDL od najmłodszych lat, a ryzyko przedwczesnej choroby serca jest u nich 20 razy większe niż w populacji ogólnej, według amerykańskiej organizacji FH Foundation. Z czasem stan ten może prowadzić do gromadzenia się blaszki miażdżycowej i zwężenia ścian tętnic. W rezultacie u osób z FH objawy chorób serca mogą pojawiać się kilkadziesiąt lat wcześniej w porównaniu z populacją ogólną.

Chociaż naukowcy ustalili, że FH jest spowodowana mutacjami genetycznymi, które wpływają na zdolność organizmu do usuwania LDL, nie ustalili jednak wszystkich zaangażowanych genów u pra-

wie 1/3 pacjentów z tą chorobą. Ale to może się zmienić... Naukowcy z National Heart, Lung i Blood Institute na konferencji American Heart Association's Vascular Discovery w Bostonie zaprezentowali wstępne badania dające więcej wskazówek na temat genetycznych korzeni FH. Naukowcy zbadali 19 114 genów i zidentyfikowali transgelinę (TAGLN) jako jeden z interesujących ich. Poprzednie badania wykazały, że gen ten może być związany z metabolizmem LDL.

Naukowcy zaobserwowali, że gdy TAGLN został wyłączony w komórkach, internalizacja LDL uległa zmniejszeniu o 27%. Naukowcy zauważyli również, że gdy gen nie działał, komórka włączała mechanizm kompensacyjny. Jak tłumaczy Diego Lucero, główny autor badania: *Komórka próbuje wytwarzać więcej cholesterolu, ponieważ jest on niezbędny do jej przeżycia*. Ponadto inne komórki zwiększyły ekspresję innych genów, które przywróciły internalizację LDL. – *Zrozumienie tego jest ważne, ponieważ*

może mieć wpływ na nasilenie klinicznych objawów prezentacji choroby – wyjaśnia Diego Lucero.

Diagnozowanie FH dalej pozostaje wyzwaniem. Pracownicy służby zdrowia mogą nie rozumieć różnicy między ogólnym wysokim poziomem cholesterolu a FH i mogą nie badać osób będących w grupie wysokiego ryzyka.

Hipercholesterolemię rodzinną można zdiagnozować za pomocą prostego badania krwi i zgłoszonej historii choroby sercowo-naczyniowej w rodzinie. Testy genetyczne mogą potwierdzić diagnozę. Istnieją skuteczne sposoby leczenia tego schorzenia. Wczesne leczenie farmakologiczne, a także utrzymanie zdrowego stylu życia, może zmniejszyć ryzyko przedwczesnego zawału serca i udaru mózgu.

Kolejne badania i dalsze prace nad identyfikacją nowych genów zaangażowanych w rozwój FH mogą prowadzić do poprawy diagnostyki i leczenia.

Źródła:

<https://www.heart.org/en/news/2019/05/15/more-clues-to-the-genetics-behind-an-inherited-cholesterol-disorder>

INTERNET – JAKIE ŹRÓDŁO POLECIĆ PACJENTOWI

W ostatnich latach nastąpił ogromny rozwój Internetu, którego znaczenie w dzisiejszym świecie wciąż rośnie. Internet łączy ludzi z całego świata, dając im między innymi możliwość uzewnętrzniania się, wymiany informacji oraz konsumpcji rozmaitych treści. Użytkownik może już nie tylko odgrywać rolę biernego odbiorcy, ale też aktywnego twórcy zasobów w sieci. Skutkiem takiego postępu w technologii jest wzrastająca ilość i złożoność informacji publikowanych w Internecie.

Zdrowie stanowi dla człowieka główne źródło zainteresowań, szczególnie w obliczu zetknięcia się z chorobą. W dzisiejszych czasach to właśnie Internet stał się najłatwiej i najszybciej dostępnym źródłem informacji na temat danego schorzenia. Z ankiety przeprowadzonej w 2011 r. przez Polskie Badania Internetu wynikało, że strony WWW są miejscem, w którym aż 88% użytkowników poszukuje informacji na temat chorób oraz ich leczenia. Statystyka ta pokazuje, iż należy zwrócić szczególną uwagę na jakość zawartości serwisów internetowych, bowiem wśród licznie publikowanych treści pojawiają się również informacje nierzetelne, pisane przez osoby niewykwalifikowane w danej dziedzinie, które nie posiadają właściwej wiedzy, a jedynie chcą przekazać własne doświadczenia medyczne. Równie popularne stało się udzielanie porad medycznych przez Internet bez jakiegokolwiek badania podmiotowego. Nadprodukcja informacji medycznych oraz ułatwione jej rozpowszechnianie mogą prowadzić do pogorszenia relacji pomiędzy personelem medycznym a pacjentem i w efekcie spowodować odmowę współpracy ze strony chorego. Co gorsza, dawanie porad przez Internet może przyczynić się do pogorszenia czyjegoś zdrowia.

Gdzie w takim razie szukać wiarygodnego źródła informacji medycznych w Internecie? Przede wszystkim źródłem rzetelnych informacji medycznych są portale tworzone przez instytucje i organizacje zdrowia, np. Ministerstwo Zdrowia (MZ). Strona WWW

MZ dostarcza aktualnych informacji skierowanych do pacjentów, ale również do pracowników ochrony zdrowia. W serwisie można również znaleźć bazę polskich szpitali oraz przychodni, a także ocenę ich jakości. Witryna podaje także aktualne informacje dotyczące leków oraz działalności naukowej. Kolejnymi ogólnodostępnymi i rzetelnymi źródłami informacji medycznej są serwisy informacyjne towarzystw medycznych, np. Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK). Serwis PTK oferuje wiarygodne informacje zarówno dla lekarzy, jak i pacjentów, dotyczące profilaktyki oraz zwalczania chorób serca i naczyń.

Warto również wspomnieć o Portalu Farmaceutyczno-Medycznym jako źródle wiedzy dla personelu medycznego oraz pacjentów. Witryna stanowi zbiór informacji dotyczących farmacji i medycyny. Można w niej znaleźć artykuły naukowe, porady medyczne, bazę chorób z ich opisami i sposobami leczenia, a także rejestr informacji o lekach, również tych refundowanych.

Bardzo ciekawym portalem jest strona TacyJakJa.pl, która została stworzona we współpracy z konsultantami medycznymi. Zawiera ona elektroniczne dzienniczki objawów chorobowych i ich leczenia, które pacjenci mogą prowadzić online. Informacje medyczne na tym portalu obejmują głównie takie schorzenia, jak depresja, padaczka, astma, kryzys psychiczny, niedobór wzrostu, stwardnienie rozsiane oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Niezwykle cennym

źródłem wiedzy medycznej jest również strona Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO). Znajdziemy na niej informacje na temat współpracy między państwami w dziedzinie ochrony zdrowia oraz przeciwdziałania epidemiom chorób zakaźnych. Portal WHO stanowi główne źródło norm dotyczących składu leków i jakości żywności. Na stronie dostępne są raporty, artykuły oraz informacje o konkretnych jednostkach chorobowych. Kolejnym źródłem informacji medycznej jest witryna internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia Wielkiej Brytanii (National Health Service, NHS). Za pośrednictwem tej strony pacjent może na podstawie objawów zdiagnozować swoją chorobę przy pomocy aplikacji NHS Health and Symptom Checkers. Głównym celem tej witryny jest zapewnienie pacjentom odpowiedniej kontroli stanu zdrowia oraz pomoc w wyborze odpowiedniego stylu życia. Kolejnym globalnym źródłem informacji medycznej jest strona WWW Fundacji Zdrowie w Internecie (Health On the Net Foundation, HON). Na stronie są promowane i udostępniane wiarygodne informacje medyczne zamieszczone w Internecie oraz określone są reguły ich wykorzystywania.

Ostatnim serwisem, o którym warto wspomnieć, jest SLACK Incorporated, który jest dostawcą informacji o zdrowiu, programach edukacyjnych, spotkaniach i konferencjach w skali globalnej.

Źródła:

Trojanowska A., Informacja Medyczna w Internecie, Forum Bibl. Med. 2013 R. 6 nr 1 (11)

RAZEM, CZYLI OSOBNO. KIEDY WARTO ZASTOSOWAĆ EZETYMIB ZE STATYNĄ W DWÓCH PREPARATACH?

dr n. med. Daniel Śliż

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W dobie łączenia różnych cząsteczek w jedną tabletkę (*single pill combination, SPC*) wydawałoby się, że nie ma już miejsca na leki jednoskładnikowe. Znając jednak realia pracy klinicznej, z którą na co dzień przychodzi nam się mierzyć, trudno bezkrytycznie zgodzić się z takim stanowiskiem.

Zatem kiedy można zastosować połączenie ezetymibu i statyny w dwóch osobnych tabletkach?

Doskonałym przykładem korzyści płynących z zastosowania dwóch preparatów osobno jest moment miareczkowania dawki statyny u chorego. Pierwsze włączenie leku hipolipemizującego zwykle obarczone jest niepewnością co do skuteczności dawki. W wielu przypadkach może się okazać, iż zastosowana dawka leku niewystarczająco skutecznie przybliży pacjenta do zalecanych celów terapeutycznych. W takim przypadku w łatwy oraz tani sposób możemy dokonać zmiany dawki stosowanej statyny. Jednym z oszczędniejszych z perspektywy budżetu pacjenta rozwiązań jest przyjmowanie statyny w zdwojonej dawce, czyli przyjmowania dwóch tabletek leku jednorazowo, aż do momentu wyczerpania dotychczasowych zapasów leku. Jest to możliwe tylko w przypadku zastosowania odrębnie ezetymibu i statyny.

Zaleta stosowania osobno statyny oraz ezetymibu jest również zauważalna u chorych, u których istnieje konieczność zmiany danej statyny na inną. Taka sytuacja może mieć miejsce np. u chorych z granicznymi wartościami GFR przyjmującymi rosuwastatynę, kiedy to istnieje konieczność zastosowania atorwastatyny lub też zmiany w drugą stronę w przypadku nieosiągnięcia celów terapeutycznych u chorych leczonych atorwastatyną.

Omawiane rozwiązanie również może okazać się niezwykle wygodne i bezpieczne u chorych,

u których istnieje ryzyko konieczności zamiany statyny lub czasowego jej wyłączenia. W przypadkach stosowania antybiotykoterapii, leczenia przeciwgrzybiczego lub innych preparatów metabolizowanych przez cytochrom P450 podjednostkę 3A4, przez którą to metabolizowana jest również atorwastatyna, może dojść do kumulacji leku oraz przejściowej transaminazemii. Podobnie niepokojące przejściowe wzrosty kinazy kreatyninowej można zaobserwować w okresach okołoperacyjnych lub też po obciążającym wysiłku fizycznym. W tych sytuacjach bezpiecznie jest oprzeć swoje postępowanie hipolipemizujące na działaniu ezetymibu, zapewnianym przez selektywną inhibicję wchłaniania cholesterolu w jelicie, przy jednoczesnym czasowym wyłączeniu z leczenia statyny. Zapewni to minimalizację ryzyka związanego z leczeniem statynami przy utrzymaniu przynajmniej częściowo efektu hipolipemizującego u chorego. Podsumowując, w codziennej praktyce można spotkać się z licznymi przypadkami, w których zastosowanie ezetymibu oraz statyny w odrębnych preparatach znajduje uzasadnienie. Należy o tym pamiętać, mając do czynienia z chorymi, u których włączamy leczenie statyną, oraz w sytuacjach szczególnych, np. u chorych z niewydolnością nerek, pacjentów przed operacją, czy osób uprawiających forsowną aktywność fizyczną.

KRÓTKO O HISTORII STATYN...

Statyny są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w terapii zaburzeń lipidowych, szczególnie podwyższonego stężenia cholesterolu LDL. Jak doszło do wynalezienia tak ważnego dla nas leku?

W latach 50. i 60. XX w., kiedy pojawiało się coraz więcej dowodów na to, że wysoki poziom cholesterolu we krwi jest związany z chorobami serca, naukowcy, zarówno ze środowisk akademickich, jak i związanych z przemysłem farmaceutycznym, zaczęli szukać leków obniżających poziom cholesterolu we krwi. W owych czasach wiele firm poszukiwało cząsteczek, które blokowałyby jeden z 30 etapów syntezy cholesterolu z acetylokoenzymu A (CoA). Zsyntetyzowano wiele cząsteczek homologicznych do związków pośrednich na szlaku. Niektóre były skuteczne u zwierząt, ale żadna z nich nie była skuteczna na poziomie klinicznym.

Triparanol, który został wprowadzony do użytku klinicznego w USA w 1959 roku, był pierwszym lekiem obniżającym poziom cholesterolu, który hamował jego syntezę. Został on jednak wycofany z rynku na początku lat 60. XX wieku z powodu poważnych skutków ubocznych, w tym zaćmy. Triparanol hamował ostatni etap szlaku syntezy cholesterolu, powodując kumulację innych steroli.

W 1955 roku Rudolf Altschul, kanadyjski patolog, odkrył iż właściwości obniżające poziom cholesterolu ma kwas nikotynowy. W tym czasie był to jedyny lek skuteczny w obniżaniu poziomu cholesterolu i triglicerydów. W 1958 roku firma Imperial Chemical Industries (ICI) z Anglii wprowadziła na rynek klofibrat. W latach 60. XX wieku opracowano wiele pochodnych klofibratu, zwanych fibratami, które były silniejsze i bezpieczniejsze niż klofibrat.

U większości pacjentów działanie fibratów obniżające poziom cholesterolu było oceniane jako minimalne do umiarkowanego. Szczegóły działania tych leków na poziomie biochemicznym nie zostały dobrze poznane.

Innym środkiem w latach 60. była cholestyramina, żywica anionowymienna, która działa poprzez wiązanie kwasów żółciowych w świetle jelita, zakłócając ich wchłanianie zwrotne i zwiększając ich wydalanie z kałem. Cholestyramina jest wysoce skuteczna w leczeniu hipercholesterolemii, ale niestety nie jest tolerowana przez wszystkich pacjentów. Dlatego żadnego z tych środków nie można było uznać za idealny pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa.

W 1976 roku podczas pracy w Sankyo Company, japoński biochemik Akira Endo wyizolował z grzyba *Penicillium citrinum* substancję, którą zidentyfikował jako konkurencyjny inhibitor reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Substancja ta, zwana kompaktyną lub mewastatyną, była pierwszą statyną podawaną ludziom. Wykazano, że kompaktyna obniża poziom cholesterolu w osoczu u psów, królików i małp. Niemniej jednak niektórzy badacze pozostali sceptyczni, ponieważ kompaktyna nie obniżyła poziomu cholesterolu w osoczu u szczura.

Wkrótce potem pojawiły się badania kliniczne kompaktyny w Japonii, a także badania eksperymentalne na całym świecie. W 1978 r. Alfred Al-

Wzrostowa

berts wraz ze swoimi kolegami z Merck Research Laboratories odkrył silny inhibitor reduktazy HMG-CoA w bulionie fermentacyjnym *Aspergillus terreus*, zwany lowastatyną, mewinoliną lub monakoliną K. Z drugiej strony w tym samym roku Akira Endo niezależnie zidentyfikował ten sam związek. Po tym, jak badania bezpieczeństwa na zwierzętach nie wykazały żadnych działań niepożądanych, w kwietniu 1980 roku firma Merck rozpoczęła badania kliniczne lowastatyny. Pomimo obiekującego początku, badania zostały przerwane, ponieważ testy z podobną strukturalnie kompaktną zostały przerwane przez Sankyo Company we wrześniu 1980 roku, prawdopodobnie przez wysoką toksyczność dla zwierząt. Ale ponieważ dodatkowe badania bezpieczeństwa na zwierzętach z lowastatyną nie wykazały żadnych działań toksycznych związanych z kompaktną, w 1983 roku firma Merck postanowiła wznowić program rozwoju klinicznego, początkowo tylko u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zawału mięśnia sercowego. We wrześniu 1987 roku lowastatyna stała się pierwszą statyną zatwierdzoną w USA przez Food and Drug Administration (FDA). Lek ten jest odpowiedzialny za rewolucję w zwalczaniu hipercholesterolemii.

Doświadczenie z lowastatyną zainspirowało ekspertów do prób chemicznej modyfikacji naturalnych statyn w celu uzyskania jeszcze bardziej skutecznych pochodnych. Naukowcy z Merck zsyntetyzowali analog estru łańcucha bocznego z lowastatyny (znanej jako symwastatyna) o 2,5-krotnie silniejszych właściwościach hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA. Symwastatyna została dopuszczona do obrotu w Szwecji w 1988 roku, a następnie rozpowszechniona na całym świecie. Kolejnymi lekami były prawastatyna (rok 1991), fluwastatyna (1994), atorwastatyna (1997), ceriwasatyna (1998) i rosuwastatyna (2003).

Warto podkreślić znaczenie symwastatyny. Chociaż jej głównym działaniem jest obniżanie cholesterolu

- Źródła:**
- Endo A. 2010. A historical perspective on the discovery of statins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 86:484–493. doi:10.2183/1344681.2010.01493.x
 - Kolovou G.D., Vasilidiadis I, Anagnostopoulou K, Cokkinos D.V. Simvastatin: Two Decades in a Circle, Cardiovascular Therapeutics 26 (2008) 166–178
 - Endo A., The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors, Journal of Lipid Research Volume 33, 1992
 - H.E. Bays, M.D. Patel, P. Mavros, D.R. Ramey, J.E. Tomassini, A.M. Terhakovec, C.A. BaxterUsing real-world data to assess changes in low-density lipoprotein cholesterol and predicted cardiovascular risk after ezetimibe discontinuation after the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia enhances Atherosclerosis Regression trial J. Clin. Lipidol., 4 (2017), pp. 929-937
 - https://www.news-medical.net/health/Statin-History.aspx

SIMVACARD 10, SIMVACARD 20, SIMVACARD 40, tabletki powlekane: każda tabletka zawiera odpowiednio 10 mg, 20 mg, 40 mg symwastatyny (Simvastatiny) oraz odpowiednio 74,5 mg, 149 mg, 298 mg laktozy. Wskazania do stosowania: Hipercholesterolemia. Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe lub niedostępne. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyn serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca. Dawkowanie i sposób podawani: Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnej 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, dla których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Hipercholesterolemia. Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Simvacard. Zaczynając początkową dawkę jest 10-20 mg na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, wieczorną. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Simvacard to 40 mg raz na dobę, wieczorem. W tej grupie pacjentów, Simvacard należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe. U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Simvacard, dawka produktu Simvacard nie może przekraczać 40 mg na dobę. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zalecaną dawką produktu leczniczego Simvacard u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemia lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, w pojedynczej dawce wieczorn. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Jednocześnie stosowanie z innymi lekami. Simvacard jest skutecznym w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simvacard fibraty, z wyjątkiem gemfibrozylu lub fenofibratu, nie mogą stosować dobrej dawki produktu leczniczego Simvacard większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Simvacard jednocześnie z amiodonem, amiodypiną, werapamillem, diltazemem lub produktami leczniczymi zawierającymi elbaswir lub grazoprewir mogą stosować dawkę produktu leczniczego Simvacard większą niż 20 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (>30 ml/min), należy rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to konieczne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie. Pacjenci w podeszłym wieku. Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne. Dzieci i młodzież. Zwykle zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tanner'a oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki, w wieku 10–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną. Zalecany zakres dawki wynosi 10-40 mg na dobę; najwyższą zalecaną dawką wynosi 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży. Dawkę na należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych. Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Simvacard u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone. Simvacard jest przeznaczony do stosowania doustnego. Simvacard może być podawany w pojedynczej dawce wieczorem. Przeciwwskazania. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna choroba wątroby lub utrzymująca się, niewyjaśniona zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Cięża i okres karmienia piersią. Jednocześnie podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu o najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. neflawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, bocoprewir, telaprewir i nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat). Jednocześnie podawanie gemfibrozylu, cyklosporynu lub danazol. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Simvacard w dawkach większych niż 40 mg na dobę. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Miopatia/rabdomioliza. Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, kłówsicą lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobulinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i/lub w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 411 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje. W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytym zawałe mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wynosiła około 0,1%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wynosiła w przybliżeniu 0,1%. Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego produkt leczniczy Simvacard w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą niższych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować niższą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi (z wyjątkiem Srodki zaradczą zmniejszającą ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych). W badaniu klinicznym, w którym pacjenci u których wystąpienie choroby sercowo-naczyniowej poddawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodości chłiska (n = 736) oraz pacjentów narodości chłiska (n = 5468) wynosiła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodości chłiskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najniższą konieczną dawkę. Zmniejszona aktywność białek transportowych. Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportujących aniony organiczne (OATP) może wymagać ekspozycji ogólnoustrojowej na kwas symwastatyny i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami genu SLC01B1 „c.521T>C”. U pacjentów posiadających allel („c.521T>C) genu SLC01B1, kodujący białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy, indywidualna lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego, pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie, uzależnienie od alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił składowy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK znacznie przekracza górną granicę wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie i powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną. Podczas leczenia, Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli w jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Wskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania: Symwastatyna (ang. simvastatin) w trakcie leczenia statynami lub w połączeniu z innymi lekami przeciwko chorobom układu krążenia należy stosować ostrożnie. Jeśli pacjent jest nosicielem genu SLC01B1, kodującego białko OATP1B1, mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związane ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i uniknąć przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemeni jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas wyznaczania nie wyklucza wystąpienia miopatii. Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej. Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczeń wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie po 5. a następnie po 7. dniu. Przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub w przypadku zwiększenia dawki symwastatyny, należy poinformować wszystkich pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii i zalecić szybkie zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Ostrzeżenia należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach: podeszły wiek (>65 lat), płeć żeńska, zaburzenia czynności nerek, op



WARTO TRZYMAĆ SIĘ SPRAWDZONEJ TERAPII

- **Sprawdzona terapia** potwierdzona wieloletnim doświadczeniem klinicznym lekarzy **od 14 lat** zalecana pacjentom w Polsce.¹
- Lek refundowany – **odpłatność 30%***



jest półsyntetyczną statyną o 2,5-krotnie silniejszych właściwościach hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA w porównaniu do lovastatyny.²



5105

