

Farmakoterapia prewencyjna – czy warto stosować

Jadwiga Rogało-Szewczyk

GRK 2014-09-17

Farmakoterapia prewencyjna

Jest obok zmiany stylu życia podstawową metodą prewencji chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) i jej wprowadzenie wyjaśnia w ok. 20% zmniejszenie umieralności z powodu choroby wieńcowej, które wystąpiło w krajach rozwiniętych (zmiany dotyczące czynników ryzyka ok. 50%, wprowadzenie procedur inwazyjnych ok. 10%)

Farmakoterapia prewencyjna

Farmakoterapia prewencyjna obejmuje

stosowanie leków, które w ramach prewencji pierwotnej i/lub wtórnej zmniejszają ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia i zgonu z ich powodu, niezależnie od wpływu na główne czynniki ryzyka.

Farmakoterapia prewencyjna

Do grupy tej należą leki:

- **zwiększające przeżycie** (zmniejszające ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny)
 - leki przeciwplatekcyjne (kwas acetylosalicylowy i tienopirydyny)
 - inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin converting enzyme inhibitors ACEI)
 - blokery receptora angiotensynowego (angiotensin receptor blockers ARB)
 - kwasy tłuszczowe omega-3 (omówione w wytycznych PFP dotyczących leczenia dyslipidemii)

Farmakoterapia prewencyjna

Do grupy tej należą leki:

- **zmniejszające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych bez wpływu na przeżycie:**
 - szczepienia przeciwko grypie (omówione w wytycznych PFP dotyczących tzw. nowych czynników i markerów ryzyka sercowo-naczyniowego, które mają potencjalnie istotne znaczenie w strategii zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym)
 - iwabradyna.

Kwas acetylosalicylowy(ASA)

W prewencji pierwotnej

ASA zmniejsza ryzyko zawału serca u mężczyzn (o 32%) i udaru mózgu u kobiet (o 17%), nie wpływa jednak na ryzyko zgonu. Jego przewlekłe stosowanie zwiększa ryzyko krwawień (w tym stwarzających zagrożenia życia krwawień z przewodu pokarmowego lub śródczaszkowych).

Zaleca się, aby zachęcać pacjentów do stosowania ASA (75 mg/d), tylko jeśli potencjalna korzyść z jej stosowania jest większa niż ryzyko krwawienia. Dotyczy to zwykle osób, u których 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wg SCORE wynosi $>10\%$, pod warunkiem uzyskania odpowiedniej kontroli nadciśnienia tętniczego ($<140/90$ mm Hg), a także chorych na cukrzycę typu 1 lub 2 $>50.$ rż. (mężczyźni) i $>60.$ rż. (kobiety), u których współistnieje co najmniej 1 dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, tj. obciążający wywiad rodzinny, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia lub albuminuria.

Odradza się stosowania ASA w ramach prewencji pierwotnej u mężczyzn $<45.$ rż. i kobiet $<55.$ rż.

Kwas acetylosalicylowy(ASA)

W prewencji wtórnej ChSN(pacjenci ze świeżym zawałem serca lub udarem niedokrwiennym mózgu, niestabilną lub stabilną dusznicą bolesną, po zawale serca, udarze niedokrwiennym lub przejściowym niedokrwieniu mózgu, z chorobą tętnic obwodowych), **a także u chorych z migotaniem przedsionków** stosowanie ASA zmniejsza ryzyko zgonu o 15%.

Zaleca się stosowanie ASA w prewencji wtórnej ChSN, o ile nie ma przeciwwskazań:

- w jednorazowej dawce nasycającej 150-325 mg w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych i udaru niedokrwiennego mózgu
- do końca życia w dawce 75-100 mg/d u pacjentów z rozpoznaną ChSN; w przypadku nadwrażliwości na ASA zaleca się klopidogrel w dawce 75 mg/d.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość lub nietolerancja leku oraz aktywne krwawienie.

Klopidogrel

W ostrym zawale serca dodanie klopidogrelu do ASA na czas hospitalizacji zmniejsza ryzyko zgonu (o 7%). Dodanie klopidogrelu do ASA na okres 3-12 miesięcy po ostrym zespole wieńcowym bez uniesienia odcinka ST zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji (o 14%).

Zaleca się stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej: klopidogrelu w połączeniu z ASA u pacjentów:

- z ostrym zespołem wieńcowym w dawce nasycającej
- po ostrym zespole wieńcowym przez 12 miesięcy w dawce 75 mg/d
- ze stabilną chorobą niedokrwinną serca leczonych angioplastyką tętnic wieńcowych z wszczepieniem stentu metalowego (przez 1 miesiąc) lub powlekanego lekiem (przez 6-12 miesięcy) w dawce 75 mg/d.

Przeciwwskazania: do stosowania klopidogrelu stanowią: nadwrażliwość na lek, ciężkie uszkodzenie wątroby, czynne krwawienie, ciąża i okres karmienia piersią, świeży udar mózgu.

Statyny

Dyslipidemia

Charakteryzuje się nieprawidłowym stężeniem w surowicy na czczo jednej lub więcej frakcji lipoprotein lub ich składem. W praktyce klinicznej dyslipidemie definiuje się na podstawie wyników badań laboratoryjnych:

Hipercholesterolemia - stężenie cholesterolu całkowitego - TC (*total cholesterol*) ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i (lub) stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl),

Hipertriglicerydemia - stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl),

Małe stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) - stężenie HDL-C < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet,

Hiperlipidemia mieszana.

Statyny

Postępowanie w dyslipidemii

Polega na ocenie i kontroli wszystkich głównych czynników ryzyka ChSN.

Przed rozpoczęciem leczenia, w szczególności farmakologicznego, należy wykluczyć wtórne przyczyny dyslipidemii, ponieważ leczenie choroby podstawowej może być wystarczające.

Głównym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL.

Cel terapeutyczny dla LDL-C zależy od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz Załącznik nr 2 do Wytycznych), w której znajduje się pacjent: ryzyko bardzo duże < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), ryzyko duże < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl), ryzyko umiarkowane i małe < 3,0 mmol/l (115 mg/dl).

Statyny

Leczenie farmakologiczne - monoterapia:

Hipercholesterolemia - w leczeniu stosowane są: inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny), żywice anionowymienne (rezyny), selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). Lekami pierwszego wyboru powinny być **statyny**.

Zastosowanie **żywic anionowymiennych** ograniczają częste działania niepożądane. Lepiej niż granulowane żywice, tj. cholestyramina i kolestipol tolerowany jest kolesewelam w postaci tabletek. Lek ten jest kilkakrotnie silniejszy w działaniu od starych żywic i z tego powodu stosowany jest w dużo mniejszej dawce z takim samym efektem hipolipemizującym, jak cholestyramina i kolestipol. Rezyny zwiększają stężenie triglicerydów u pacjentów z hipertriglicerydemią.

Zarówno żywice anionowymienne, jak i **ezetymib** słabiej zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny. Leki te rzadko stosowane są w monoterapii (jeśli występuje nietolerancja statyn), natomiast mogą wspomóc statynę w osiągnięciu celu dla LDL-C. U chorych z ciężką hipercholesterolemią (rodzinną) może być konieczne stosowanie pozaustrojowego usuwania LDL (LDL afereza).

Statyny

Leczenie farmakologiczne - monoterapia:

Hipertriglicerydemia - w leczeniu stosowane są: fibraty, kwas nikotynowy, statyny oraz estry kwasów tłuszczowych omega-3. Sposób leczenia zależy od stężenia TG:

- **TG: 2,3-5,6 mmol/l (200-499 mg/dl)** - zaleca się rozpoczęcie terapii od statyn, jeśli stężenie cholesterolu LDL jest większe niż docelowe, lub fibratów bądź kwasu nikotynowego, jeśli stężenie LDL C odpowiada wartości docelowej. Głównym celem jest zmniejszenie ryzyka ChSN.
- **TG: $\geq 5,6$ mmol/l (≥ 500 mg/dl)** -zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratu (fenofibrat) lub kwasu nikotynowego, w razie potrzeby w skojarzeniu z kwasami tłuszczowymi omega 3 w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki. Po zmniejszeniu stężenia TG < 400 mg/dl, będzie wiadomo jakie jest stężenie LDL-C (z formuły Friedewalda). Jeśli będzie większe od wartości docelowej należy dodać statynę . Obowiązuje zakaz spożywania alkoholu oraz ścisła dieta niskotłuszczowa (jeśli test zimnej flotacji jest dodatni), poprawa kontroli glikemii u chorych na cukrzycę i rezygnacja z terapii estrogenowej.
- **TG: 1,7-2,3 mmol/l (150-199 mg/dl)** nie jest bezpośrednim celem farmakoterapii. Priorytetem jest uzyskanie docelowych wartości LDL-C za pomocą statyn w celu zmniejszenia ryzyka ChSN.

Leczenie hipolipemizujące - skojarzone

- **ciężka hipercholesterolemia** -jeśli leczenie statyną nie powoduje osiągnięcia docelowego stężenia LDL C, należy rozważyć dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL C o 18-20%) lub żywicy anionowymiennej,
- **hiperlipidemia mieszana** - po wstępnej terapii statyną można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy, jako lek trzeciego rzutu można zastosować kwasy tłuszczowe omega 3,
- **zespół chylomikronemii** - zaleca się połączenie fibratu z kwasami tłuszczowymi omega 3 (w ilości 2-4 g/dzień).

B-blokery

Przy przewlekłym stosowaniu po zawale serca zmniejszają ryzyko zgonu (o 23%).

Bisoprolol, karwedilol oraz metoprolol (bursztynian) zmniejszają ryzyko zgonu u pacjentów z objawową niewydolnością serca wynikającą ze zmniejszonej czynności skurczowej lewej komory (FW <35-45%) (o 30%).

Nebivolol zmniejsza ryzyko zgonu lub hospitalizacji u pacjentów >70. rż. z niewydolnością serca (o 14%).

b-blokery stosowane łącznie z inhibitorami konwertazy angiotensyny zmniejszają ryzyko zgonu u bezobjawowych pacjentów ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory o 25-30%.

B-blokery

Zaleca się stosowanie b-blokerów w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo- -naczyniowym przewlekłe do końca życia u chorych:

- po zawale serca, preferowane jest leczenie doustne, które powinno być rozpoczęte po ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego
- po ostrym zespole wieńcowym przez 12 miesięcy w dawce 75 mg/d
- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory <40% w klasie NYHA I-IV (bisoprolol, karwedilol, metoprolol [bursztynian], nebiwolol) B-blokery stosowane są także jako leki antyarytmiczne, przeciwdławicowe i hipotensyjne.

B-blokery

Zaleca się stosowanie b-blokerów w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo- -naczyniowym przewlekłe do końca życia u chorych:

- po zawale serca, preferowane jest leczenie doustne, które powinno być rozpoczęte po ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego
- po ostrym zespole wieńcowym przez 12 miesięcy w dawce 75 mg/d
- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory <40% w klasie NYHA I-IV (bisoprolol, karwedilol, metoprolol [bursztynian], nebiwolol) B-blokery stosowane są także jako leki antyarytmiczne, przeciwdławicowe i hipotensyjne.

B-blokery

Przeciwwskazania:

- źle kontrolowana astma oskrzelowa oraz blok przedsionkowo- komorowy II i III stopnia,
- zespół chorego węzła zatokowego, bradykardia zatokowa $<50/\text{min}$.

W przypadku przeciwwskazań do stosowania b-blokerów u osób po zawale serca bez cech niewydolności należy rozważyć zastosowanie **werapamilu** (zmniejsza ryzyko zgonu o 36%).

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Zmniejszają ryzyko zgonu u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez niewydolności serca (o 13%), z niewydolnością serca o różnej etiologii (o 16-27%), z bezobjawową dysfunkcją lewej komory o różnej etiologii (o 14-19%).

Zaleca się stosowanie ACEI w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo- -naczyniowych u chorych:

- ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ niezależnie od występowania objawów klinicznych niewydolności serca
- z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym
- z cukrzycą i albuminurią lub nadciśnieniem tętniczym, a także w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Ich włączenie należy rozważyć też u pozostałych pacjentów z potwierdzoną stabilną chorobą wieńcową oraz po zawale serca.

Przeciwwskazania: obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub jedynej tętnicy nerkowej, ciąża, kardiomiopatia z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory, ciężkie zwężenie zastawki aortalnej, stężenie potasu w surowicy >5 mmol/l (względne), stężenie kreatyniny w surowicy >220 μ mol/l (2,5 mg/dl) (względne).

Blokery receptora angiotensynowego

Dodanie ARB do ACEI u pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory redukuje ryzyko zgonu z przyczyn sercowo- -naczyniowych o 16% i hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 17 do 34%, ale nie wpływa na całkowite ryzyko zgonu.

U pacjentów z **niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową**, którzy nie tolerują ACEI, zastosowanie ARB w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20% oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 39%.

U pacjentów **po zawale serca** z niewydolnością serca lub zmniejszoną frakcją wyrzutową ARB w sposób podobny jak ACEI wpływają na ryzyko zgonu. **Z**

Blokery receptora angiotensynowego

Zaleca się stosowanie ARB w celu poprawy rokowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u pacjentów po zawale serca lub z niewydolnością serca nietolerujących ACEI oraz łącznie z ACEI u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz z utrzymującymi się objawami niewydolności serca mimo optymalnego leczenia przy pomocy ACEI i leku b-adrenolitycznego, o ile niestosowany jest jednocześnie antagonistą aldosteronu.

Przeciwwskazania takie jak, dla ACEI z wyjątkiem obrzęku naczynioruchowego. Nie powinno się dodawać ARB u chorych otrzymujących ACEI i antagonistę aldosteronu.

Antagoniści aldosteronu

Zmniejszają ryzyko zgonu u pacjentów z FW $\leq 35\%$ w klasie czynnościowej NYHA III lub IV leczonych ACEI i diuretykiem pętlowym o 30% (spironolakton) oraz u pacjentów po zawale serca z FW $\leq 40\%$ i objawami niewydolności serca lub cukrzycą leczonych ACEI lub ARB, b-blokerami i diuretykami o 15% (eplerenon).

Zaleca się stosowanie antagonistów aldosteronu w celu poprawy rokowania u chorych z niewydolnością serca w klasie czynnościowej III lub IV, FW $\leq 35\%$, leczonych optymalnie b-blokerem i ACEI lub ARB.

Przeciwwskazania: stężenie potasu we krwi $> 5,0$ mmol/l, stężenie kreatyniny w surowicy > 220 μ mol/l, połączenie ACEI i ARB, połączenie leku moczopędnego oszczędzającego potas z suplementami potasu

Uwagi

Farmakoterapia odgrywa istotną rolę w modyfikacji czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, których modyfikacja istotnie zmniejsza ryzyko ChSN.

Część leków stosowanych u pacjentów z ChSN nie wpływa na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale poprawia jakość życia. Do grupy tej należą m.in. azotany stosowane w stabilnej postaci choroby niedokrwiennej serca celem zniesienia objawów dławicowych, a także digoksyna lub leki diuretyczne stosowane w niewydolności serca.