

Farmakologia wykład 2 – 21.05.2026

Spis zagadnień

1. Nadciśnienie tętnicze – definicja, podział i patogeneza
2. Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) – fizjologia i znaczenie kliniczne
3. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE inhibitory) i sartany
4. Beta-blokery – mechanizm działania i zastosowanie kliniczne
5. Diuretyki – tiazydowe, pętlowe i oszczędzające potas
6. Antagoniści kanału wapniowego i pozostałe leki hipotensyjne
7. Strategia leczenia nadciśnienia tętniczego – priorytety i schematy terapeutyczne
8. Hipercholesterolemia – patogeneza, diagnostyka i leczenie statynami
9. Pozostałe leki hipolipemizujące – ezetymib, fibraty, inhibitory PCSK9
10. Choroba niedokrwienna serca – patomechanizm, leki przeciwplatekcyjne i dodatkowe leki kardiologiczne

1. Nadciśnienie tętnicze – definicja, podział i patogeneza

Znaczenie kliniczne nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najsilniejszych i najczęstszych czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Podobnie jak cukrzyca typu 2 i hipercholesterolemia, przez wiele lat może przebiegać zupełnie bezobjawowo, co sprawia, że bywa rozpoznawane dopiero w momencie wystąpienia groźnych powikłań. Najważniejsze powikłania nadciśnienia tętniczego to:

- **zawał mięśnia sercowego** – wynikający z miażdżycy tętnic wieńcowych przyspieszonej przez nadciśnienie,
- **udar niedokrwienny mózgu** – wynikający z miażdżycy tętnic szyjnych, kręgowych i mózgowych,
- **przerost lewej komory serca** – wynikający z przewlekłego zwiększonego obciążenia następczego (afterload),
- **niewydolność serca** – jako konsekwencja długotrwałego przerostu i włóknienia mięśnia sercowego,
- **przewlekła choroba nerek** – nadciśnienie jest drugą najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek, zaraz po cukrzycy typu 2,
- **progresja miażdżycy tętnic kończyn dolnych** – prowadząca do chromania przestankowego.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego zależy od metody pomiaru ciśnienia. Obowiązują trzy różne zestawy wartości progowych:

Metoda pomiaru	Ciśnienie skurczowe	Ciśnienie rozkurczowe
Pomiar gabinetowy	≥ 140 mmHg	≥ 90 mmHg
Pomiar domowy	≥ 135 mmHg	≥ 85 mmHg
Holter ciśnieniowy (ABPM)	≥ 130 mmHg	≥ 80 mmHg

Różnice wynikają z tzw. **efektu białego fartucha** – pacjent w gabinecie lekarskim jest zestresowany samym faktem pomiaru, co sztucznie zawyża wynik. Dlatego wartości progowe dla pomiarów gabinetowych są wyższe niż dla pomiarów domowych i holtera ciśnieniowego. Jeśli na przykład holter ciśnieniowy wykazuje średnie ciśnienie dobowe 130/80 mmHg, rozpoznajemy nadciśnienie tętnicze, mimo że w gabinecie takie ciśnienie byłoby uznane za prawidłowe.

Stopnie nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze dzielimy na trzy stopnie, co ma bezpośrednie przełożenie na postępowanie terapeutyczne:

- **Nadciśnienie I stopnia:** ciśnienie skurczowe 140–159 mmHg lub rozkurczowe 90–99 mmHg. Na początku można rozważyć samą modyfikację stylu życia (redukcja masy ciała, zmiana diety, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie soli). Farmakoterapię włączamy, jeśli modyfikacja stylu życia nie przynosi efektów lub jeśli pacjent ma dodatkowe czynniki ryzyka (cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroba wieńcowa).
- **Nadciśnienie II stopnia:** ciśnienie skurczowe 160–179 mmHg lub rozkurczowe 100–109 mmHg. Od chwili rozpoznania obowiązuje zarówno modyfikacja stylu życia, jak i farmakoterapia.
- **Nadciśnienie III stopnia (przełom nadciśnieniowy):** ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg lub rozkurczowe ≥ 110 mmHg. Natychmiastowe włączenie leków hipotensyjnych jest obowiązkowe. Pacjenta z takim ciśnieniem

nie wolno odesłać do domu bez obniżenia ciśnienia do bezpiecznych wartości.

Podział etiologiczny – pierwotne i wtórne nadciśnienie tętnicze

W **90% przypadków** nadciśnienie tętnicze jest **pierwotne** (samoistne) – wynika z kombinacji czynników genetycznych, psychicznych i środowiskowych (nieprawidłowy styl życia, dieta bogata w sól, otyłość, brak aktywności fizycznej, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu).

W **10% przypadków** mamy do czynienia z **nadciśnieniem wtórnym**, czyli takim, które jest objawem innej choroby. Z góry zakładamy, że nadciśnienie jest pierwotne, ale poszerzamy diagnostykę w kierunku przyczyn wtórnych, gdy mamy do czynienia z **nadciśnieniem tętniczym opornym**.

Nadciśnienie tętnicze oporne to nadciśnienie, w którym nie udaje się osiągnąć celów terapeutycznych pomimo zastosowania **trzech leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania, w tym przynajmniej jednego diuretyku**. Taka sytuacja powinna skłonić do poszukiwania wtórnych przyczyn nadciśnienia.

Najczęstsze przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego:

- **Hiperaldosteronizm pierwotny (zespół Conna)** – najczęstsza przyczyna wtórnego nadciśnienia; gruczolaki nadnerczy produkują nadmiar aldosteronu, który zatrzymuje sód i wodę, podnosząc ciśnienie.
- **Choroby nerek** – przewlekła choroba nerek może prowadzić do nadciśnienia opornego.
- **Koarktacja aorty** – zwężenie aorty powoduje nadciśnienie w górnej połowie ciała.
- **Zespół obturacyjnego bezdechu sennego** – nocne epizody niedotlenienia aktywują układ współczulny i układ RAA.
- **Inne:** guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma), nadczynność tarczycy, zespół Cushinga.

Objawy kliniczne i modyfikacja stylu życia

Nadciśnienie tętnicze bardzo często przebiega **bezobjawowo**. Jeśli objawy się pojawiają, są niespecyficzne: bóle głowy (szczególnie poranne, potyliczne), pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, szumy uszne. Stąd nadciśnienie może przez wiele lat pozostawać nierozpoznane, a pierwszym jego objawem bywa zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny mózgu.

Modyfikacja stylu życia obejmuje:

- redukcję masy ciała i normalizację BMI,
- ograniczenie spożycia soli kuchennej (poniżej 5 g na dobę),
- zwiększenie aktywności fizycznej (minimum 150 minut umiarkowanego wysiłku tygodniowo),
- zaprzestanie palenia tytoniu,
- ograniczenie spożycia alkoholu,
- stosowanie diety śródziemnomorskiej lub diety DASH (bogata w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, ryby).

2. Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) – fizjologia i znaczenie kliniczne

Fizjologiczna rola układu RAA

Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) jest jednym z najważniejszych układów regulujących ciśnienie tętnicze i gospodarkę wodno-elektrolitową w organizmie człowieka. Jego fizjologicznym zadaniem jest **ochrona organizmu przed hipotensją**, czyli przed nadmiernym spadkiem ciśnienia tętniczego, na przykład w wyniku odwodnienia lub utraty krwi.

Kaskada układu RAA przebiega następująco:

1. **Spadek ciśnienia perfuzji w tętnicy nerkowej** → komórki aparatu przykłębuszkowego nerki wykrywają zmniejszone ciśnienie.
2. **Wzrost produkcji reniny** → rośnie aktywność reninowa osocza.
3. **Renina przekształca angiotensynogen w angiotensynę I** → angiotensynogen jest białkiem produkowanym przez wątrobę.
4. **Konwertaza angiotensyny (ACE) przekształca angiotensynę I w angiotensynę II** → ACE jest enzymem obecnym głównie w śródbłonku naczyń płucnych.
5. **Angiotensyna II wywiera wielokierunkowe działanie biologiczne** → prowadząc do wzrostu ciśnienia tętniczego i retencji wody.

Działanie biologiczne angiotensyny II

Angiotensyna II jest kluczowym efektem układu RAA i wykazuje **plejotropowe** (wielokierunkowe) działanie na układ sercowo-naczyniowy. Zrozumienie tego działania jest absolutnie kluczowe dla zrozumienia mechanizmu działania leków hipotensyjnych i kardiologicznych.

Działania angiotensyny II:

- **Obkurczenie mięśni gładkich ściany naczyń** – dotyczy wszystkich tętniczek, w tym tętnic wieńcowych. Konsekwencją jest wzrost ciśnienia tętniczego, szczególnie rozkurczowego, poprzez zwiększenie oporu obwodowego (afterload).
- **Przebudowa naczyń i serca** – angiotensyna II stymuluje przerost komórek mięśni gładkich naczyń oraz przerost i **włóknienie mięśnia sercowego**. Długotrwałe podwyższone stężenie angiotensyny II ma zatem działanie **kardiotoksyczne**.
- **Działanie aterogenne i prozakrzepowe** – angiotensyna II aktywuje płytki krwi i hamuje śródbłonkową syntazę tlenu azotu (eNOS). Tlenek azotu (NO) jest kluczowy dla prawidłowej funkcji śródbłonka naczyniowego – ma działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Zahamowanie jego produkcji prowadzi do stanu zapalnego w obrębie tętniczek i zwiększa ryzyko powstawania nowych blaszek miażdżycowych.
- **Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy** – angiotensyna II zwiększa napięcie układu współczulnego, co prowadzi do zwiększonego wyrzutu adrenaliny i noradrenaliny (katecholamin).
- **Działanie nefrotoksyczne** – angiotensyna II zwiększa ryzyko włóknienia kłębuszkowego i śródmiąższowego nerek, przyspieszając progresję przewlekłej choroby nerek.
- **Stymulacja wydzielania aldosteronu** – angiotensyna II działa na korę nadnerczy, zwiększając produkcję aldosteronu.

Działanie aldosteronu i jego konsekwencje kliniczne

Aldosteron jest hormonem mineralokortykoidowym produkowanym przez korę nadnerczy. Jego działanie polega na:

- **zwiększeniu zwrotnego wchłaniania jonów sodu (Na⁺) z moczu do krwioobiegu** – jony sodu są aktywne osmotycznie, więc za nimi podąża woda. Prowadzi to do wzrostu objętości wewnątrznaczyniowej.
- **zwiększeniu wydalania jonów potasu (K⁺) z moczem** – aldosteron wymienia sód na potas w kanalikach nerkowych.

Konsekwencje nadmiernego stężenia aldosteronu (hiperaldosteronizmu):

- **wzrost objętości wewnątrznaczyniowej** → wzrost ciśnienia tętniczego (szczególnie skurczowego),
- **hipokalemia** – niedobór potasu w surowicy, wynikający z nadmiernego wydalania potasu z moczem,
- **obrzęki** – zatrzymanie wody w organizmie.

Układ RAA a niewydolność serca – błędne koło

Zrozumienie powiązania układu RAA z niewydolnością serca jest kluczowe dla zrozumienia farmakoterapii tej choroby.

Niewydolność serca to stan, w którym serce nie jest w stanie skutecznie przepompowywać krwi, co prowadzi do spadku rzutu sercowego. Najczęstszą przyczyną jest choroba wieńcowa i przebyty zawał mięśnia sercowego.

Mechanizm błędnego koła w niewydolności serca:

1. Spadek rzutu sercowego → gorsza perfuzja nerek.
2. Nerki interpretują to jako zagrożenie hipotensją → **aktywacja układu RAA**.
3. Wzrost stężenia angiotensyny II i aldosteronu → retencja sodu i wody → wzrost objętości wewnątrznaczyniowej (wzrost **preloadu**).
4. Zdrowe serce poradziłoby sobie z większą objętością krwi (prawo Starlinga). Natomiast **niewydolne serce nie jest w stanie przepompować nadmiaru płynów**.
5. Dochodzi do **zastoju płynów** – w płucach (obrzęk płuc, duszność, trzeszczenia przy podstawie płuc) i w kończynach dolnych (ciastowate, obustronne obrzęki).
6. Jednocześnie angiotensyna II nasila **włóknienie mięśnia sercowego**, co jeszcze bardziej pogarsza jego funkcję.

Obraz kliniczny zaostrzenia niewydolności serca:

- narastająca duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego,
- obustronne, ciastowate obrzęki kończyn dolnych,
- trzeszczenia przy podstawie płuc (obrzęk płuc),
- w badaniu fizykalnym: powiększenie wątroby, wypełnienie żył szyjnych.

Wpływ leków na stężenie jonów potasu – zagadnienie egzaminacyjne

Jest to jedno z kluczowych zagadnień egzaminacyjnych. Należy zapamiętać, które leki gromadzą potas, a które go usuwają:

Lek / grupa leków	Wpływ na stężenie potasu
ACE inhibitory	Wzrost K+ (hiperkalemia)
Sartany (ARB)	Wzrost K+ (hiperkalemia)
Antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon)	Wzrost K+ (diuretyki oszczędzające potas)
Diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd, indapamid)	Spadek K+ (hipokalemia)
Diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid)	Spadek K+ (hipokalemia)

Praktyczne znaczenie: jeśli u pacjenta z niewydolnością serca stosujemy jednocześnie ACE inhibitor i antagonistę aldosteronu (np. ramipryl + spironolakton), istnieje ryzyko **hiperkalemii** – nadmiernego wzrostu stężenia potasu. U takich pacjentów konieczna jest regularna kontrola stężenia potasu w surowicy.

3. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE inhibitory) i sartany

Mechanizm działania ACE inhibitorów

ACE inhibitory (inhibitory konwertazy angiotensyny, ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) to leki, które **blokują enzym konwertazę angiotensyny**, odpowiedzialny za przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II prowadzi do odwrócenia wszystkich jej niekorzystnych działań biologicznych.

Konsekwencje zablokowania konwertazy angiotensyny:

- **Rozkurcz tętniczek** → **obniżenie ciśnienia tętniczego** (działanie hipotensyjne).
- **Zmniejszenie włóknienia mięśnia sercowego** → **działanie kardioprotekcyjne**.
- **Zmniejszenie stanu zapalnego w śródbłonku naczyniowym** → **działanie przeciwmiażdżycowe** (poprzez zwiększenie syntezy tlenu azotu przez śródbłonek).
- **Rozkurcz tętniczki odprowadzającej nerki** → zmniejszenie ciśnienia filtracyjnego → **działanie nefroprotekcyjne** (zapobieganie hiperfiltracji).
- **Zmniejszenie wydzielania aldosteronu** → słabe działanie diuretyczne oszczędzające potas.

Dodatkowe działanie ACE inhibitorów – bradykinina i kalidyna: konwertaza angiotensyny jest identyczna z enzymem kininazą II, który rozkłada bradykininę i kalidynę. ACE inhibitory, blokując ten enzym, **zwiększają stężenie bradykininy i kalidyny**. Peptydy te mają silne działanie przeciwzapalne w śródbłonku naczyniowym i dodatkowo rozszerzają naczynia. To sprawia, że ACE inhibitory mają **silniejsze działanie przeciwmiażdżycowe niż sartany** i są lekami pierwszego wyboru.

Działanie nefroprotekcyjne – wyjaśnienie mechanizmu

Ciśnienie filtracyjne w kłębuszku nerkowym zależy od stosunku średnicy tętniczki doprowadzającej do tętniczki odprowadzającej. W przewlekłej chorobie nerek dochodzi do uszkodzenia części nefronów, a ich funkcję przejmują zdrowe nefrony – dochodzi do **hiperfiltracji** (nadmiernej filtracji kłębuszkowej). Hiperfiltracja przyspiesza zużycie zdrowych nefronów i włóknienie nerek.

ACE inhibitory **rozkurczają tętniczkę odprowadzającą** → zmniejszają ciśnienie filtracyjne → zapobiegają hiperfiltracji → **spowalniają progresję przewlekłej choroby nerek**.

Dla porównania: flozyny (inhibitory SGLT2) działają nefroprotekcyjnie poprzez **obkurczenie tętniczki doprowadzającej**, co również zmniejsza ciśnienie filtracyjne. Są to dwa różne mechanizmy nefroprotekcji, które mogą się uzupełniać.

Wskazania do ACE inhibitorów

ACE inhibitory są lekami o wyjątkowo szerokim spektrum wskazań, wynikającym z ich plejotropowego działania:

1. **Nadciśnienie tętnicze** – lek pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów poniżej 65. roku życia.
2. **Choroba wieńcowa (przewlekły zespół wieńcowy)** – działanie przeciwmiażdżycowe i kardioprotekcyjne.
3. **Stan po zawale mięśnia sercowego** – zmniejszenie ryzyka kolejnego incydentu, zapobieganie przebudowie serca.
4. **Stan po udarze niedokrwiennym mózgu** – działanie przeciwmiażdżycowe.
5. **Niewydolność serca** – blokada układu RAA, zapobieganie kolejnym zaostrzeniom.

6. **Przewlekła choroba nerek** – działanie nefroprotecyjne, spowolnienie progresji.

Przeciwwskazania do ACE inhibitorów

- **Ciąża** – ACE inhibitory są absolutnie przeciwwskazane w ciąży (działanie teratogenne). Nie są zalecane u kobiet w wieku prokreacyjnym.
- **Hiperkalemia** – wyjściowo podwyższone stężenie potasu jest przeciwwskazaniem.
- **Obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki** – rozkurcz tętniczki odprowadzającej przy braku przepływu przez tętniczkę doprowadzającą może doprowadzić do całkowitego zatrzymania filtracji kłębuszkowej i ostrego uszkodzenia nerek.
- **Obrzęk naczynioruchowy** w wywiadzie po ACE inhibitorach.

Działania niepożądane ACE inhibitorów

- **Hipotensja** – szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca, którzy wyjściowo mają niskie ciśnienie.
- **Hiperkalemia** – szczególnie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub przy jednoczesnym stosowaniu antagonistów aldosteronu.
- **Suchy, uporczywy kaszel** – wynikający ze zwiększonego stężenia bradykininy. Jest to najczęstsze działanie niepożądane, które może zmuszać do zamiany ACE inhibitora na sartan.
- **Obrzęk naczynioruchowy** – rzadkie, ale potencjalnie groźne powikłanie.
- **Ostra niewydolność nerek** – u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Przykłady leków:

- **Kaptopryl** – krótko działający, stosowany doraźnie (SOR, izba przyjęć, gabinet POZ) do szybkiego obniżenia ciśnienia.
- **Ramipryl** – długo działający, stosowany w leczeniu przewlekłym (dawka 2,5–10 mg/dobę).
- **Peryndopryl** – długo działający (dawka 5–10 mg/dobę).
- **Lizinopryl, zofenopryl** – inne preparaty długo działające.

Sartany (antagoniści receptora angiotensyny II, ARB)

Sartany (ang. *angiotensin receptor blockers*, ARB) to leki, które **blokują receptor dla angiotensyny II** (receptor AT1). Angiotensyna II jest produkowana w normalnych ilościach, ale nie może wykazywać swojego działania biologicznego, ponieważ jej receptor jest zablokowany.

Mechanizm działania: identyczny efekt końcowy jak ACE inhibitorów – odwrócenie działania angiotensyny II. Jednak sartany **nie hamują kininazy II**, więc nie zwiększają stężenia bradykininy i kalidyny. Oznacza to, że:

- sartany **nie powodują kaszlu** (brak bradykininy),
- sartany mają **nieco słabsze działanie przeciwmiażdżycowe** niż ACE inhibitory (brak dodatkowego działania przeciwzapalnego bradykininy).

Zasada wyboru między ACE inhibitorami a sartanami:

- ACE inhibitory są **lekami pierwszego rzutu** – przynoszą większe korzyści.
- Sartany stosujemy, gdy ACE inhibitory są **źle tolerowane** (kaszel, obrzęk naczynioruchowy, reakcje uczuleniowe).
- Stosowanie sartanu zamiast ACE inhibitora u pacjenta, który dobrze toleruje ACE inhibitor, jest błędem terapeutycznym – pozbawia pacjenta dodatkowych korzyści.

Wskazania, przeciwwskazania i działania niepożądane sartanów są identyczne jak ACE inhibitorów, z wyjątkiem braku kaszlu jako działania niepożądanego.

Przykłady leków: losartan, kandesartan, telmisartan, walsartan.

Antagoniści aldosteronu (blokery receptora mineralokortykoidowego)

Spironolakton i eplerenon to leki blokujące receptor dla aldosteronu. Ich działanie jest odwrotne do działania aldosteronu:

- **zwiększone wydalanie sodu i wody z moczem** (efekt diuretyczny),
- **zatrzymanie potasu** (stąd nazwa: diuretyki oszczędzające potas).

Wskazania:

- **Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory** (szczególnie poniżej 35%) – jako trzeci lek blokujący układ RAA, gdy ACE inhibitor i beta-bloker są niewystarczające.
- **Nadciśnienie tętnicze odporne** – szczególnie gdy przyczyną jest hiperaldosteronizm pierwotny.
- **Finerenon** (nowy antagonist aldosteronu) – stosowany w przewlekłej chorobie nerek jako trzecia grupa leków nefroprotekcyjnych (obok flozyn i ACE inhibitorów/sartanów).

Różnica między spironolaktonem a eplerenonem: spironolakton może blokować również receptory dla testosteronu, co u mężczyzn może powodować **ginekomastię** (przerost gruczołów piersiowych) i **zaburzenia libido**. Eplerenon jest bardziej swoisty – blokuje głównie receptory dla aldosteronu, bez wpływu na receptory androgenowe. Dlatego u mężczyzn z niewydolnością serca preferuje się eplerenon.

4. Beta-blokery – mechanizm działania i zastosowanie kliniczne

Układ współczulny i katecholaminy

Zrozumienie działania beta-blokerów wymaga znajomości fizjologii układu współczulnego. **Adrenalina i noradrenalina** (katecholaminy) są hormonami walki i ucieczki – fizjologicznie mobilizują organizm do działania w sytuacjach stresowych. Problem pojawia się, gdy dochodzi do **przewlekłej nadaktywacji układu współczulnego**, co ma miejsce m.in. w niewydolności serca.

Katecholaminy działają na receptory adrenergiczne:

- **Receptory beta-1** – obecne w mięśniu sercowym i węźle zatokowo-przedsionkowym.
- **Receptory beta-2** – obecne w oskrzelach (rozkurcz oskrzeli) i naczyniach obwodowych.
- **Receptory alfa-1** – obecne w tętniczkach (obkurczenie naczyń).

Działanie adrenaliny na serce

Pobudzenie receptorów beta-1 przez adrenalinę wywołuje trzy efekty:

1. **Działanie chronotropowe dodatnie** – pobudzenie węzła zatokowo-przedsionkowego (głównego generatora rytmu serca) → wzrost częstotliwości pracy serca → **tachykardia** (tętno > 100/min). Warto pamiętać, że już tętno spoczynkowe powyżej 80/min jest szkodliwe i zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

1. **Działanie dromotropowe dodatnie** – wzrost szybkości przewodzenia impulsu elektrycznego przez układ bodźco-przewodzący (węzeł przedsionkowo-komorowy, pęczek Hisa) → szybsze przewodzenie impulsu z przedsionków do komór → dodatkowy wzrost częstotliwości pracy serca.

1. **Działanie inotropowe dodatnie** – wzrost siły skurczu mięśnia sercowego → wzrost ciśnienia skurczowego.

Konsekwencją szybkiej i silnej pracy serca jest **zwiększone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i substraty energetyczne** (glukozę, kwasy tłuszczowe). Jednocześnie szybka akcja serca skraca **okres rozkurczu** – a to właśnie w rozkurczu krew przepływa przez tętnice wieńcowe, odżywiając mięsień sercowy. Szybka akcja serca = krótszy rozkurcz = gorsze odżywienie mięśnia sercowego.

Mechanizm działania beta-blokerów

Beta-blokery blokują receptory beta-1 w sercu, wywierając działanie **przeciwstawne do adrenaliny**:

- **Działanie chronotropowe ujemne** – zwolnienie impulsacji w węźle zatokowo-przedsionkowym → **zwolnienie akcji serca** (bradykardia).
- **Działanie dromotropowe ujemne** – zwolnienie przewodzenia impulsu przez układ bodźco-przewodzący.
- **Działanie inotropowe ujemne** – zmniejszenie siły skurczu mięśnia sercowego → **mnijšie ciśnienie skurczowe**.

Konsekwencje zwolnienia akcji serca:

- Mniejsze zużycie energii (glukozy, kwasów tłuszczowych, tlenu) przez komórki mięśnia sercowego.
- Dłuższy okres rozkurczu → **lepszy przepływ krwi przez tętnice wieńcowe** → lepsze odżywienie mięśnia sercowego.
- Poprawa tolerancji wysiłku fizycznego u pacjentów z chorobą wieńcową i niewydolnością serca.

Obrazowe określenie mechanizmu działania beta-blokerów: są to leki, które **poprawiają odżywienie mięśnia sercowego** poprzez zwolnienie jego pracy.

Podział beta-blokerów

Rodzaj	Przykłady	Charakterystyka
Nieselektywne (beta-1 i beta-2)	Propranolol	Blokują beta-1 w sercu i beta-2 w oskrzelach → ryzyko skurczu oskrzeli
Kardioselektywne (głównie beta-1)	Metoprolol, bisoprolol, nebivolol	Blokują beta-1 w sercu bez istotnego wpływu na beta-2 w oskrzelach
Alfa-beta-blokery	Karwedilol, labetalol	Blokują beta-1 w sercu + alfa-1 w tętniczkach → dodatkowe rozszerzenie naczyń

Nebivolol – nowoczesny beta-bloker kardioselektywny z dodatkowym działaniem rozszerzającym naczynia obwodowe poprzez wpływ na syntezę tlenu azotu.

Karwedilol – alfa-beta-bloker z dodatkowym działaniem antyoksydacyjnym i antyproliferacyjnym. Szczególnie ceniony w leczeniu niewydolności serca.

Wskazania do beta-blokerów

1. **Choroba wieńcowa (przewlekły zespół wieńcowy)** – poprawa odżywienia mięśnia sercowego, zmniejszenie dolegliwości wieńcowych, poprawa tolerancji wysiłku.
2. **Stan po zawale mięśnia sercowego** – zmniejszenie ryzyka kolejnego zawału, poprawa rokowania.
3. **Niewydolność serca** – poprawa odżywienia mięśnia sercowego, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń.
4. **Migotanie przedsionków** – kontrola częstotliwości rytmu komór poprzez działanie dromotropowe ujemne (spowolnienie przewodzenia przez węzeł przedsionkowo-komorowy).
5. **Nadciśnienie tętnicze** – szczególnie u pacjentów ze zwiększoną spoczynkową akcją serca (> 80/min) oraz u kobiet w wieku prokreacyjnym planujących ciążę.

Beta-blokery a migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków to stan, w którym ektopowe miejsca pobudzenia w przerośniętej mięśniówce przedsionków generują impulsy elektryczne z częstotliwością 300–350/min. Węzeł zatokowo-predsionkowy jest „pokonywany” przez te ektopowe wyładowania. Przedsionki nie kurczą się efektywnie hemodynamicznie – zamiast skurczu dochodzi do ich migotania.

Konsekwencje migotania przedsionków:

- **Zastój krwi w uszku lewego przedsionka** → ryzyko tworzenia skrzepin → ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu, zawału serca, zatoru tętnicy kończyny dolnej lub tętnicy krezkowej.
- **Szybka akcja komór** (150–180/min) – układ bodźco-przewodzący nie może przewodzić tak szybko jak przedsionki, ale i tak przewodzi z dużą częstotliwością → krótki rozkurcz → złe odżywienie mięśnia sercowego → duszność, pogorszenie tolerancji wysiłku.

Beta-blokery w migotaniu przedsionków działają poprzez **działanie dromotropowe ujemne** – spowalniają przewodzenie przez węzeł przedsionkowo-komorowy, zmniejszając częstotliwość rytmu komór do bezpiecznych wartości (np. 80–90/min). Nie przywracają rytmu zatokowego, ale kontrolują częstotliwość komór.

Przeciwwskazania do beta-blokerów

- **Astma oskrzelowa i POChP** – szczególnie przy stosowaniu nieselektywnych beta-blokerów (propranolol). Beta-blokery kardioselektywne (metoprolol, bisoprolol) można ostrożnie stosować u pacjentów z POChP, ale wymagają monitorowania.
- **Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia** – wyjściowa bradykardia lub zaburzenia przewodzenia.
- **Wyczynowi sportowcy** – beta-blokery zmniejszają maksymalną wydolność fizyczną.

Ważne: beta-blokery **nie są przeciwwskazane w ciąży** – są bezpieczną grupą leków hipotensyjnych, które można stosować u kobiet w ciąży i kobiet w wieku prokreacyjnym.

Działania niepożądane beta-blokerów

- **Bradykardia** – tętno poniżej 60/min. Docelowa akcja serca u pacjentów kardiologicznych to 60/min w spoczynku.
- **Hipotensja** – szczególnie u pacjentów z niewydolnością serca.
- **Skurcz oskrzeli** – przy stosowaniu nieselektywnych beta-blokerów.
- **Zmniejszenie tolerancji wysiłku** – u sportowców wyczynowych.

Dawkowanie przykładowe:

- Bisoprolol: 2,5–10 mg/dobę.

- Metoprolol (preparaty o standardowym uwalnianiu): 25–100 mg/dobę; preparaty o przedłużonym uwalnianiu: 50–200 mg/dobę.
- Nebivolol: 5–10 mg/dobę.

5. Diuretyki – tiazydowe, pętlowe i oszczędzające potas

Diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne

Diuretyki tiazydowe (hydrochlorotiazyd) i **tiazydopodobne** (indapamid) to leki moczopędne, które obniżają ciśnienie tętnicze poprzez **zwiększone wydalanie jonów sodu wraz z wodą przez nerki**. Mechanizm polega na hamowaniu kotransportera Na-Cl w kanaliku dystalnym nerki.

Wpływ na elektrolity:

- Zwiększone wydalanie: sód, potas, magnez, chlorki, fosforany, wodorowęglany.
- Zmniejszone wydalanie: **wapń** (diuretyki tiazydowe gromadzą wapń w organizmie – korzystne u pacjentów z osteoporozą).
- Zwiększone stężenie: **kwas moczowy** (diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie kwasu moczowego – niekorzystne u pacjentów z dną moczanową).

Wskazania: nadciśnienie tętnicze – diuretyki tiazydowe są jedną z trzech podstawowych grup leków pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Przeciwwskazania:

- Hipokalemia (wyjściowy niedobór potasu),
- Hiperkalcemia (wyjściowo podwyższone stężenie wapnia),
- Hiponatremia (wyjściowo niskie stężenie sodu),
- Dna moczanowa lub hiperurykemia,
- Ciąża.

Działania niepożądane:

- Hipokalemia – niedobór potasu (ważne: jeśli stosujemy diuretyk tiazydowy w monoterapii, po pewnym czasie może dojść do hipokalemii; połączenie z ACE inhibitorem może równoważyć ten efekt).
- Hiperkalcemia,
- Hiponatremia,
- Hipomagnezemia,
- Hipowolemia (odwodnienie przy nadmiernym stosowaniu),
- Wzrost stężenia kwasu moczowego.

Preparaty:

- Hydrochlorotiazyd – krótko działający.
- Indapamid – preferowany, szczególnie preparaty o przedłużonym uwalnianiu (dłuższy czas działania, lepsza tolerancja).

Diuretyki pętlowe

Diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid) to **najsilniejsze i najszybciej działające leki moczopędne**. Mechanizm działania polega na hamowaniu transportu jonów chlorkowych we **wstępującym odcinku pętli Henlego** (stąd nazwa). Prowadzi to do masywnego wydalania sodu, potasu, wapnia, magnezu, fosforanów i chlorków wraz z wodą.

Kiedy stosujemy diuretyki pętlowe? Zawsze wtedy, gdy potrzebujemy **szybkiej i silnej diurezy**:

- **Zaostrzenie niewydolności serca** – obrzęk płuc, masywne obrzęki kończyn dolnych.
- Wodobrzusze.
- Przełom nadciśnieniowy.
- Stany wymagające pilnego usunięcia nadmiaru płynów.

Ważna zasada: diuretyki pętlowe są lekami **ostrego leczenia** zaostrzeń niewydolności serca, ale **nie są lekami z wyboru w leczeniu przewlekłym** niewydolności serca. W leczeniu przewlekłym dużo większe znaczenie mają blokery układu RAA (ACE inhibitory, sartany, antagoniści aldosteronu) i flosyny.

Furosemid vs torasemid:

- Furosemid – krótki czas działania; w ostrym obrzęku płuc podawany w pompie infuzyjnej lub w częstych dawkach (2–3 razy/dobę).

- Torasemid – dłuższy czas działania; może być stosowany raz na dobę; w nadciśnieniu tętniczym typowa dawka to 5 mg/dobę.

Diuretyki pętlowe u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek: wyjątkowo, diuretyki pętlowe zachowują skuteczność nawet w stadium G4 przewlekłej choroby nerek i w schyłkowej niewydolności nerek, gdy większość innych grup leków hipotensyjnych przestaje działać. Mogą być stosowane jako leki hipotensyjne u tych pacjentów.

Przeciwwskazania:

- Niewydolność nerek ze skąpomoczem (anuria),
- Hipokalemia,
- Hipotensja i odwodnienie,
- Hiponatremia.

Działania niepożądane:

- Utrata elektrolitów: hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia.
- Spadek ciśnienia tętniczego (hipotensja).
- Odwodnienie.

Diuretyki oszczędzające potas (antagoniści aldosteronu)

Mechanizm działania i charakterystyka spironolaktonu i eplerenonu zostały szczegółowo omówione w sekcji 3 (w kontekście blokady układu RAA). Poniżej podsumowanie kluczowych informacji:

Mechanizm: blokada receptora dla aldosteronu → odwrócenie działania aldosteronu → wydalenie sodu i wody z moczem + zatrzymanie potasu.

Wskazania:

- Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (szczególnie < 35%).
- Nadciśnienie tętnicze oporne (szczególnie gdy przyczyną jest hiperaldosteronizm pierwotny).
- Finerenon – przewlekła choroba nerek (jako trzecia grupa leków nefroprotekcyjnych).

Spironolakton vs eplerenon:

- Spironolakton – może blokować receptory androgenowe → ginekomastia i zaburzenia libido u mężczyzn.
- Eplerenon – bardziej swoisty, bez wpływu na receptory androgenowe → preferowany u mężczyzn.

Dawkowanie:

- Spironolakton: 25–100 mg/dobę.
- Eplerenon: 25–50 mg/dobę.

6. Antagoniści kanału wapniowego i pozostałe leki hipotensyjne

Antagoniści kanału wapniowego – podział i mechanizm działania

Antagoniści kanału wapniowego (blokery kanału wapniowego, CCB – *calcium channel blockers*) to leki, które hamują napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Zmniejszenie stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego prowadzi do rozkurczu mięśni gładkich naczyń → rozszerzenia tętniczek → obniżenia ciśnienia tętniczego.

Dzielimy je na dwie grupy:

1. Dihydropirydynowe antagoniści kanału wapniowego:

- Amlodypina, nitrendypina, lacydypina, lerkaniidypina.
- Działają głównie na mięśnie gładkie naczyń → silne działanie hipotensyjne.
- Minimalne działanie na mięsień sercowy.
- Są to **typowe leki hipotensyjne** – jedna z trzech podstawowych grup leków pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym.

2. Niedihydropirydynowe antagoniści kanału wapniowego:

- Werapamil, diltiazem.
- Działają zarówno na naczynia, jak i na mięsień sercowy → zwalniają akcję serca (podobnie do beta-blokerów).
- Aktualnie mają mniejsze znaczenie praktyczne w kardiologii – zostały w dużej mierze wyparte przez beta-blokery.

Lerkanidypina – lek z wyboru wśród dihydropirydynowych CCB

Spośród dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego **lerkanidypina** wyróżnia się:

- Najniższym ryzykiem obrzęków wokół kostek i kończyn dolnych (najczęstsze działanie niepożądane amlodypiny).
- Delikatnym dodatkowym działaniem nefroprotekcijnym.

Dlatego lerkanidypina jest uznawana za lek pierwszego rzutu wśród blokerów kanału wapniowego.

Działania niepożądane dihydropirydynowych CCB:

- Obrzęki wokół kostek i kończyn dolnych (szczególnie po amlodypinie) – wynikają z rozszerzenia tętniczek przy braku proporcjonalnego rozszerzenia żyłek, co prowadzi do przesączania płynów do tkanek.
- Zaczernienie twarzy, uderzenia gorąca.
- Tachykardia odruchowa (przy szybkim obniżeniu ciśnienia).

Pozostałe leki hipotensyjne

Alfa-blokery (alfa-1-adrenolityki):

- Doksazosyna, terazosyna, prazosyna.
- Mechanizm: blokada receptorów alfa-1 w tętniczkach → rozkurcz tętniczek → obniżenie ciśnienia.
- Dodatkowe wskazanie: **łagodny przerost gruczołu krokowego** – alfa-blokery rozluźniają mięśnie gładkie szyi pęcherza i gruczołu krokowego, ułatwiając oddawanie moczu.

Leki o działaniu ośrodkowym:

- **Metyldopa** – hamuje aktywność układu współczulnego na poziomie ośrodkowego układu nerwowego.
- **Kluczowe wskazanie: nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży** – metyldopa jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia w ciąży.

Leki bezpośrednio zmniejszające napięcie ściany tętniczek:

- Hydralazyna, dihydralazyna.
- Stosowane głównie w stanach nagłych (przełom nadciśnieniowy).

Urapidyl:

- Lek blokujący receptory adrenergiczne.
- Stosowany dożylnie w stanach nagłych – przełom nadciśnieniowy z powikłaniami narządowymi (stan nagły).

Nitrogliceryna:

- Stosowana dożylnie w stanach nagłych, szczególnie gdy przełomowi nadciśnieniowemu towarzyszy ostry obrzęk płuc lub ostry zespół wieńcowy.

Stany pilne i nagłe w nadciśnieniu tętniczym

Stan pilny – wzrost ciśnienia tętniczego (skurczowe > 180 mmHg lub rozkurczowe > 110 mmHg) **bez towarzyszących powikłań narządowych**. Postępowanie: podanie kaptoprilu doustnie, włączenie lub intensyfikacja leczenia hipotensyjnego.

Stan nagły – przełom nadciśnieniowy z powikłaniami narządowymi:

- Encefalopatia nadciśnieniowa,
- Krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- Ostra niewydolność serca z obrzękiem płuc,
- Zawał mięśnia sercowego (pęknięcie blaszki miażdżycowej),
- Rozwarstwienie aorty,
- Rzucałka u kobiet w ciąży.

Postępowanie w stanie nagłym: hospitalizacja na OIT, monitorowanie ciśnienia, dożylnie leki hipotensyjne (urapidyl, nitrogliceryna). Ciśnienie obniżamy stopniowo:

- O 25% w ciągu pierwszej godziny,
- Do 160/100 mmHg w ciągu 2–6 godzin,
- Do wartości prawidłowych w ciągu 24–48 godzin.

7. Strategia leczenia nadciśnienia tętniczego – priorytety i schematy terapeutyczne

Trzy podstawowe grupy leków pierwszego rzutu

W leczeniu nadciśnienia tętniczego wyróżniamy **trzy podstawowe grupy leków pierwszego rzutu**:

1. **ACE inhibitory / sartany** – leki z plejotropowym działaniem kardioprotekcyjnym, nefroprotekcyjnym i przeciwmiażdżycowym.
2. **Diuretyki tiazydowe / tiazydopodobne** – leki moczopędne obniżające ciśnienie poprzez usuwanie sodu i wody.
3. **Dihydropirydynowe antagoniści kanału wapniowego** – leki rozkurczające tętniczki.

Zasada obowiązkowego ACE inhibitora u pacjentów poniżej 65. roku życia

U pacjentów **poniżej 65. roku życia** w schemacie leczenia hipotensyjnego **zawsze musi być ACE inhibitor** (lub sartan, jeśli ACE inhibitor jest nietolerowany). Wynika to z faktu, że ACE inhibitory mają największy wpływ na wydłużenie życia poprzez działanie kardioprotekcyjne, nefroprotekcyjne i przeciwmiażdżycowe.

Możliwe kombinacje:

- ACE inhibitor + diuretyk tiazydowy,
- ACE inhibitor + antagonist kanału wapniowego,
- ACE inhibitor + diuretyk tiazydowy + antagonist kanału wapniowego (terapia trójkłowa).

Wiele z tych kombinacji dostępnych jest w postaci **preparatów złożonych** (kilka leków w jednej tabletki), co poprawia współpracę pacjenta z lekarzem (compliance) i akceptację leczenia.

Beta-blokery jako leki kroczące

Beta-blokery nie są wymieniane wśród trzech podstawowych grup leków pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, ale są **lekami kroczącymi** – szczególnie wskazanymi w następujących sytuacjach:

- Kobiety w wieku prokreacyjnym planujące ciążę (beta-blokery są bezpieczne w ciąży, w przeciwieństwie do ACE inhibitorów i sartanów).
- Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i spoczynkową akcją serca > 80/min (tachykardia spoczynkowa jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego).
- Pacjenci z towarzyszącą chorobą wieńcową, po zawale mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca.

Modyfikacje u pacjentów starszych (> 80. roku życia)

U pacjentów w podeszłym wieku (> 80 lat) podejście jest nieco inne:

- ACE inhibitory i sartany nadal mają duże znaczenie, szczególnie przy towarzyszącej chorobie wieńcowej lub niewydolności serca.
- Można rozważyć monoterapię diuretykiem tiazydowym lub antagonistą kanału wapniowego.
- Cele terapeutyczne mogą być nieco łagodniejsze ze względu na ryzyko hipotensji ortostatycznej.

Leczenie skojarzone i preparaty złożone

Badania kliniczne wykazały, że **skojarzenie dwóch lub trzech leków o różnym mechanizmie działania** przynosi lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i mniej działań niepożądanych niż monoterapia dużymi dawkami jednego leku. Stosowanie preparatów złożonych (kilka substancji czynnych w jednej tabletki) poprawia adherencję pacjenta do leczenia.

Leczenie pozahipotensyjne w nadciśnieniu tętniczym

Poza lekami hipotensyjnymi, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć:

- **Statyny z ezetimibem** – w celu osiągnięcia docelowych wartości LDL (u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem: LDL < 70 mg/dl).
- **Kwas acetylosalicylowy (ASA)** – w prewencji wtórnej (po zawale, udarze), ale **nie w prewencji pierwotnej** (ryzyko krwotoku z przewodu pokarmowego przewyższa korzyści u pacjentów bez przebytego incydentu sercowo-naczyniowego).
- **Allopurinol** – u pacjentów z nadciśnieniem, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i hiperurykemią (nawet bez dny moczanowej) – wysokie stężenie kwasu moczowego jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

8. Hipercholesterolemia – patogeneza, diagnostyka i leczenie statynami

Hipercholesterolemia jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

Hipercholesterolemia jest trzecim (obok nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2) najsilniejszym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podobnie jak nadciśnienie i cukrzyca, przez wiele lat przebiega **bezobjawowo**, co sprawia, że często jest rozpoznawana dopiero w momencie wystąpienia zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwionego mózgu.

Podział i przyczyny hipercholesterolemii

Hipercholesterolemia pierwotna:

- **Hipercholesterolemia rodzinna** – wynikająca z mutacji genu dla receptora LDL na komórkach wątrobowych. Zmniejszona ekspresja receptora LDL powoduje, że LDL nie jest wychwytywany z krwioobiegu → bardzo wysokie stężenie LDL → bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. Objawy charakterystyczne dla długo nieleczonej hipercholesterolemii rodzinnej: żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki prostowników palców ręki, rąbek starczy rogówki (arcus corneae).
- **Hipercholesterolemia wielogenowa** – wynikająca z kombinacji wielu wariantów genetycznych i czynników środowiskowych.

Hipercholesterolemia wtórna:

- **Niedoczynność tarczycy** – najczęstsza przyczyna wtórnej hipercholesterolemii. U każdego pacjenta z nowo rozpoznaną hipercholesterolemią należy wykluczyć niedoczynność tarczycy.
- Cukrzyca, zespół nerczycowy, choroby wątroby, niektóre leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery nieselektywne).

Patomechanizm blaszki miażdżycowej i rola statyn

Zrozumienie mechanizmu powstawania i pęknięcia blaszki miażdżycowej jest kluczowe dla zrozumienia, dlaczego statyny są tak ważne.

Etapy progresji blaszki miażdżycowej:

1. **Tworzenie blaszki miażdżycowej** – na początku blaszka narasta na zewnątrz tętnicy, nie ograniczając przepływu. Brak objawów.
1. **Pęknięcie blaszki miażdżycowej** – wywoływane przez:
 - Nadciśnienie tętnicze (turbulentny przepływ krwi, mechaniczne uszkodzenie śródbłonna),
 - Hipercholesterolemię (stan zapalny w obrębie blaszki),
 - Cukrzycę (stan zapalny, glikacja białek),
 - Infekcje (zapalenie płuc, grypa – zwiększają 20-krotnie ryzyko zawału w czasie trwania infekcji),
 - Choroby autoimmunologiczne.
1. **Adhezja i agregacja płytek krwi** – po pęknięciu blaszki kolagen ze wnętrza blaszki kontaktuje się z krwią → płytki krwi przyłączają się do kolagenu → tworzenie skrzepliny.
1. **Sieciovanie przez fibrynę** – skrzeplina narasta do wnętrza tętnicy → ograniczenie przepływu krwi.
1. **Konsekwencje kliniczne:**
 - Zwężenie 50–70% → pogorszenie tolerancji wysiłku, dławica piersiowa stabilna.
 - Całkowite zamknięcie → zawał mięśnia sercowego (STEMI lub NSTEMI).

Rola statyn w stabilizacji blaszki miażdżycowej:

Statyny działają na blaszkę miażdżycową na kilka sposobów:

- **Działanie przeciwzapalne** w obrębie blaszki → zmniejszenie ryzyka wytworzenia nadżerki na blaszce.
- **Stabilizacja blaszki miażdżycowej** → zmniejszenie ryzyka jej pęknięcia.
- **Poprawa funkcji śródbłonna naczyniowego** → zwiększenie syntezy tlenu azotu.
- **Zmniejszenie stężenia LDL** → mniejsze odkładanie cholesterolu w blaszce.

To właśnie dlatego statyny są **absolutnie obowiązkowe** u pacjentów z chorobą wieńcową, po zawale mięśnia sercowego i po udarze niedokrwionym mózgu – nie tylko jako leki obniżające cholesterol, ale przede wszystkim jako leki **stabilizujące blaszkę miażdżycową** i zmniejszające ryzyko kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego.

Mechanizm działania statyn

Statyny są **inhibitorami reduktazy HMG-CoA** (hydrosymetyloglutarylokoenzymu A) – enzymu kluczowego w syntezie cholesterolu w wątrobie. Zahamowanie tego enzymu prowadzi do:

- Zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu w hepatocytach.
- **Wzrostu ekspresji receptorów LDL** na powierzchni hepatocytów → zwiększone wychwytywanie LDL z krwioobiegu.

- Zmniejszenia produkcji APOB → zmniejszonej produkcji cząsteczek LDL.
- Efektem końcowym jest **zmniejszenie stężenia LDL w surowicy**.

Rozłowa statyna vs atorwastatyna

Dwie najważniejsze statyny do zapamiętania:

Cecha	Rozuwastatyna	Atorwastatyna
Siła działania	Najsilniejsza statyna	Słabsza niż rozuwastatyna
Droga wydalania	Przez nerki	Przez wątrobę (częściowo)
Hepatotoksyczność	Mniejsza	Większa
Zastosowanie	Lek pierwszego rzutu	U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Rozuwastatyna jest lekiem pierwszego rzutu, ponieważ:

- Jest najsilniejszą statyną – w największym stopniu obniża LDL.
- Ma najsilniejsze działanie przeciwzapalne.
- Jest wydalana przez nerki (nie przez wątrobę) → mniej hepatotoksyczna.

Atorwastatyna jest preferowana u pacjentów z **przewlekłą chorobą nerek** – ponieważ rozuwastatyna jest wydalana przez nerki, u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek może się kumulować. Atorwastatyna jest bezpieczniejsza nerkologicznie, choć bardziej hepatotoksyczna.

Ważna uwaga: u pacjentów **dializowanych** (stadium G5 przewlekłej choroby nerek) statyny nie zmniejszają ryzyka sercowo-naczyniowego – jeśli nie były wcześniej stosowane, nie ma wskazań do ich włączania. Jeśli jednak pacjent już wcześniej przyjmował statynę, nie należy jej odstawiać.

Docelowe wartości LDL w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego

Kategoria ryzyka	Docelowe LDL
Niskie ryzyko (brak czynników ryzyka)	< 115 mg/dl
Umiarkowane ryzyko	< 100 mg/dl
Duże ryzyko (cukrzyca + nadciśnienie)	< 70 mg/dl
Bardzo duże ryzyko (po zawale lub udarze)	< 55 mg/dl
Ekstremalnie duże ryzyko (wielokrotny OZW lub zawał + udar)	< 35 mg/dl

Nie istnieje dolna granica normy dla LDL – im niższe LDL u pacjenta z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, tym większe korzyści.

Wskazania do statyn

1. **Hipercholesterolemia** – leczenie zaburzeń lipidowych.
2. **Choroba wieńcowa** – stabilizacja blaszki miażdżycowej, zmniejszenie ryzyka zawału.
3. **Stan po zawale mięśnia sercowego** – obowiązkowe, nie wolno odstawiać.
4. **Stan po udarze niedokrwiennym mózgu** – obowiązkowe.
5. **Miażdżyca tętnic kończyn dolnych** (chromanie przestankowe) – stabilizacja blaszki miażdżycowej.
6. **Prewencja pierwotna** u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Przeciwwskazania do statyn

- **Czynna choroba wątroby** – aktywność AIAT/AspAT przekraczająca 3-krotnie górną granicę normy.
- **Ciąża i karmienie piersią**.
- Przewlekła choroba wątroby **nie jest** bezwzględnym przeciwwskazaniem.

Działania niepożądane statyn

- **Hepatotoksyczność** – wzrost aktywności transaminaz (AIAT, AspAT). Statyny należy odstawić, jeśli aktywność transaminaz przekroczy 3-krotnie górną granicę normy.
- **Mialgia** – bóle mięśni (najczęstsze działanie niepożądane prowadzące do odstawienia statyny).
- **Miopatia** – uszkodzenie mięśni. Statyny należy odstawić, jeśli kinaza kreatynowa (CK) przekroczy 4-krotnie górną granicę normy.
- **Rabdomioliza** – rzadkie, ale groźne powikłanie (masywne uszkodzenie mięśni z uwolnieniem mioglobiny → ostra niewydolność nerek).
- Interakcje lekowe (szczególnie z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4).

Dawkowanie:

- Atorwastatyna: 10–80 mg/dobę.
- Rozuwastatyna: 5–40 mg/dobę.

9. Pozostałe leki hipolipemizujące – ezetymib, fibraty, inhibitory PCSK9

Ezetymib

Ezetymib jest lekiem hamującym **wchłanianie cholesterolu w jelicie cienkim** – zarówno cholesterolu pokarmowego, jak i cholesterolu zawartego w żółci. Mechanizm polega na blokowaniu białka NPC1L1 w enterocytach. Dodatkowo ezetymib zwiększa ekspresję receptorów LDL na hepatocytach.

Zastosowanie ezetymibu:

- Najczęściej jako **lek dołączany do statyny**, gdy sama statyna w maksymalnej tolerowanej dawce nie pozwala osiągnąć docelowej wartości LDL.
- U pacjentów z **nietolerancją statyn** (np. z powodu bólów mięśni) – jako alternatywa lub w skojarzeniu z małą dawką statyny.
- Dawkowanie: 10 mg raz na dobę.

Ważna zasada: ezetymib **nie może zastąpić statyny** u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (po zawale, po udarze). Statyny mają unikalne działanie stabilizujące blaszkę miażdżycową, którego ezetymib nie posiada. Ezetymib stosowany w monoterapii nie przynosi takich korzyści jak statyna.

Inhibitory PCSK9

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) to białko odpowiedzialne za **degradację receptorów LDL** na powierzchni hepatocytów. Im większa aktywność PCSK9, tym mniej receptorów LDL na hepatocytach → mniejsze wychwytywanie LDL z krwi → wyższe stężenie LDL.

Inhibitory PCSK9 (ewelokumab, alirokumab) to **przeciwciała monoklonalne** blokujące PCSK9. Efektem jest:

- Zmniejszenie degradacji receptorów LDL → więcej receptorów LDL na hepatocytach.
- Silniejsze wychwytywanie LDL z krwi → bardzo duże obniżenie stężenia LDL (nawet o 50–60% ponad efekt statyny).

Wskazania:

- **Hipercholesterolemia rodzinna** – szczególnie postać homozygotyczna, gdzie same statyny są niewystarczające.
- Pacjenci z **bardzo dużym lub ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym**, u których pomimo stosowania statyny i ezetymibu w maksymalnych tolerowanych dawkach nie udaje się osiągnąć docelowej wartości LDL.
- Dostępne w ramach specjalnych programów lekowych (leki drogowe).

Działania niepożądane: głównie reakcje alergiczne w miejscu wkłucia (leki podawane podskórnie).

Fibraty

Fibraty (fenofibrat, gemfibrozyl) to leki aktywujące receptor jądrowy **PPAR-alfa** (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*). Efektem tej aktywacji jest:

- **Zmniejszenie stężenia trójglicerydów** w osoczu (hamowanie syntezy VLDL i zwiększenie katabolizmu VLDL).
- **Zwiększenie stężenia HDL** (wzrost syntezy apolipoprotein ApoA1 i ApoA2).
- Normalizacja wielkości i składu cząsteczek LDL (mniej aterogennych, małych, gęstych cząsteczek LDL).
- Dodatkowe działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwkrzepliwe.

Wskazania:

- **Dyslipidemia aterogenna** – wysokie stężenie trójglicerydów + niskie stężenie HDL + obecność małych, gęstych cząsteczek LDL. Jest to typowy obraz dyslipidemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością brzuszną.
- Gdy pomimo stosowania statyny stężenie trójglicerydów przekracza 200 mg/dl.

Ważne ograniczenia:

- Fibraty **nie stabilizują blaszki miażdżycowej** – nie mają tego kluczowego działania, które mają statyny. Dlatego nie mogą zastąpić statyn u pacjentów z chorobą wieńcową.

- **Fenofibrat jest przeciwwskazany w przewlekłej chorobie nerek** – u tych pacjentów można stosować gemfibrozyl.
- Nie należy łączyć **gemfibrozilu ze statynami** (ryzyko miopatii) – jeśli łączymy fibraty ze statynami, stosujemy fenofibrat.

Działania niepożądane:

- Wzrost aktywności transaminaz (AlAT, AspAT).
- Wzrost stężenia kreatyniny.
- Miopatia (szczególnie przy łączeniu z statynami).

Dawkowanie:

- Fenofibrat: 200 mg raz na dobę.
- Gemfibrozyl: 450–600 mg dwa razy na dobę.

Peptydy natriuretyczne i sakubitryl (inhibitor neprylizyny)

W kontekście leczenia niewydolności serca warto wspomnieć o **peptydach natriuretycznych**:

- **ANP** (atrial natriuretic peptide, przedsionkowy peptyd natriuretyczny) – produkowany przez przedsionki w odpowiedzi na ich rozciągnięcie.
- **BNP** (brain natriuretic peptide, natriuretyczny peptyd typu B) – produkowany przez komory serca w odpowiedzi na przeciążenie objęściowe.

Peptydy natriuretyczne wywołują: rozkurcz naczyń, zwiększenie filtracji kłębuszkowej, zwiększone wydalenie sodu i wody. Problem polega na tym, że są szybko rozkładane przez enzym **neprylizyna**.

Sakubitryl (inhibitor neprylizyny) – hamuje rozkład peptydów natriuretycznych, zwiększając ich stężenie i nasilając ich korzystne działanie. Dostępny w preparacie **Entresto** (sakubitryl + walsartan). Stosowany w leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

NT-proBNP – produkt metabolizmu BNP, używany jako **laboratoryjny marker nasilenia niewydolności serca**. Im wyższe stężenie NT-proBNP, tym większe obciążenie płynowe mięśnia sercowego i bardziej zaawansowana niewydolność serca.

10. Choroba niedokrwienna serca – patomechanizm, leki przeciwplatekcyjne i dodatkowe leki kardiologiczne

Choroba niedokrwienna serca – klasyfikacja i obraz kliniczny

Choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) to stan, w którym dochodzi do niedostatecznego ukrwienia mięśnia sercowego. Najczęstszą przyczyną jest **miażdżyca tętnic wieńcowych**, ale może być spowodowana również:

- Dławicą mikronaczyniową (choroba małych naczyń wieńcowych),
- Mostkami mięśniowymi (ucisk tętnicy wieńcowej przez mięsień sercowy),
- Dławicą naczynioskurczową (skurcz tętnicy wieńcowej).

Klasyfikacja kliniczna:

- **Przewlekły zespół wieńcowy (stabilna choroba wieńcowa)** – blaszka miażdżycowa ogranicza przepływ, ale nie dochodzi do jej pęknięcia. Objawy wysiłkowe.
- **Ostry zespół wieńcowy (OZW)** – pęknięcie blaszki miażdżycowej z tworzeniem skrzepliny:
- **NSTEMI** (zawał bez uniesienia ST) – częściowe zamknięcie tętnicy, śladowy przepływ.
- **STEMI** (zawał z uniesieniem ST) – całkowite zamknięcie tętnicy.
- **Niestabilna dławica piersiowa** – pęknięcie blaszki bez martwicy mięśnia sercowego.

Typowy obraz kliniczny dławicy piersiowej:

- Ból zamostkowy, może promieniować do szyi, żuchwy, lewej kończyny górnej.
- Wywołany przez wysiłek fizyczny, stres, zimne powietrze.
- Ustępuje w spoczynku lub po podaniu nitrogliceryny.
- Jeśli ból **nie ustępuje w spoczynku lub po nitroglicerynie** → podejrzenie OZW → EKG + troponina.

Kryteria rozpoznania zawału mięśnia sercowego (dwa z trzech):

1. Objawy kliniczne (ból w klatce piersiowej).
2. Wzrost aktywności markerów martwicy mięśnia sercowego (troponina I lub T).
3. Zmiany w EKG: uniesienie odcinka ST, obniżenie ST, odwrócenie załamka T, brak progresji załamka R, świeży blok lewej lub prawej odnogi pęczka Hisa.

Leczenie zawału mięśnia sercowego

Leczenie inwazyjne: koronarografia i implantacja stentu (procedura PCI – *percutaneous coronary intervention*) – leczenie pierwszego rzutu w STEMI i NSTEMI. W przypadku wielonaczyniowej choroby wieńcowej może być wskazane pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG, bypass).

Leczenie farmakologiczne poprawiające rokowanie:

- ACE inhibitory / sartany – blokada układu RAA, zapobieganie przebudowie serca.
- Beta-blokery – poprawa odżywienia mięśnia sercowego.
- Statyny – stabilizacja blaszki miażdżycowej.
- Leki przeciwplatekcyjne – zmniejszenie aktywności płytek krwi.

Leki przeciwplatekcyjne – mechanizm działania i wskazania

Kwas acetylosalicylowy (ASA):

- Mechanizm: nieodwracalne hamowanie **cyklooksygenazy 1 (COX-1)** → zahamowanie syntezy **tromboksanu A2** (substancja pobudzająca płytki krwi i obkurczająca naczynia) → zmniejszenie aktywności płytek krwi (działanie antyagregacyjne).
- Wskazania: choroba wieńcowa – stosowany **do końca życia** w dawce 75–150 mg/dobę.
- Działania niepożądane: zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, nadżerki i choroba wrzodowa żołądka.
- **ASA w prewencji pierwotnej:** nie jest zalecana – ryzyko krwotoku z przewodu pokarmowego przewyższa korzyści u pacjentów bez przebytego incydentu sercowo-naczyniowego.

Klopidogrel:

- Mechanizm: blokada receptora ADP (P2Y₁₂) na płytkach krwi → zmniejszenie aktywacji płytek.
- Wskazania: podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (DAPT) po implantacji stentu – przez 12 miesięcy w skojarzeniu z ASA.
- Klopidogrel **nie jest lekiem pierwszego rzutu** w DAPT – wyprzedzają go tikagrelol i prasugrel.
- Działania niepożądane: krwotok z przewodu pokarmowego.

Tikagrelol:

- Mechanizm: antagonist receptoru P2Y₁₂ → zmniejszenie aktywności płytek krwi.
- Wskazania: **lek pierwszego rzutu** jako składowa DAPT po implantacji stentu (przez 12 miesięcy w skojarzeniu z ASA).
- Dawkowanie: 2 × 90 mg/dobę.
- Działania niepożądane: krwotok z przewodu pokarmowego, duszność (specyficzne dla tikagrelolu).

Prasugrel:

- Mechanizm: antagonist receptoru P2Y₁₂ → zmniejszenie aktywności płytek krwi.
- Wskazania: lek pierwszego rzutu jako składowa DAPT (alternatywa dla tikagrelolu).
- Dawkowanie: 10 mg raz na dobę.
- Działania niepożądane: krwotok z przewodu pokarmowego.

Iwabradyna

Iwabradyna to lek zwalniający akcję serca poprzez **selektywne hamowanie kanałów If w węźle zatokowo-predsionkowym** (kanały „funny”). Działa wyłącznie **chronotropowo ujemnie** – zwalnia impulsację w węźle zatokowo-predsionkowym.

Kluczowa różnica między iwabradyną a beta-blokerami:

- Beta-blokery: działanie chronotropowe ujemne + dromotropowe ujemne (działają zarówno na węzeł zatokowo-predsionkowy, jak i na układ bodźco-przewodzący) → skuteczne zarówno w rytmie zatokowym, jak i w migotaniu przedsionków.
- Iwabradyna: tylko działanie chronotropowe ujemne (działa wyłącznie na węzeł zatokowo-predsionkowy) → skuteczna **tylko przy rytmie zatokowym**. W migotaniu przedsionków iwabradyna jest nieskuteczna.

Wskazania:

- **Stabilna choroba wieńcowa** – gdy beta-blokery są przeciwwskazane lub źle tolerowane, lub gdy pomimo beta-blokerów akcja serca wynosi > 70/min.
- **Przewlekła niewydolność serca** – jako lek dołączany do beta-blokerów, gdy akcja serca wynosi > 70/min.

Przeciwwskazania: bradykardia, zespół chorego węzła zatokowo-predsionkowego, blok przedsionkowo-komorowy, hipotensja, ciężka niewydolność wątroby, ciąża i karmienie piersią.

Dawkowanie: początkowo 2 × 5 mg/dobę, można zwiększyć do 2 × 7,5 mg/dobę.

Trimetazydyna i ranolazyna

Trimetazydyna to lek działający na poziomie **metabolicznym** – hamuje **beta-oksydację kwasów tłuszczowych** w komórkach mięśnia sercowego. Efektem jest przestawienie metabolizmu mięśnia sercowego z kwasów tłuszczowych na glukozę. Glukoza jest efektywniejszym substratem energetycznym (szybciej dostarcza ATP), co:

- Zwiększa rezerwę wieńcową mięśnia sercowego.
- Poprawia tolerancję wysiłku fizycznego.
- Ma delikatne działanie cytoprotekcyjne.

Ważna uwaga: trimetazydyna **nie wydłuża życia** pacjentów. Jest lekiem poprawiającym tolerancję wysiłku, ale bez wpływu na rokowanie. W przeciwieństwie do ACE inhibitorów, beta-blokerów, statyn i leków przeciwplatektykowych, które są lekami wydłużającymi życie.

Wskazania: terapia skojarzona w leczeniu choroby wieńcowej, gdy leczenie pierwszego rzutu (beta-blokery, antagoniści kanału wapniowego) jest niewystarczające.

Ranolazyna – lek o podobnym mechanizmie do trimetazydyny, stosowany gdy beta-blokery są niewystarczające w leczeniu choroby wieńcowej.

Podsumowanie leków stosowanych w chorobie wieńcowej i po zawale mięśnia sercowego

Poniżej zestawienie leków stosowanych u pacjenta z chorobą wieńcową / po zawale mięśnia sercowego wraz z ich głównym mechanizmem korzyści:

Lek / grupa	Główny mechanizm korzyści	Wpływ na długość życia
ACE inhibitory / sartany	Blokada układu RAA, kardioprotekcja, nefroprotekcja, działanie przeciwmiażdżycowe	Tak – wydłużają życie
Beta-blokery	Poprawa odżywienia mięśnia sercowego, zmniejszenie zapotrzebowania na tlen	Tak – wydłużają życie
Statyny	Stabilizacja blaszki miażdżycowej, działanie przeciwzapalne	Tak – wydłużają życie
ASA	Zmniejszenie aktywności płytek krwi	Tak – zmniejszają ryzyko incydentów
Tikagrelol / prasugrel (DAPT)	Silniejsze zmniejszenie aktywności płytek (po implantacji stentu)	Tak – po PCI
Iwabradyna	Zwolnienie akcji serca (tylko rytm zatokowy)	Tak – w określonych wskazaniach
Trimetazydyna / ranolazyna	Poprawa metabolizmu mięśnia sercowego	Nie – tylko poprawa tolerancji wysiłku

Leczenie hipercholesterolemii – algorytm postępowania

1. **Modyfikacja stylu życia** – ograniczenie tłuszczów nasyconych i trans, zwiększenie spożycia tłuszczów nienasyconych (oleje roślinne, ryby, orzechy), zwiększenie spożycia warzyw i błonnika.

1. **Statyna w maksymalnej tolerowanej dawce** – rozuwastatyna jako lek pierwszego rzutu (lub atorwastatyna u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek).

1. **Dołączenie ezetymibu** – jeśli sama statyna nie pozwala osiągnąć docelowej wartości LDL.

1. **Dołączenie inhibitora PCSK9** – jeśli statyna + ezetymib są niewystarczające u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną lub bardzo dużym/ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

1. **Dołączenie fibratu** – jeśli pomimo statyny stężenie trójglicerydów przekracza 200 mg/dl (dyslipidemia aterogenna).

— KONIEC —