

Co lekarz praktyk powinien
wiedzieć o ezetymibie?

CASE STUDY
Piotr Dobrowolski
Aleksander Prejbisz

Iwabradyna
– żyj i bądź aktywny

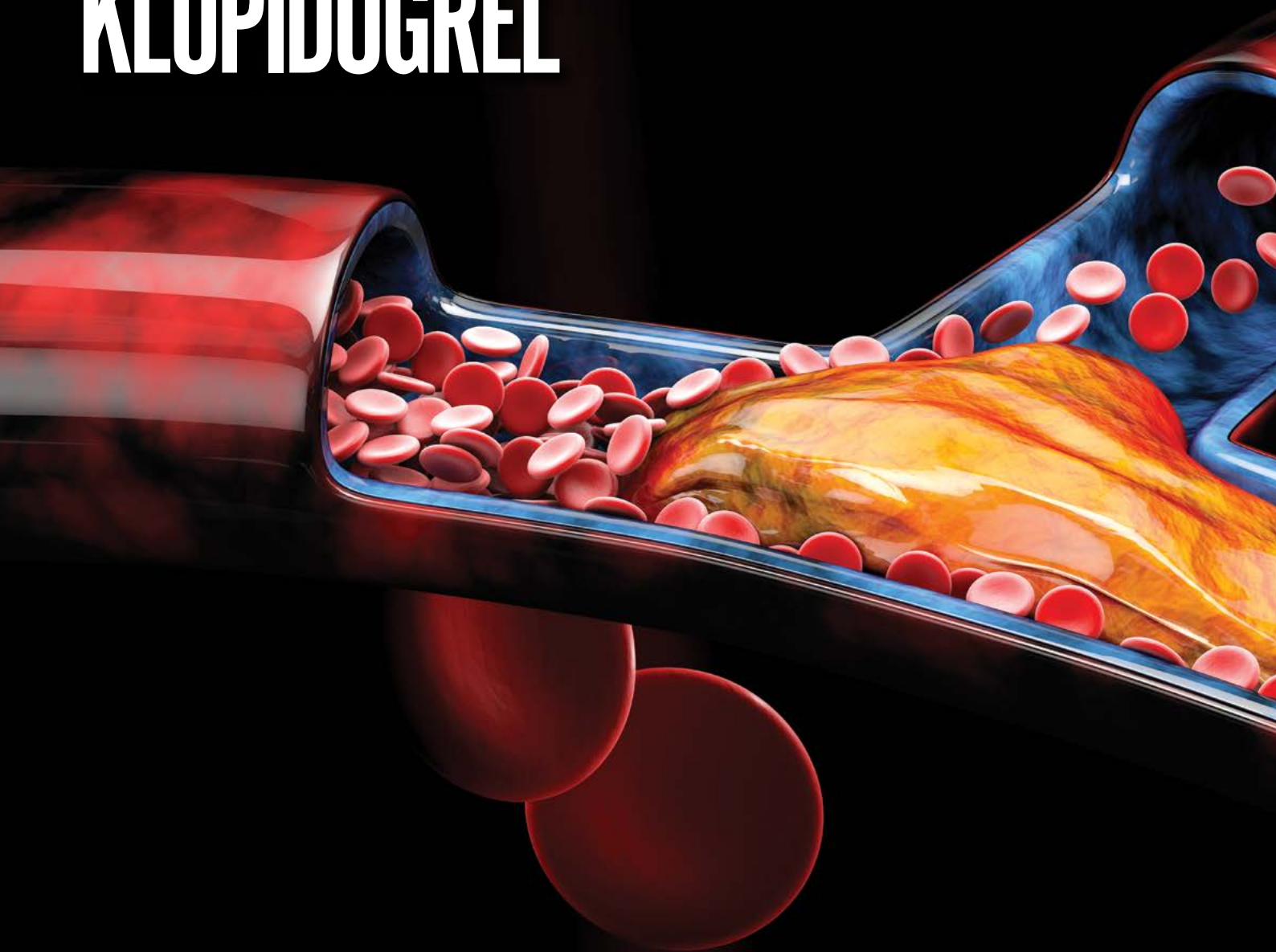
EZIENKARDIONNEWS

LUTY-MARZEC 2020

Marcin Grabowski

Klopidogrel u pacjentów z ostrym zespołem
wieńcowym w starszym wieku
– komentarz do badania POPular AGE

KLOPIDOGREL



KLOPIDOGREL U PACJENTÓW Z OSTRYM ZESPÓŁEM WIEŃCOWYM W STARSZYM WIEKU

– KOMENTARZ DO BADANIA POPULAR AGE

Prof. dr hab. n. med. Marcin Grabowski

Kardiolog, specjalista chorób wewnętrznych, hipertensjolog
I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

W leczeniu ostrych zespołów wieńcowych podwójna terapia przeciwplatekowa (dual antiplatelet therapy, DAPT) w postaci łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego i leku działającego hamująco na receptor P2Y12 ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu efektu inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej oraz w zmniejszaniu ryzyka ponownych powikłań niedokrwiennych. Według aktualnych wytycznych preferowanymi lekami są tikagrelor i prasugrel, ale w przypadku, gdy nie są dostępne, klopidoogrel stanowi standard (klasa I, poziom B).

Istnieją również sytuacje kliniczne, w których klopidoogrel jest nadal preferowanym lub jedynym lekiem do zastosowania w schemacie podwójnego leczenia przeciwplatekowego lub w monoterapii. Jest też jedynym wyborem w przypadku wskazań do przewlekłego zastosowania potrójnego schematu przeciwplatekowo-przeciwkrzepliwego. Wśród sytuacji klinicznych predysponujących do zastosowania klopidoogrelu należy wymienić wszelkie przeciwwskazania do stosowania prasugrelu (np. nadwrażliwość na lek, wywiad w kierunku udaru mózgu lub przemijający napad niedokrwieny) lub tikagreloru (np. nadwrażliwość na lek, krwotok śródczaszkowy w wywiadzie) czy sytuacje zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. W przypadku prasugrelu są to pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, m.in. osoby w wieku ≥ 75 lat, osoby ze skłonnością do krwawień (np. w związku z niedawno przebyłym urazem, zabiegiem chirurgicznym, niedawnym lub nawracającym krwawieniem z przewodu pokarmowego bądź czynną chorobą wrzodową), osoby o masie ciała < 60 kg, osoby przyjmujące jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (np. NLPZ). W przypadku tikagreloru natomiast, ze względu na jego specyficzne, wynikające z budowy chemicznej możliwe działania niepożądane – pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii oraz osoby z astmą i POChP. Klopidoogrel można niekiedy zastoso-

wać w przypadku ciężkiej choroby nerek (stadium 5, $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²), np. w celu zapobiegania zakrzepicy w stencie. Natomiast tikagrelor i prasugrel nie są wówczas zalecane.

Prasugrelu i tikagreloru nie stosujemy też przy równoczesnym przyjmowaniu doustnych antykoagulantów, zarówno nowych, jak i starych – antagonistów witaminy K. Klopidoogrel jest wtedy inhibitorem receptora P2Y12 z wyboru. Podobnie w przypadku percutaneous coronary interventions, PCI w przewlekłych zespołach wieńcowych (dawniej: stabilnej chorobie wieńcowej), u pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi nietolerujących kwasu acetylosalicylowego, u pacjentów po stentowaniu tętnic szyjnych oraz w przypadku leczenia fibrynolitycznego ostrego zespołu wieńcowego. W tych sytuacjach klopidoogrel może być zastosowany jako jedyny spośród dostępnych inhibitorów receptora P2Y12.

Szczególne znaczenie przy wyborze leku przeciwplatekowego do schematu DAPT może mieć ocena ryzyka powikłań krwotocznych. Ma to kluczowe znaczenie z perspektywy odległego rokowania po ostrym zespole wieńcowym. Wystąpienie istotnego krwawienia może zwiększać nawet pięciokrotnie ryzyko zgonu. Może to wiązać się z jednej strony z koniecznością zaprzestania terapii przeciwplatekowej, co skutkowałoby zwiększeniem ryzyka powikłań za-

krzepowych, z drugiej zaś wynikać z ryzyka związanego z koniecznością przeprowadzenia przetoczeń krwi. Dlatego obok dostępnego *evidence based medicine* dla podwójnego leczenia przeciwplatekowego w ostrych zespołach wieńcowych (TRITON TIMI 38 i PLATO) pojawiają się nowe analizy, skupiające się na szczególnych sytuacjach klinicznych i wybranych grupach pacjentów. Przykładem może być badanie POPular AGE, którego wyniki zaprezentowano w 2019 roku na kongresie Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Paryżu.

Badanie to dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania klopidoogrelu w porównaniu ze stosowaniem tikagreloru lub prasugrelu przez 12 miesięcy w grupie pacjentów w wieku > 70 lat z objawami ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST. Badanie było randomizowane i ostatecznie włączono do niego 1003 pacjentów. Średni wiek uczestników wyniósł 77 lat. Dziewięćdziesiąt procent pacjentów zostało poddanych angiografii wieńcowej, zwykle przeprowadzonej z dostępu promieniowego. Spośród nich u około 50% wykonano angioplastykę wieńcową, a u 16% pomostowanie aortalno-wieńcowe. W ramieniu alternatywnym dla klopidoogrelu wyboru między tikagrelorem lub prasugrelem dokonano zgodnie z lokalnym protokołem. Tikagrelor był lekiem z wyboru u 93,8% osób z grupy tikagrelor/prasugrel. Większość pacjentów dodatkowo przyjmowała inhibitor pompy protonowej.

Analiza ryzyka krwawień po ponad roku (400 dni) obserwacji wykazała istotną różnicę na korzyść klopidoogrelu – powodował on mniejsze ryzyko wystąpienia łącznie dużych i małych krwawień. Autorzy zaobserwowali korzyści ze stosowania klopidoogrelu w wynikach bezpieczeństwa. Wszystkie poważne krwawienia według definicji z badania PLATO (8% vs 4,4%; $p = 0,02$) oraz te zakończone zgonem (1% vs 0%; $p = 0,03$) były częstsze w grupie leczonej tikagrelorem/prasugrelem, w porównaniu z klopidoogrelem. Częstość incydentów zakrzepowych (zgon, zawał,

udar) była podobna w grupach tikagreloru/prasugrelu i klopidoogrelu (klopidoogrel 12,8%; tikagrelor/prasugrel 12,5%; HR = 1,02; 95% CI, 0,72–1,45). Analiza różnych populacji biorących udział w badaniu wykazała, że wyniki były spójne dla wszystkich podgrup. Ogółem przestrzeganie zaleceń wyniosło 76% w grupie klopidoogrelu i 51% w grupie tikagreloru/prasugrelu. Głównymi przyczynami zmiany lub przerwania leczenia w grupie otrzymującej tikagrelor/prasugrel były: krwawienie, zastosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych i duszność. Autorzy podsumowują, że na podstawie zaprezentowanych wyników klopidoogrel powinien być preferowanym lekiem u pacjentów z ostrym zespolem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST w wieku > 70 lat.

Podsumowując, według aktualnych wytycznych w leczeniu inwazyjnym ostrych zespołów wieńcowych rekomendowany jest prasugrel i tikagrelor. Nadal jednak mamy sytuacje kliniczne, w których klopidoogrel pozostaje preferowaną lub nawet jedyną opcją terapeutyczną (niedostępność lub przeciwwskazania do zastosowania nowych preparatów, wysokie ryzyko krwawień, zaawansowany wiek, przeciwwskazania do stosowania nowych leków, stabilna choroba wieńcowa, współistniejące wskazania do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego).

Warto zwrócić uwagę, że omówione badanie POPular AGE wypełnia pewną lukę w dostępnej wiedzy na temat optymalnego wyboru leku przeciwplatekowego u osób starszych, którzy byli niedostatecznie reprezentowani w randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu TRITON-TIMI 38, porównującym prasugrel z klopidoogrelem w ostrym zespole wieńcowym, tylko 13% uczestników miało powyżej 75 lat, a w badaniu PLATO, w którym oceniano tikagrelor w porównaniu z klopidoogrelem – zaledwie 15%. Z drugiej strony dane z rejestrów wskazują, że nawet 35% populacji z ostrym zespolem wieńcowym może być w wieku powyżej 75 lat.

Piśmiennictwo:

Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A i wsp.: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Kardiol Pol 2018; 76(12): 1585–1664.

Knuuti J, Wijns W, Saraste A i wsp.: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2019; 00: 1–71, doi:10.1093/eurheartj/ehz425.

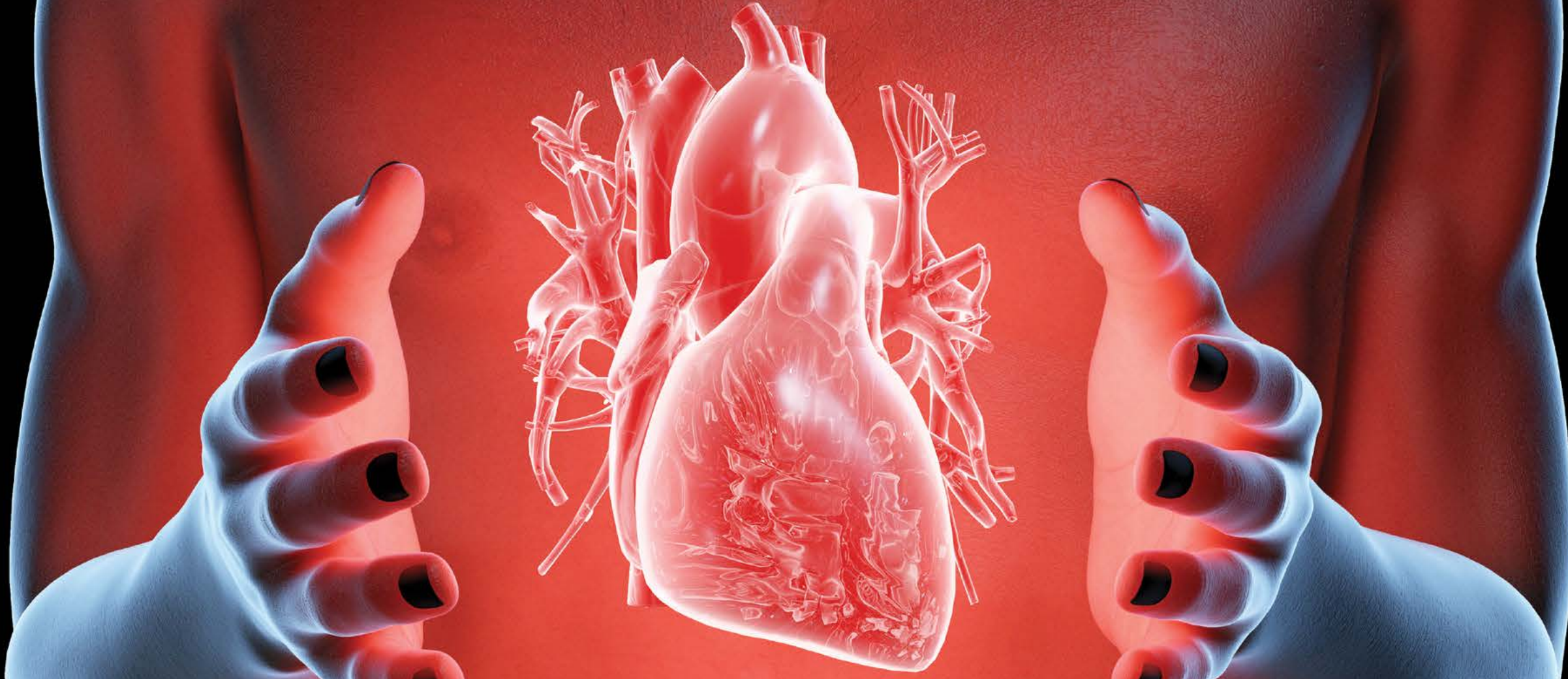
Windecker S, Kolh P, Alfonso F i wsp.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Kardiol Pol 2014; 72(12): 1253–1379.

Charakterystyka produktów leczniczych: prasugrel, tikagrelor, klopidoogrel.

Badanie POPular AGE – prezentacja podczas kongresu ESC 2019.

CO LEKARZ PRAKTYK POWINIEN WIEDZIEĆ O EZETYMIBIE

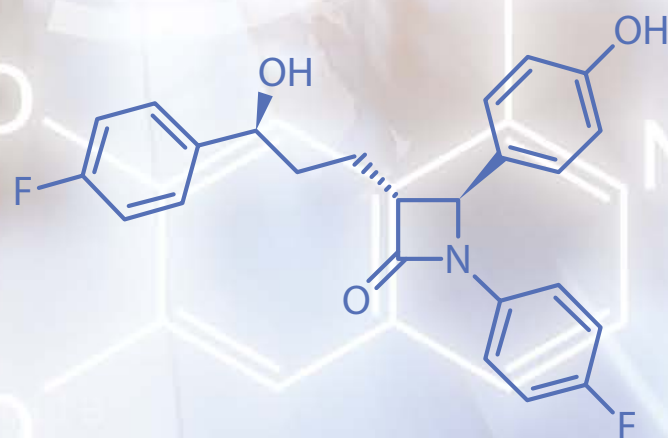
Dr n. med. Krzysztof Dyrbuś
III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu



Ezetymib to lek, który przebojem wszedł do najnowszych wytycznych terapii zaburzeń lipidowych. Po wielu latach pozostawania farmaceutykiem prawie niszowym, stał się głównym lekiem uzupełniającym działanie statyn oraz pomostem do leczenia skojarzonego inhibitorami PCSK9, a także głównym lekiem drugiego rzutu, dołączanym do statyn w terapii opornych na leczenie samymi statynami zaburzeń lipidowych, szczególnie u chorych po ostrym zespole wieńcowym.

(3R, 4S)-1-(4-fluorofenilo)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenilo)-3-hydroksypropylo]-4-(4-hydroksyfenilo) azetydyn-2-on

Wzór sumaryczny: $C_{24}H_{21}F_2NO_3$



Ryc. 1. Budowa i wzór chemiczny ezetymibu

Ezetymib jest inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Lek ten nie tylko zmniejsza jelitowe wchłanianie cholesterolu przyjmowanego z pokarmem, ale przede wszystkim hamuje zwrotne wchłanianie cholesterolu wydalanego do światła jelita wraz z żółcią. Ezetymib hamuje białko typu 1 podobne do białka Niemann-Picka C1 (*Niemann-Pick C1-like protein 1, NPC1L1*), zlokalizowane głównie w rąbku szczoteczkowym komórek nabłonka przewodu pokarmowego, powodując zmniejszenie wchłaniania cholesterolu. Wcześniejsze badania genetyczne dowiodły, że u ludzi występuje korelacja pomiędzy polimorfizmem genu dla białka NPC1L1 a niższym stężeniem cholesterolu związanego z frakcją lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein, LDL*) i niższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ezetymib stosowany w monoterapii jest lekiem słabszym od statyn, ponieważ obniża stężenie cholesterolu LDL o 10–18%, a apolipoproteiny B o około 11–16%. Lek zmniejsza wchłanianie cholesterolu w jelicie o około 50%, a dodatkowo zwiększa wątrobowy wychwyt cholesterolu związanego z frakcją LDL poprzez zwiększenie gęstości receptorów dla LDL.

Ezetymib obniża stężenie cholesterolu w mechani-

zmie odmiennym i niekonkurencyjnym w stosunku do statyn, a jego dołączenie do tej grupy leków powoduje addycyjne zwiększenie ich siły działania. Jak wykazano w badaniu EASE (Early Surgery versus Conventional Treatment in Infective Endocarditis), dołączenie do statyny ezetymibu prowadzi do dalszego obniżenia stężenia cholesterolu LDL średnio o 25,8% w porównaniu z monoterapią statyną, co przekłada się na uzyskanie celu terapeutycznego (zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL) u 71% chorych w porównaniu z 20,6% w grupie leczonej samą statyną. Co więcej, w badaniu EXPLORER (Examination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin) już po 6 tygodniach leczenia łącznymi dawkami 10 mg ezetymibu i 40 mg rosuwastatyny udokumentowano obniżenie stężenia cholesterolu LDL do 57 mg/dl w porównaniu do uzyskanego stężenia 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuwastatyny w monoterapii.

Ezetymib rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami. Do tych nielicznych należą interakcje z: warfaryną (wzrost ryzyka krwawień), cyklosporyną (wzrost stężenia ezetymibu w surowicy), fibratami (wzrost ryzyka kamicy żółciowej) i cholestyraminą (zmniejszenie skuteczności ezetymibu).

Stosując ezetymib, należy wiedzieć, że:

- Jest szybko absorbowany z jelita po podaniu doustnym
- Stężenie maksymalne w osoczu osiąga po 1–2 h
- Cechuje się długim okresem półtrwania, co umożliwia dawkowanie 1 raz na dobę
- Nie wpływa na aktywność systemu enzymów cytochromu CYP 450 (stąd małe ryzyko interakcji lekowych)
- Nie opisano dotąd istotnych interakcji z powszechnie stosowanymi lekami, z wyjątkiem warfaryny, cyklosporyny, cholestyraminy i fibratów
- Biodostępność leku nie jest uzależniona od pokarmów
- Farmakokinetyka ezetymibu jest niezależna od płci i wieku
- Nie wymaga korekty dawki w niewydolności nerek
- Jest przeciwwskazany tylko w ciężkiej niewydolności wątroby
- Ezetymib jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym. Jak wykazano w badaniu IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), częstość objawów niepożądanych po stosowaniu ezetymibu w skojarzeniu ze statyną była podobna jak po samej statynie.

Obecnie ezetymib jest 144. pod względem częstości przepisywania lekiem w USA, a w Polsce obserwuje się trzycyfrową dynamikę wzrostu jego sprzedaży (rok 2018 vs 2017 – wzrost 129%, rok 2019 vs 2018 – wzrost 137%). Dynamiczny wzrost sprzedaży w Polsce wiąże się na pewno z niższą ceną preparatów generycznych, ich refundacją dla wybranych grup chorych oraz coraz większą świadomością lekarzy, że lecząc zaburzenia gospodarki lipidowej, nie poprawiają tylko wyników lipidogramu, ale przede wszystkim zmniejszają globalne ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjenta.

W ubiegłorocznych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia hiperlipidemii zwiększono i podkreślono rolę ezetymibu w terapii zaburzeń lipidowych. Podwyższona została klasa zaleceń do zastosowania leku – wcześniejsze „należy rozważyć”, zostało zastąpione przez „zaleca się” (dołączenie ezetymibu w przypadku nieosiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu LDL przy leczeniu samą statyną). Skojarzenie statyny z ezetymibem – podobnie jak skojarzenie statyny z inhibitorem PCSK 9 – jest bezpieczne dla chorego i redukuje liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, pozostając nieporównanie tańszym rozwiązaniem, dostępnym dla przeciętnego chorego z powikłaniami choroby miażdżycowej.

W tym miejscu należy również przypomnieć o warunkach refundacji ezetymibu. W Polsce jest lekiem refundowanym u chorych z utrzymującym się stężeniem cholesterolu LDL powyżej 130 mg/dl pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej i/lub hipercholesterolemii rodzinnej.

Tabela 1. Działania niepożądane ezetymibu w porównaniu ze statyną na podstawie wyników badania IMPROVE-IT

	Simwastatyna n = 9077 (%)	Ezetymib + simwastatyna n = 9067 (%)	p
ALT i/lub AST $\geq 3 \times$ GGN	2,3	2,5	0,43
Cholecystektomia	1,5	1,5	0,96
Działania niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym	3,5	3,1	0,10
Rabdomioliza	0,2	0,1	0,37
Miopatia	0,1	0,2	0,32
Rabdomioliza, miopatia, bóle mięśni ze wzrostem aktywności CK*	0,6	0,6	0,64
Nowotwór złośliwy	10,2	10,2	0,57

Podsumowując, należy stwierdzić, że terapia ezetymibem jest:

1. SKUTECZNA
2. BEZPIECZNA
3. PROSTA (1 dawka przyjmowana 1 raz na dobę)
4. DOBRZE TOLEROWANA
5. REFUNDOWANA dla wybranych grup chorych

DR HAB. ALEKSANDER PREJBISZ, DR HAB. PIOTR DOBROWOLSKI

PRZYPADEK 1

62-letnia kobieta, dotychczas nieleczona przewlekłe, z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i zwiększonym stężeniem cholesterolu LDL

62-letnia kobieta, dotychczas nieleczona przewlekłe, zgłosiła się na wizytę kontrolną, zaniepokojona podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w nieregularnie wykonywanych od około miesiąca pomiarach domowych. Wartości ciśnienia tętniczego mieściły się w zakresie 150–170/90–100 mmHg. W badaniu przedmiotowym poza otyłością brzuszna (obwód pasa 92 cm) nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. Ciśnienie tętnicze w pomiarze gabinetowym wyniosło 167/102 mmHg. Chora pali pół paczki papierosów dziennie.

Zalecono wykonanie domowych pomiarów ciśnienia tętniczego w schemacie 2 × 2 pomiary przez 7 dni oraz wykonanie badań podstawowych zalecanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym (NT).



Na kolejną wizytę pacjentka zgłosiła się po 2 tygodniach. W domowych pomiarach wykonywanych w schemacie 2 × 2 pomiary przez 7 dni wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 158/97 mmHg. W badaniach podstawowych stwierdzono podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (235 mg/dl) i cholesterolu frakcji LDL 146 mg/dl.

Zalecono stosowanie kandesartanu 8 mg i amlodypiny 5 mg (docelowo preparat złożony) oraz atorwastatyny 40 mg (wszystkie leki podawane raz dziennie, rano).

Należy podkreślić, że rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej pozwala – w porównaniu ze stosowaniem monoterapii – na uzyskanie wartości docelowych ciśnienia tętniczego szybciej i u większego odsetka chorych. Przedkłada to się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego już w pierwszych miesiącach leczenia.

PD: Jakie są docelowe wartości ciśnienia tętniczego w prezentowanym przypadku?

AP: Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi w prezentowanym przypadku ciśnienie tętnicze należy

obniżyć do wartości 120–129/70–79 mmHg. Konieczna jest więc intensywna terapia z wykorzystaniem leczenia skojarzonego.

PD: W omawianym przypadku rozpoczęto leczenie od skojarzenia kandesartanu i amlodypiny. Czy taki wybór jest zgodny z obowiązującymi wytycznymi?

AP: Obowiązujące wytyczne wskazują, że leczenie NT można rozpocząć od stosowania skojarzenia sartanu lub inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym (**Ryc. 1**). Jeżeli zdecydujemy się rozpocząć leczenie nadciśnienia tętniczego od sartanu, to możemy (biorąc pod uwagę dostępność skojarzeń w postaci preparatów złożonych) połączyć go z antagonistą wapnia – amlodypiną, lub diuretykiem tiazydowym – hydrocholorotiazidem. Skojarzenie kandesartanu i amlodypiny spełnia ponadto oczekiwania stawiane przez autorów wytycznych podstawowym skojarzeniom lekowym: są to długodziałające leki hipotensyjne, o udowodnionej skuteczności, które mogą być podawane raz dziennie; udowodniono korzystny wpływ tych leków na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego; skojarzenie amlodypiny z sartanem może zmniejszyć częstość obrzęków obwodowych podczas jej stosowania, ponadto to skojarzenie dostępne jest w postaci preparatu złożonego.

PD: Podsumowując, postępowanie w odniesieniu do podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego było zgodne z obowiązującymi wytycznymi.

AP: Przy stężeniu cholesterolu LDL 146 mg/dl od razu rozpoczęto leczenie statyną. Czy nie można było najpierw sprawdzić skuteczności modyfikacji diety?

PD: Podejmując decyzję o sposobie leczenia hipolipemizującego u prezentowanej chorej, należy zacząć od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (**Ryc. 2**). Jest to pacjentka bez wcześniejszego wywiadu w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, dlatego też odpowiednim narzędziem będzie karta SCORE. Poziom ryzyka wg karty SCORE u tej chorej wynosi 7%, co plasuje ją w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Kolejnym krokiem postępowania powinno być określenie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL. Według wytycznych ESC/

EAS z 2019 roku w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego docelowe stężenie cholesterolu LDL wynosi <70 mg/dl. Wspomniane wytyczne precyzują również moment rozpoczęcia leczenia farmakologicznego wysokiego stężenia cholesterolu. U pacjenta z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie farmakologiczne powinno być włączone niezwłocznie razem z zaleceniem modyfikacji stylu życia (**Ryc. 3**). Odpowiadając na Twoje pytanie, u prezentowanej chorej nie ma czasu na rozpoczynanie leczenia od diety, należy szybko i skutecznie obniżyć stężenie cholesterolu LDL, przez co korzystnie wpłyniemy ryzyko sercowo-naczyniowe tej chorej.

AP: W przypadku tej chorej zastosowano dawkę atorwastatyny 40 mg – czy to nie błąd drukarski? Czy rzeczywiście wymaga ona tak intensywnego leczenia statyną?

PD: Biorąc pod uwagę wyjściowe stężenie cholesterolu LDL u tej chorej, wynoszące 146 mg/dl, należy obniżyć jego wartość o około 52% (do <70 mg/dl). Jest to możliwe przy zaleceniu modyfikacji stylu życia i włączeniu do leczenia silnie działającej statyny. Atorwastatyna jest jedną z silnie i długo działających statyn. W dawce 40–80 mg/dobę może obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 50–60%. Dlatego też u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się rozpoczynać leczenie od wyższych dawek statyny. W tym przypadku wybrano właśnie atorwastatynę w dawce 40 mg/dobę. Należy podkreślić osobniczą zmienność skuteczności statyn. U jednego pacjenta dawka atorwastatyny doprowadzi do zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL o 50–60%, u innego tylko o 35–40%.

AP: Pacjentce zalecono przyjmowanie wszystkich leków w godzinach porannych. Czy nie było błędem zalecenie przyjmowania atorwastatyny w godzinach porannych?

PD: To bardzo ważne pytanie. Obecnie, jak to już zostało powiedziane, wytyczne zalecają stosowanie statyn długodziałających i o silnym działaniu, między innymi atorwastatyny. Długi czas działania umożliwia stosowanie atorwastatyny raz dziennie w godzinach porannych. Wykazano, że podawanie identycznej dawki w godzinach porannych lub wieczornych obniża stężenie cholesterolu LDL w podobnym zakresie. Zatem nie popełniono błędu, zalecając przyjmowanie atorwastatyny w godzinach porannych.

Ryc. 1. Podstawa strategia leczenia nadciśnienia tętniczego – wytyczne ESC/ESH 2018

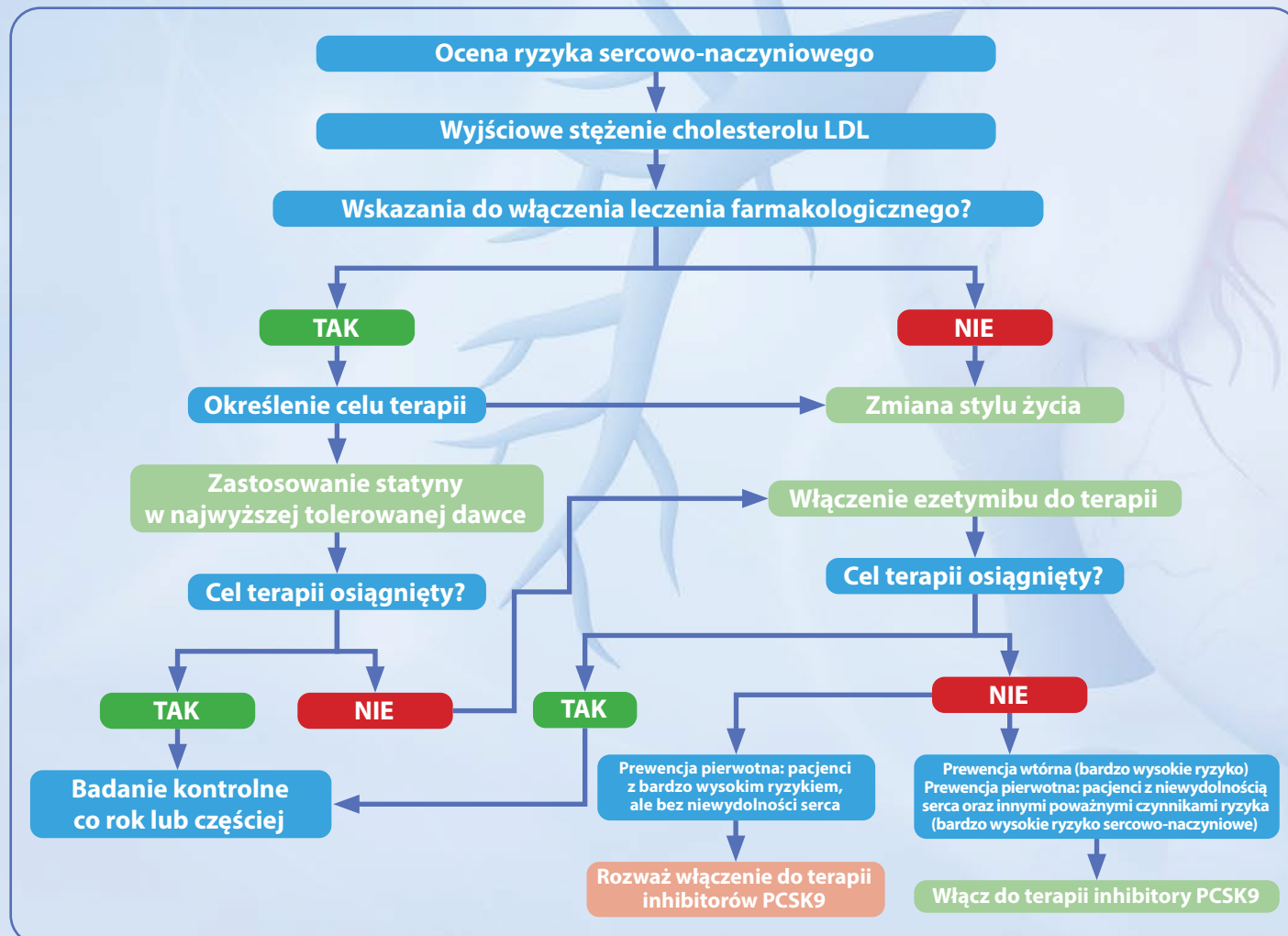
Wytyczne ESC/ESH 2018

Podstawowa strategia terapii niepowikłanego NT

– także dla większości chorych z powikłaniami narządowymi, cukrzycą, po udarze i z chorobą tętnic obwodowych

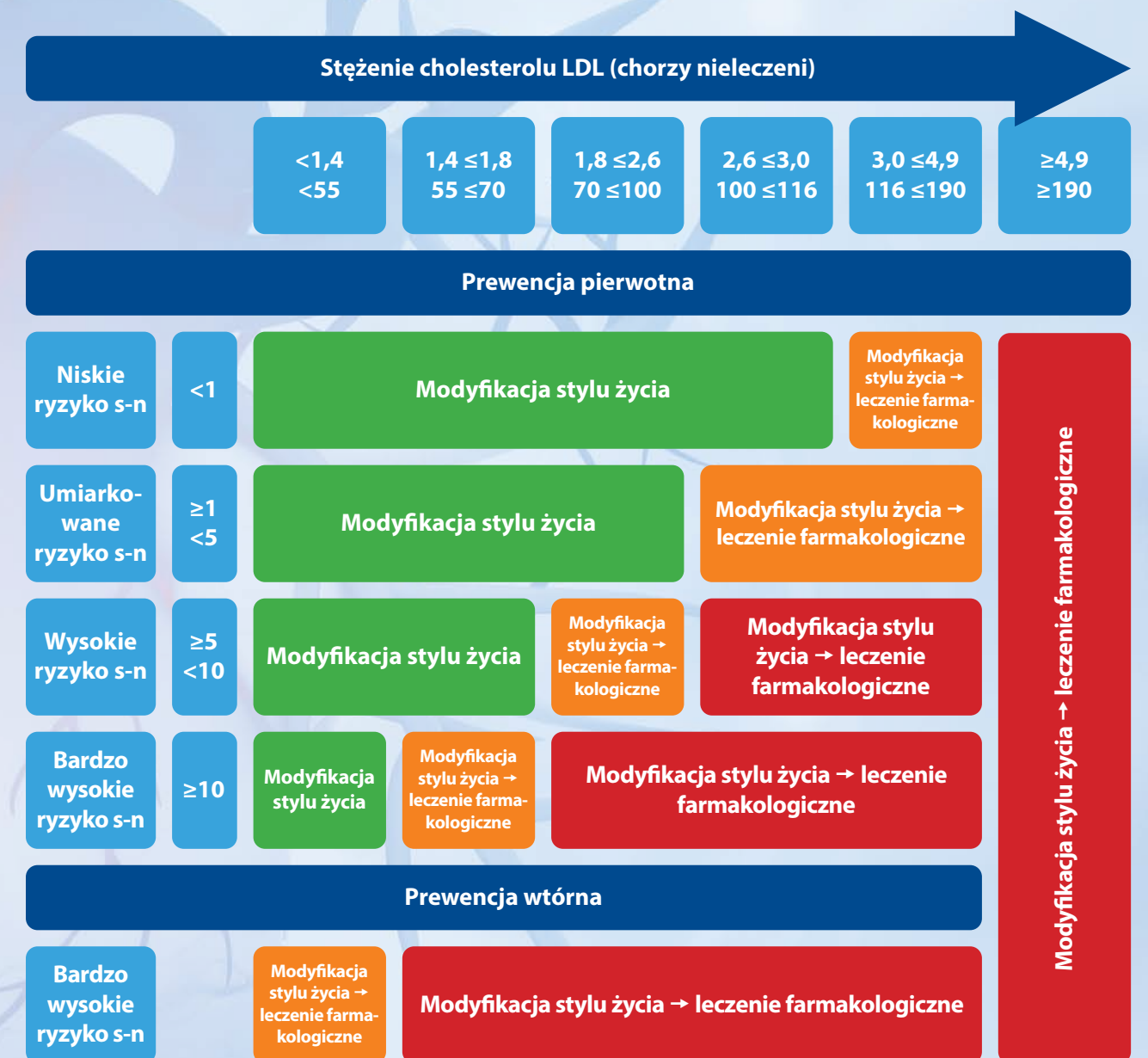


Ryc. 1. Strategia leczenia hipolipemizującego – wytyczne ESC/EAS 2019



Ryc. 3. Rozpoczęcie leczenia zaburzeń lipidowych – wytyczne ESC/EAS 2019

Rozpoczęcie leczenia zaburzeń lipidowych



Na podstawie: Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2019. ©A. Prejbisz, P. Dobrowolski, A. Januszewicz

PRZYPADEK 2

67-letni mężczyzna, u którego nie uzyskano docelowych wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu LDL pomimo stosowanej farmakoterapii

67-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym i hipercholesterolemią zgłosił się na wizytę kontrolną. Leczony jest obecnie telmisartanem w dawce 80 mg oraz atorwastatyną w dawce 10 mg. W domowych pomiarach ciśnienia tętniczego wykonywanych w schemacie 2 × 2 pomiary przez 7 dni jego wartości wynosiły 151/87 mmHg. Chory przed wizytą oznaczył lipidogram – stężenie cholesterolu LDL 103 mg/dl. Chory nie wyraził zgody na zwiększenie dawki statyny.



Zalecono stosowanie preparatu złożonego – telmisartan 80 mg + hydrochlorotiazyd 12,5 mg – oraz dołączenie do stosowanej już atorwastatyny ezetymibu w dawce 10 mg.

Komentarz

AP: Stężenie cholesterolu LDL wynosiło 103 mg/dl. Czy rzeczywiście chory wymagał intensyfikacji terapii hipolipemizującej?

PD: Pacjent mieści się w grupie co najmniej wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wynika to z karty SCORE, w której otrzymano wynik 6–7%. Docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL w tej grupie wynoszą <70 mg/dl. Dlatego też u tego chorego konieczna była intensyfikacja leczenia hipolipemizującego.

AP: Pacjent był nieskutecznie leczony statyną. Czy nie prościej byłoby zwiększyć dawkę?

PD: Oczywiście, opierając się na wytycznych ESC/EAS z 2019 roku, pierwszym krokiem postępowania powinno być zwiększenie dawki statyny do

maksymalnej tolerowanej lub takiej, która obniży stężenie cholesterolu LDL do zalecanych wartości. Jednakże nie u wszystkich pacjentów można zastosować wysoką dawkę statyny. U małego odsetka chorych może to być przeciwwskazane z powodu nietolerancji tego leku. Jedną z najczęstszych przyczyn zaniechania zwiększenia dawki jest nieuzasadniona obawa o ewentualne działania niepożądane. W tym miejscu należy wspomnieć, że zdarzenia niepożądane w toku leczenia statynami występują rzadko. Najczęstszy objaw niepożądany – bóle mięśni – w badaniach z zaślepieniem terapii występuje u 0,2–2% chorych.

AP: Uzyskałobyśmy maksymalne możliwe obniżenie stężenia cholesterolu LDL w wyniku stosowania statyny, ale nadal nie osiągnęliśmy celu terapeutycznego. Co wtedy zrobić?

PD: W takim przypadku do maksymalnie tolerowanej dawki statyny, należy dołączyć ezetymib (**Ryc. 2**). Poprzez hamowanie wchłaniania z jelit obniża on jego stężenie w surowicy krwi. Warto podkreślić, że terapia ezetymibem jest bardzo bezpieczna. W wielu badaniach wykazano, że działania niepożądane występują w podobnym odsetku jak w przypadku placebo.

AP: Podsumowując postępowanie w odniesieniu do terapii hipolipemizującej – konieczna była jej intensyfikacja i wybór ezetymibu był zgodny z wytycznymi.

PD: A co z leczeniem hipotensyjnym? Czy postąpiono właściwie?

AP: Zgodnie z wytycznymi leczenie powinno być rozpoczęte od razu od terapii skojarzonej z wykorzystaniem preparatu złożonego (**Ryc. 1**). Dlaczego tak nie postąpiono, nie wiemy. Stosowano monoterapię, nie uzyskano wartości docelowych ciśnienia tętniczego, które u prezentowanego chorego mieszczą się w zakresie 130–139/70–79 mmHg, dołączono więc do leczenia hydrochlorotiazyd, wykorzystując preparat złożony.

Piśmiennictwo:

Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp.: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36: 1953–2041.

Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188.

Prejbisz A, Januszewicz A: Antagoniści receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. Miejsce telmisartanu z uwzględnieniem skojarzenia z hydrochlorotiazydem. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

Prejbisz A, Januszewicz A: Antagoniści receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. Miejsce kandesartanu z uwzględnieniem skojarzenia z hydrochlorotiazydem. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

IWABRADYNA – ŻYJ I BĄDŹ AKTYWNY

Nowoczesny lek, który odpowiada wyzwaniom współczesności. Zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów z niewydolnością serca oraz – co nie mniej ważne – ryzyko kolejnych hospitalizacji⁽¹⁾. Cenią go pacjenci płci męskiej, bowiem dzięki niemu zachowują sprawność seksualną⁽²⁾. Narzekać mogą tylko miłośnicy grejpfruta. Sok z tego owocu wchodzi w interakcje z lekiem i podczas terapii trzeba z niego zrezygnować⁽³⁾.

Nie tylko w nauce czy w przemyśle, ale i w życiu prywatnym istniejemy w świecie pełnym informacji i bodaj najważniejszym zadaniem jest umiejętność odpowiedniego łączenia oraz kojarzenia danych. Tak więc *Associate*. Niemniej nasza zagrożona katastrofą klimatyczną Ziemia pozostaje najpiękniejszym z możliwych miejsc do życia. *Beautiful!* Musimy jednak pamiętać, że świat zmienia się, zmieniają się role społeczne i skala aktywności współczesnego człowieka ewoluuje, zwłaszcza jeśli spojrzeć z perspektywy starzejących się społeczeństw – a zmiana, przejście, także zmiana w ramach dobowego rytmu pracy w zakładzie to *Shift*. Te angielskie słowa, jak się niebawem okaże, będą tu bardzo ważne.

Wszystko prawda, ktoś powie, ale co to ma wspólnego z niewydolnością serca (*heart failure*, HF), będącą poważnym zagrożeniem dla życia i zdrowia Polaków? Jak wynika z badań epidemiologicznych, dotyka ona ponad milion obywateli naszego kraju, czyli 2,5 razy więcej niż wszystkie nowotwory łącznie, zaś rocznie notuje się ok. 220 tys. nowych przypadków HF⁽⁴⁾. Co gorsza, dynamika zachorowań będzie raczej rosła niż maleć, gdyż do niewydolności serca prowadzą choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy otyłość, czyli patologie, które określa się mianem chorób cywilizacyjnych. W połączeniu z obserwowanymi trendami starzenia się europejskiej populacji otrzymujemy obraz poważnego zagrożenia. O jego doniosłości świadczą dwa ważne argumenty: medyczny, ale i też – by tak rzec – egzystencjalny (śmiertelność wśród wszystkich pacjentów wynosi aż 10% rocznie, a w perspektywie 5 lat sięga wśród mężczyzn 60%, a wśród kobiet 40%) oraz systemowy (roczny koszt leczenia pacjentów z HF to aż 3,2% całego budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia)⁽⁴⁾. Niestety w przypadku tego schorzenia Polska znajduje się w niechlubnej czołówce krajów rozwiniętych i wg danych za 2015 rok zajmowała pierwsze miejsce, jeśli chodzi o najwyższą liczbę hospitalizacji. Zgodnie z definicją „HF to stan patofizjologiczny, w którym nieprawidłowa funkcja serca jako pompy

jest odpowiedzialna za upośledzenie zaopatrzenia metabolicznego tkanek”. Niezwykle ważnym czynnikiem ryzyka jest przyspieszony rytm serca (*heart rate*, HR)⁽⁵⁾. I choć w niektórych przypadkach ocena, w jakim stopniu to właśnie HR odpowiada za rozwój niewydolności serca, jest problematyczna to autorzy wszystkich badań podkreślają zgodnie, że tachykardia w spoczynku przyczynia się do pogorszenia HF i nasilenia objawów w trakcie jej przebiegu.

W procesie leczenia stosuje się beta-adrenolityki, choć leki te nierzadko wywołują działania niepożądane, w tym hipotonię, nasilenie chromania przestankowego, objawy bronchospastyczne⁽⁶⁾. W przypadku mężczyzn w średnim wieku szczególnie dotkliwe i przekładające się na jakość życia mogą być też powodowane przez nie zaburzenia funkcji seksualnych. Alternatywą jest w takich wypadkach stosowanie iwabradyny – w monoterapii lub w połączeniu z beta-adrenolitykiem. Tu – zgodnie z wynikami badań – wskazaniem jest przewlekła HF od II do IV stopnia wg klasyfikacji NYHA z zaburzeniami czynności skurczowej u pacjentów z rytmem zatokowym z HF ≥ 75 uderzeń/min⁽⁶⁾. Zanim jednak o szczegółach terapii, słów kilka o samym leku.

Iwabradyna należy do nowej klasy leków stosowanych u pacjentów z HF i działa wybiórczo oraz swoiście, hamując prąd jonowy I_f w komórkach węzła zatokowego. Chcąc w pełni zrozumieć jej doniosłość, warto cofnąć się o cztery dekady, do końcówki lat 70. XX w. Zintensyfikowano wówczas prace nad prądami jonowymi i w 1979 roku odkryto prąd rozrzuśnikowy w kanale *f*. Występuje on jedynie w sercu, niektórych okolicach mózgu oraz w siatkówce oka. Jego aktywacja jest nietypowa – zależy bowiem od hiperpolaryzacji, a nie depolaryzacji błony komórkowej – i badacze nazwali go *funny* czyli ‘zabawny’, ‘śmieszny’. Określenie to wprowadzili nie przyjęło się w oficjalnej nomenklaturze, ale litera „f” wykorzystywana do jego zapisu, jest właśnie pozostałością po owym *funny*⁽⁶⁾. Następnie badacze założyli, że wypracowanie narzędzi do kontrolowania tego prądu może

być użyteczne m.in. w terapii HF. W ramach dalszych prac stworzono organiczny związek chemiczny, który wybiórczo blokuje kanały *f* węzła zatokowo-przedsionkowego i nazwano go iwabradyną. Walidację samego leku przeprowadzono dużo później. Jako pierwsza dokonała tego w 2005 r. Europejska Agencja Leków, zaś amerykańska Agencja Żywności i Leków wprowadziła iwabradynę dopiero 4 lata temu. Od odkrycia do dopuszczenia do użycia rozciągał się okres długich badań klinicznych, spośród których najważniejsze i najobfitsze wnioski zdają się być trzy. Pierwsze zwykło się nazywać akronimem ASSOCIATE (Evaluation of the Antianginal Efficacy and Safety of the aSsociation Of the If Current Inhibitor ivAbradine with a beTa-blockEr)⁽⁷⁾. Jego podsumowanie opublikowano w 2009 roku i wynika z niego, że u 889 pacjentów z przewlekłą stabilną chorobą wieńcową lecznie atenololem i iwabradyną miało dodatkowo działanie przeciwdławicowe oraz skutkowało poprawą parametrów testu wysiłkowego na bieżni. Celem kolejnego dużego badania, znanego jako BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricular dysfunction), była ocena skuteczności leczenia iwabradyną⁽⁷⁾. Próbę przeprowadzono wśród 10 tys. pacjentów z zaawansowaną chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory (LVEF $< 40\%$ i wymiarem końcoworozkurczowym lewej komory w osi krótkiej > 56 mm) oraz rytmem zatokowym w spoczynku > 60 uderzeń/min. Wyniki nastrajały optymistycznie. U pacjentów z HR ≥ 70 uderzeń/min iwabradyna zmniejszała ryzyko zawału mięśnia sercowego o 36% i ryzyko rewaskularyzacji wieńcowej o 30%. Wnioski płynące z badań ASSOCIATE i BEAUTIFUL były też ważnym argumentem na rzecz terapii łączonej beta-adrenolitykami z iwabradyną. Trzecie z wielkich badań – SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) – miało na celu określenie, w jaki sposób na roko-

wanie u pacjentów ze skurczową HF wpływa redukcja częstości pracy serca⁽⁷⁾. Jak się okazało, przy dołączeniu iwabradyny do standardowej terapii niewydolności serca możliwe jest zmniejszenie ryzyka hospitalizacji pacjentów z HF aż o 26% oraz zmniejszenie ryzyka zgonu w tej grupie chorych o 18%.

Dziś konkluzje płynące z trzech wielkich badań wydają się być kluczowe dla kardiologów podejmujących decyzje dotyczące terapii pacjentów z HF. Zastosowane leki powinny nie tylko zmniejszać ryzyko zgonu pacjenta, ale też zapobiegać kolejnym hospitalizacjom. Oprócz tego niezwykle ważna jest jakość życia chorego. Pracujemy dłużej, dłużej chcemy cieszyć się życiem i aktywnie spędzać czas. Iwabradyna jest stosunkowo bezpieczna, rzadko powoduje działania niepożądane, przy tym są one niegroźne i w efekcie możliwe do uzyskania przy jej zastosowaniu długoletnie przeżycie, zdaje się być główną zaletą⁽⁸⁾.

Na koniec zaś, tytułem przypomnienia, słów kilka o dawkowaniu. Terapię iwabradyną rozpoczynamy zazwyczaj od 5 mg 2x/d. Po dwóch tygodniach, w przypadku gdy częstotliwość rytmu serca w spoczynku wciąż wynosi > 60 uderzeń/min, dawkę można zwiększyć do 7,5 mg 2x/d. Jeśli nastąpi długotrwałe zmniejszenie rytmu serca < 50 uderzeń/min lub pojawią się subiektywne objawy bradykardii, należy dawkę zmniejszyć do 2,5 mg 2x/d. Początkowe dawki iwabradyny utrzymujemy w sytuacji, gdy rytm serca wynosi 50–60 uderzeń/min. Kiedy rytm serca w spoczynku zmniejszy się trwale do < 50 uderzeń/min lub wystąpią objawy związane z bradykardią, u chorych, którzy otrzymują 7,5 mg 2x/d lub 5 mg 2x/d, zmniejszamy dawki. Leczenie należy przerwać, gdy częstotliwość rytmu serca pozostaje < 50 uderzeń/min lub utrzymują się objawy bradykardii. Pamiętajmy też, że u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 r.ż.) celowym będzie rozpoczęcie terapii od dawki 2,5 mg 2x/d.

Piśmiennictwo:

1. Das D, Savarese G, Dahlström U i wsp.: Ivabradine in Heart Failure: The Representativeness of SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment With the If Inhibitor Ivabradine Trial) in a Broad Population of Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2017; 10. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004112.
2. Aydın F, Bektur S, Taşdelen Y i wsp.: How does ivabradine effect erectile dysfunction in patients with heart failure? *Kardiol Pol* 2017; 75: 893–898. doi: 10.5603/KPa.2017.0095.
3. Grapefruit and drug interactions. *Prescrire Int* 2012; 21: 294–298.
4. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T i wsp.: The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiol Pol* 2013; 71: 224–232. doi: 10.5603/KP.2013.0032, indexed in Pubmed: 23575775.
5. Dubiel M, Stompór M, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T: Niewydolność serca – standardy postępowania w świetle rekomendacji Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na 2008 rok. *Chor Serca Naczyn* 2008; 5: 190–197.
6. Barylski M, Lelonek M, Mamcarz A, Mastalerz-Migas A: Stanowisko grupy ekspertów dotyczące miejsca iwabradyny w optymalizacji terapii u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. *Fol Cardiol* 2018; 13: 534–544. doi: 10.5603/FC.2018.0120.
7. Ferrari R: The ivabradine journey. *Eur Heart J Suppl* 2015; 17: G1–G9. doi: 10.1093/eurheartj/suv059.
8. Lelonek M: Niewydolność serca – okres okołowypisowy kluczowym elementem postępowania. *Fol Cardiol* 2018; 13: 371–377. doi: 10.5603/FC.2018.0080.

Trombex®

(Clopidogrel)

► Trombex jest odpowiednikiem oryginalnego produktu leczniczego wytwarzanego z zachowaniem identycznych standardów zapewnienia jakości.

► Trombex ma wszystkie takie same wskazania jak lek oryginalny:*

► Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w objawowej miażdżycy.

► Profilaktyka miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków.

► Terapia kłopotogrelem nie musi być droga.

Zaproponuj tańsze leczenie preparatem TROMBEX.

DAWKOWANIE:
1 tabletka raz na dobę*



Dzięki terapii lekiem TROMBEX,
którego blistry mają oznaczenie dni tygodni
pacjent ma lepszą kontrolę nad przyjęciem tabletki.

TROMBEX, 75 mg, tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg kłopotogrelu (w postaci kłopotogrelu wodorosiarczany). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg laktazy oraz 3,3 mg oleju rybnego uwydornionego. Różowa, okrągła, obustronnie wypukła, z wytłoczoną liczbą „75” po jednej stronie i liczbą „1177” po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** Wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa w objawowej miażdżycy; Kłopotogrel jest wskazany: u dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni, z udarem niedokrwionym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych; u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniemożliwienia ST (nieistablna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez zabrania Q), w tym u pacjentów, którym wszczepiono stent w czasie zabiegu przeszłokoronaryjnego (ang. ASA); z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniemożliwieniem ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego. Profilaktyka miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych w migotaniu przedsionków u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy mają przynajmniej jeden czynnik ryzyka wystąpienia zdarzeń naczyniowych, którzy nie powinni być leczeni antagonistami witamin K (WKA) i którzy mają niskie ryzyko krwawienia. Kłopotogrel jest wskazany do stosowania w połączeniu z ASA w celu zapobiegania miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Dorosli i pacjenci w podeszłym wieku: Kłopotogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym: ostry zespół wieńcowy bez uniemożliwienia ST (nieistablna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez zabrania Q): leczenie Kłopotogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg na dobę z kwasem acetylosalicylowym (ASA) 75 mg do 325 mg na dobę. Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas trwania leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach; z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniemożliwieniem ST: Kłopotogrel należy stosować w dawce 75 mg na dobę po poprzedniej dawce nasycającej 300 mg, w skojarzeniu z lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczenie Kłopotogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najwcześniej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej cztery tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania Kłopotogrelu i ASA w okresie powyżej czterech tygodni w tym modelu leczenia. U pacjentów z migotaniem przedsionków, Kłopotogrel powinien być podawany raz na dobę w dawce 75 mg. Należy rozpocząć i kontynuować stosowanie ASA (75-100 mg na dobę) w połączeniu z Kłopotogrelem. W przypadku pominięcia dawki: w czasie dłuższym niż 12 godzin po zwyczajowej porze: pacjent powinien przyjąć dawkę natychmiast a następnie przyjąć następną dawkę tak jak zazwyczaj; w czasie dłuższym niż 12 godzin: pacjent powinien przyjąć następną dawkę o zwyczajowej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej. Dzieci i młodzież: Kłopotogrel nie powinien być stosowany u dzieci z powodu wątpliwości dotyczących skuteczności. Zaburzenie czynności nerek: Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Zaburzenie czynności wątroby: Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień jest ograniczone. Sposób podawania: Do stosowania doustnego. Może być podawany z jedzeniem lub bez. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Ciężkie zaburzenie czynności wątroby; Czynne patologiczne krwawienie, takie jak wrzód trawienny lub krwotok wewnątrzczaszkowy. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Krwawienia i zaburzenia hemostazy: Z powodu ryzyka krwawienia i hematologicznych działań niepożądanych należy niezwłocznie rozwiązać oznaczenie morfologii krwi i (lub) inne odpowiednie badania, jeśli w przebiegu leczenia wystąpią objawy kliniczne sugerujące wystąpienie krwawienia. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwkrwotocznych, należy zachować ostrożność stosując Kłopotogrel u pacjentów, którzy mogą być obciążeni ryzykiem wystąpienia większego krwawienia z powodu urazu, zabiegu chirurgicznego lub innych stanów patologicznych, u pacjentów otrzymujących ASA, heparyny, inhibitory glikoprotein IIb/IIIa, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym inhibitory COX-2 lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRIs), lub inne produkty lecznicze związane z ryzykiem krwawienia, takie jak pentoksylina. Pacjentów należy dokładnie obserwować pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek objawu krwawienia, włącznie z krwawieniem utajonym, zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia i (lub) po inwazyjnych zabiegach kardiologicznych lub po zabiegu chirurgicznym. Jednoczesne stosowanie Kłopotogrelu i doustnych leków przeciwzakrzepowych nie jest zalecane, ponieważ może to zwiększać intensywność krwawień. Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i w tym czasie działanie przeciwkrwotkowe jest niepożądane, leczenie Kłopotogrelem należy przerwać na 7 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Pacjenci powinni informować lekarzy i lekarzy stomatologów o przyjmowaniu Kłopotogrelu przed zastosowaniem jakiegokolwiek zabiegu chirurgicznego i przed zastosowaniem każdego nowego produktu leczniczego. Kłopotogrel wydłuża czas krwawienia i powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze znanymi chorobami uśpiałkowymi (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, TTP) po leczeniu Kłopotogrelem, czasami po krótkiej ekspozycji. Charakterystyczne są one wystąpieniem trombocytopenii i mikroangiopatii niedokrwistości hemolitycznej, skądinąd niekiedy, skądinąd niekiedy, albo z zaburzeniem czynności nerek, lub też z gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym stanem wymagającym natychmiastowego leczenia, włącznie z plazmaferezą. Hemofilia nabyta (ang. Acquired Hemophilia, AH): Zgłaszano przypadki nabytej hemofilii po leczeniu Kłopotogrelem. W przypadku potwierdzenia izolowanego przedłużenia czasu częściowej trombolizacji po aktywacji (APTT) ang. Activated Partial Thromboplastin Time) z krwawieniem lub bez krwawienia należy wycofać pod uwagę możliwość wystąpienia hemofilii nabytej. Pacjent z potwierdzonym rozpoznaniem hemofilii nabytej powinien być poddany specjalistycznej opiece lekarskiej, a leczenie Kłopotogrelem powinno być przerwane. Świeży utwór niedokrwionny: Ze względu na brak danych nie jest zalecane stosowanie Kłopotogrelu w ciągu pierwszych 7 dni po ostrym udarze niedokrwionym. Cytocrom P450 2C19 (CYP2C19): Farmakogenetyka: U pacjentów, którzy wolno metabolizują CYP2C19, Kłopotogrel w zalecanych dawkach tworzy mniej aktywnych metabolitów i ma mniejszy wpływ na funkcję płytek. Dostępne są testy określające genotyp CYP2C19 pacjenta. Ponieważ Kłopotogrel jest metabolizowany częściowo przez izoenzym CYP2C19 do czynnego metabolitu, jednoczesne stosowanie leków hamujących jego aktywność może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu Kłopotogrelu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. Nie zaleca się jednoczesnego podawania innych lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C19. Substancje CYP2C8: Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie Kłopotogrelem i produktami leczniczymi będącymi substratami CYP2C8. Reakcje krwotoczne wśród tenopierdów: Należy zbierać wywiad w kierunku wystąpienia nadwrażliwości na tenopierdów (takie jak Kłopotogrel, tyklopidyna, prasugrel), gdyż zgłaszano występowanie reakcji krwotocznych wśród tenopierdów. Tenopierdowy mogą powodować reakcje alergiczne i nasilenie łagodnym do ciężkiego, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krwotoczne, takie jak trombocytopenia oraz neutropenia. Pacjenci, u których wcześniej rozpoznano reakcję alergiczną i (lub) reakcję hematologiczną na jedną z tenopierdów mogą mieć podwyższone ryzyko rozwoju takich samych lub innych reakcji na pozostałe tenopierdowy. Zaleca się monitorowanie objawów przedmiotowych nadwrażliwości u pacjentów ze stwierdzoną alergią na tenopierdowy. Zaburzenia czynności nerek: Doświadczenie terapeutyczne dotyczące stosowania Kłopotogrelu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone. Ze względu na Kłopotogrel należy stosować ostrożnie u tych pacjentów. Zaburzenia czynności wątroby: Doświadczenie u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonność do krwawień, jest ograniczone. Ze względu na Kłopotogrel należy stosować ostrożnie w tej populacji. Substancje pomocnicze: Trombex zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktyzy, brakiem lakazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktyzy nie powinni stosować tego leku. Ten produkt leczniczy zawiera oleju rybnego uwydornionego, który może powodować niestrawność i biegunkę. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Kłopotogrel był oceniany pod kątem bezpieczeństwa w badaniach CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT i ACTIVE-A omówiono poniżej. Poza doświadczeniem z badań klinicznych, reakcje niepożądane zgłaszane były również spontanicznie. Krwawienie jest najczęściej zgłaszaną reakcją zarówno w badaniach klinicznych, jak i u wprowadzania do leczenia, gdzie było przeważnie związane z pierwszym miesiącem leczenia. W badaniu CAPRIE, u pacjentów leczonych albo Kłopotogrelem albo ASA, całkowita częstość występowania jakiegokolwiek krwawienia wynosiła 9,3%. Częstość występowania ciężkich przypadków była podobna dla Kłopotogrelu i dla ASA. W badaniu CURE nie wystąpiło więcej poważnych krwawień po Kłopotogrelu + ASA w ciągu 7 dni po operacji wieńcowego przeszczepu omijającego u pacjentów, u których zaprzestano leczenia wcześniej niż pięć dni przed operacją. U pacjentów, którzy zostawali na leczeniu w ciągu pięciu dni od operacji przeszczepu omijającego, częstość przypadków wynosiła 9,6% dla Kłopotogrelu + ASA i 6,3% dla placebo + ASA. W badaniu CLARITY wystąpiło ogólne zwiększenie liczby krwawień w grupie leczonej Kłopotogrelem + ASA w porównaniu do grupy otrzymującej placebo + ASA. Częstość występowania dużych krwawień była zbliżona w obu grupach. Istniała zgodność pomiędzy podgrupami pacjentów określona przez charakterystykę wyjątkową oraz typ leczenia fibrynolitycznego lub stosowanej heparyny. W badaniu COMMIT ogólny odsetek dużych krwawień pozaczaszkowych i krwawień mózgowych był niższy u pacjentów w obu grupach. W badaniu ACTIVE-A, współczynnik występowania poważnych krwawień był wyższy w grupie Kłopotogrel + ASA niż w grupie placebo + ASA (6,7% w porównaniu z 4,4%). Poważne krwawienie w obu grupach było głównie pochodzenia wewnątrzczaszkowego (5,3% dla grupy Kłopotogrel + ASA, 3,5% w grupie placebo + ASA), przeważnie z przewodu pokarmowego (3,5% w porównaniu z 1,8%). Istniała przewaga krwawień wewnątrzczaszkowych w grupie leczonej Kłopotogrelem + ASA w porównaniu z grupą placebo + ASA (odpowiednio 1,4% w porównaniu z 0,8%). Nie było istotnych statystycznie różnic w częstościach krwawienia śródmięśniowego (1,1% w grupie Kłopotogrel + ASA i 0,7% w grupie placebo + ASA) i udaru krwotoczno-mózgowego (odpowiednio 0,8% i 0,6%) pomiędzy grupami. Częstość >1/100 do <1/100: krwawienie i nosa; krwotok z przewodu pokarmowego; biegunka; ból brzucha; niestrawność; śluzki; krwawienie w miejscu wkłucia. Niezbyt często >1/1000 do <1/100: małopłytkowość; leukopenia; eozynofilia; krwawienie wewnątrzczaszkowe (niektóre przypadki ze skutkiem śmiertelnym); ból głowy; parostępie; zawroty głowy; krwawienie do oka; dysplazja; wewnątrzczaszkowe, doświadczone; wrzód żłazki i dwunastnicy; zapalenie błony śluzowej żołądka; wymioty; nudności; zapalenie; zapalenie z odstawianiem gazów; wysypka; świąd; krwawienie do oka; krwawienie; zmniejszona liczba płytek krwi. Rzadko >1/100 000 do <1/1000: neutropenia; w tym ciężka neutropenia; zawroty głowy; objawy pochodzenia błędnikowego; krwotok pozaczaszkowy, ginekoma. Bardzo rzadko, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. TTP); niedokrwistość aplastyczna; pancytopenia; agranulocytoza; ciężka małopłytkowość; hemofilia nabyta A; granulocytopenia; niedokrwistość; choroba poswraskowa; reakcje zakaźne; reakcje krwotoczne związane z nadwrażliwością na leki z grupy pochodnych tenopierdów (takich jak tyklopidyna, prasugrel); autoimmunologiczny zespół pęcherzykowy, który może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, szczególnie u pacjentów z podtypem HLA DR4 (występującym w populacji japońskiej); omamoty; stan splątania; zaburzenia snu; utrata smaku; zespół Kounisa (alergiczna dławica piersiowa związana ze skutkiem naczyniowym i alergiczny zawał mięśnia sercowego) związany z reakcją alergiczną na Kłopotogrel; silny krwotok; krwotok z rany pooperacyjnej; zapalenie naczyń; niedociśnienie tętnicze; krwawienie z dróg oddechowych (krwopłucie, krwotok płucny); skrzepi oskrzeli; śródmięśniowe zapalenie płuc; eozynofilia; zapalenie płuc; zapalenie z przewodu pokarmowego; zapalenie z zębami; zapalenie jamy ustnej; ostra niewydolność wątroby; zapalenie wątroby; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby; pęcherzowe zapalenie skóry (tokyczne martwicze zapalenie skóry); zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy; ostra uogólniona ostra krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis), obrzęk naczynioruchowy, zespół nadwrażliwości polekowej; polekowy rumień z eozynofilią i objawy ogólnoustrojowe (DRESS); obrzęk naczynioruchowy; wysypka rumieniowa lub łuszczyca się; pokrzywka; egzema; liszaj; plaski krwawienia w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego (krwawienia dostawowe); zapalenie stawów; ból stawów; ból mięśni; zapalenie mięśni; zapalenie naczyń; zwiększone stężenie kreatyniny we krwi; gorączka. * Informacje odnoszące się do Kłopotogrelu z częstością występowania „nieznana”. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych: Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosowania leku z ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndp@urpl.gov.pl. Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 09/2019, Rp - Lek wydany na receptę. Przed przepisaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Podmiot odpowiedzialny: Zentiva k.s., ul. Kabełkova 130, Dolní Měchlůvka, 102 37 Praga 10, Republika Czeska. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia nr: 15658. Informacji w Polsce udzieli: Zentiva Polska Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel.: 22 375 92 00.