

Którzy pacjenci odnoszą korzyści z obniżenia stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) <100 mg/dl?

Ann Evensen, MD¹

Marguerite Elliott, DO¹

Christopher Hooper-Lane, MLS, AHIP²

¹ University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, USA

² Ebling Health Sciences Library, University of Wisconsin, Madison, USA

Which patients benefit from lowering LDL to <100 mg/dL?

The Journal of Family Practice 2010;59(12):706-708

Tłum. lek. Małgorzata T. Załoga

Odpowiedź oparta na dowodach z badań naukowych

- Pacjenci z chorobą wieńcową lub z grupy wysokiego ryzyka jej rozwoju powinni dążyć do utrzymania stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) <100 mg/dl. W grupie najwyższego ryzyka może być wskazane obniżenie stężenia LDL nawet <70 mg/dl (siła zalecenia: C – opinia eksperta).
- Dowody wskazują również, że pacjenci z grupy wysokiego ryzyka odnoszą korzyści ze stosowania statyn, najlepiej w dużych dawkach, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL czy stopnia zmniejszenia stężenia w wyniku leczenia (siła zalecenia: A – duże badanie kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją oraz metaanalizy).

Podsumowanie dowodów

Według National Cholesterol Expert Panel (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults do grupy wysokiego ryzyka należą pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, cukrzycą, miażdżycą naczyń innych niż wieńcowe lub z wieloma czynnikami ryzyka choroby wieńcowej.¹ (Do grupy średniego lub niskiego ryzyka są zaliczani pacjenci, u których 10-letnie ryzyko choroby wieńcowej jest niższe niż 20%). Według National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) do grupy wysokiego ryzyka należy zaliczyć także pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5. stadium (współczynnik filtracji kłębuszkowej <15 ml/min lub konieczność dializ).²

NCEP wyróżnia ponadto podgrupę pacjentów bardzo wysokiego ryzyka. Należą do niej pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową i dodatkowo licznymi czynnikami ryzyka, takimi jak ostry zespół wieńcowy, cukrzyca, zespół metaboliczny lub inne źle kontrolowane lub poważne czynniki ryzyka, szczególnie palenie tytoniu.¹

Na podstawie eksperckiej interpretacji wyników dużych badań klinicznych i metaanaliz log-liniowej zależności między stężeniem LDL a ryzykiem choroby wieńcowej określono docelowe stężenie LDL dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka na <100 mg/dl, zaś dla grupy najwyższego ryzyka dodano możliwość obniżenia tego stężenia do wartości <70 mg/dl (tab.).^{3,4}

Obniżenie stężenia LDL zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu wieńcowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka

W dużej metaanalizie z 2005 r. zebrano dane 90 056 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka uczestniczących w 14 badaniach klinicznych nad zastosowaniem statyn w porównaniu: z placebo (11 badań), brakiem leczenia (1 badanie), statynami w bardzo małych dawkach (1 badanie) lub standardową terapią (1 badanie). Pierwotnymi punktami końcowymi były: zmiana stężenia LDL, śmiertelność ogólna, śmiertelność z powodu choroby wieńcowej oraz z innych, pozakrążeniowych przyczyn.⁵

Wykazano, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka każdorazowe zmniejszenie stężenia LDL o 39 mg/dl [tj. 1 mmol/l – przyp. red.] powoduje zmniejszenie częstości występowania pierwszego poważnego epizodu wieńcowego w okresie 5 lat o 21% (ryzyko względne [RR] 0,79; 95% przedział ufności [CI], 0,77-0,81; liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu [NNT – number needed to treat], wyniosła 27). Analiza cząstkowa obejmująca 447 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z wyjściowym stężeniem LDL <100 mg/dl wykazała, że przy leczeniu statynami ryzyko poważnych epizodów wieńcowych zmniejszało się, ale 99% CI obejmował 1 (RR 0,75; 99% CI, 0,56-1,01).⁵

Symwastatyna zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu niezależnie od wyjściowego stężenia LDL

Na szczególną uwagę zasługuje jedno uwzględnione w powyższej metaanalizie badanie kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją. Objęło ono 20 536 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, u których przez 5 lat oceniano skuteczność symwastatyny w dawce 40 mg dziennie w porównaniu z placebo. Pacjentów podzielono na grupy w zależności od wyjściowego stężenia LDL (<115 mg/dl, 115-135 mg/dl i >135 mg/dl). Symwastatyna zmniejszała stężenie LDL średnio o 39 mg/dl (nieznany CI).⁶

Niezależnie od wyjściowego stężenia LDL symwastatyna zmniejszała w porównaniu z placebo częstość występowania pierwszego zawału mięśnia sercowego, udaru i konieczności rewaluacji (RR 0,76; 95% CI, 0,72-0,81; NNT=18). Analiza

Tabela. Pomiary docelowego stężenia LDL w grupach pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka^{1,2,7,8}

Poziom ryzyka	Czynniki ryzyka	Docelowe LDL
Wysoki	Rozpoznana choroba wieńcowa LUB Miażdżycza naczyń innych niż wieńcowa: tętniak aorty brzusznej, choroba tętnic obwodowych, objawowe zwężenie tętnicy szyjnej LUB 5. stadium przewlekłej choroby nerek (GFR <15 ml/min lub konieczność dializ) LUB Cukrzyca LUB Co najmniej dwa spośród niżej wymienionych czynników ryzyka, gdy ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 10 lat jest większe niż 20%: <ul style="list-style-type: none"> • palenie tytoniu • nadciśnienie tętnicze (RR >140/90 mmHg lub przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych) • niskie stężenie cholesterolu HDL (<40 mg/dl) • wczesna choroba wieńcowa w wywiadzie rodzinnym (u krewnych pierwszego stopnia płci męskiej <55. r.ż. i krewnych pierwszego stopnia płci żeńskiej <65. r.ż.) • wiek (mężczyźni >45. r.ż., kobiety >55. r.ż.) 	<100 mg/dl
Bardzo wysoki	Rozpoznana choroba wieńcowa ORAZ Liczne poważne czynniki ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • ostry zespół wieńcowy • cukrzyca • zespół metaboliczny • źle kontrolowane lub poważne czynniki ryzyka, zwłaszcza palenie tytoniu 	(opcjonalnie) <70 mg/dl

RR – ciśnienie tętnicze; GFR (*glomerular filtration rate*) – współczynnik filtracji kłębuszkowej; HDL (*high-density lipoprotein*) – lipoproteiny wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny niskiej gęstości

częstkowa obejmująca 3421 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z wyjściowym stężeniem LDL <100 mg/dl wykazała, że i w tej grupie leczenie symwastatyną zmniejszało w porównaniu z placebo liczbę poważnych epizodów wieńcowych (RR 0,78; 95% CI, 0,68-0,90).⁶

Statyny w dużych dawkach zmniejszają ryzyko zawału mięśnia sercowego w większym stopniu niż w dawkach standardowych

W metaanalizie z 2008 r., obejmującej 29 395 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka uczestniczących w 7 badaniach klinicznych, oceniano efekty stosowania statyn w dużych dawkach w porównaniu ze standardowymi dawkami w profilaktyce wtórnej.

W sześciu badaniach w ramach terapii z zastosowaniem dużych dawek pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 80 mg dziennie, w jednym zastosowano symwastatynę w dawce 80 mg dziennie. Pacjenci poddani leczeniu standardowemu otrzymywali od 5 do 40 mg prawastatyny, symwastatyny, atorwastatyny lub lowastatyny. Średnia ważona różnicy zmniejszenia stężenia LDL między grupą badaną a kontrolną wynosiła 28 mg/dl (95% CI, 23-32 mg/dl), zaś cel terapeutyczny (LDL <80 mg/dl) osiągnięto

u mniej niż połowy pacjentów. Intensywne leczenie statynami obniżało ryzyko zawału mięśnia sercowego w porównaniu ze standardowym dawkowaniem (RR 0,83; 95% CI, 0,77-0,91).⁷

Powyzsza metaanaliza objęła kluczowe badanie kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją, w którym uczestniczyło 4162 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka stosujących średnio przez 24 miesiące leczenie standardowe (prawastatyna w dawce 40 mg) lub intensywne (atorwastatyna w dawce 80 mg). W grupie prawastatyny mediana stężenia LDL wynosiła 95 mg/dl, zaś w grupie atorwastatyny – 62 mg/dl. W drugiej grupie stwierdzono mniej zgonów i poważnych epizodów wieńcowych (RR 0,85; 95% CI, 0,76-0,95; NNT=25).⁸

Czy korzyści są efektem niższego stężenia LDL, czy też innego działania statyn?

W większości badań dotyczących stężenia lipidów stosowano wyłącznie statyny, dlatego nie wiadomo, czy korzyści dla pacjentów wynikają z niższego stężenia LDL, czy też z innego działania leków z tej grupy.⁹ Statyny zmniejszają ryzyko epizodów wieńcowych nawet u pacjentów z podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego,¹⁰ co może wskazywać na ich efekt przeciwzapalny.

W kilku badaniach stwierdzono jednak, że stosowanie fibratów i niacyny również powoduje zmniejszenie liczby epizodów wieńcowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.^{11,12}

Zalecenia

Wytyczne NCEP Adult Treatment Panel III określają, że pacjenci z grupy wysokiego ryzyka powinni być leczeni do uzyskania stężenia LDL <100 mg/dl.¹ Docelowe stężenie LDL <70 mg/dl jest opcją dla chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka (tab.).^{1,3}

Piśmiennictwo:

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003;41(4 suppl 3):S1-S91.
3. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med. 2004;351:2599-2610.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110:227-239.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-1278.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.

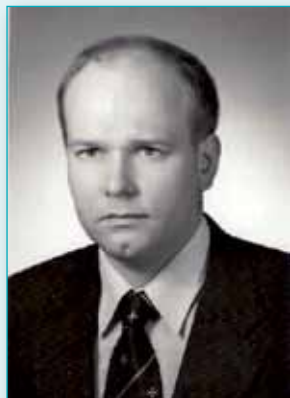
Z kolei K/DOQI zaleca, by pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 5. stadium leczyć zgodnie z wytycznymi NCEP opracowanymi dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.² Wytyczne Adult Treatment Panel IV spodziewane są jesienią 2011 r.¹³

Podziękowania

Autorzy chcieliby wyrazić wdzięczność dr Marguerite Elliott, współautorce tego artykułu, która zmarła 15 lutego 2010 r.

© Copyright 2011 THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE. All rights reserved.

7. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ. 2008;178:576-584.
8. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350:1495-1504.
9. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. Ann Intern Med. 2006;145:520-530.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359:2195-2207.
11. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. Arch Intern Med. 2006;166:743-748.
12. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). Am J Cardiol. 2006;97:477-479.
13. National Heart Lung and Blood Institute. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel IV). Update of the ATP III report. Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp4/index.htm. Accessed October 14, 2010.



Komentarz:

dr n. med. Krystian Josiak^{1,2}

prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak²

¹ Klinika Chorób Serca Akademii Medycznej, Wrocław

² Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

Hipercholesterolemia jest jednym z głównych czynników sprzyjających powstawaniu i progresji zmian miażdżycowych w tętnicach. Nie dziwi więc fakt, że obniżanie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL – *low-density lipoprotein*) stało się istotnym elementem terapii chorób układu krążenia. Najskuteczniej zmniejszają je leki z grupy inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyny). O ich

zastosowaniu nie decyduje się jednak, biorąc pod uwagę wyłącznie stężenie LDL. Należy także ocenić inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Na tej podstawie określa się docelowe wartości stężenia LDL.

Autorzy komentowanego artykułu, opierając się na dowodach naukowych, definiują grupę pacjentów o wysokim i bardzo wysokim ryzyku incydentu sercowo-naczyniowego, u których korzystne będzie uzyskanie szczególnie niskich stężeń LDL, tj. <100 mg/dl, a nawet <70 mg/dl. Do tej grupy należą pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową lub licznymi czynnikami ryzyka jej rozwoju. Pojawia się jednak pytanie, jak postąpić w sytuacji, gdy u pacjenta o wysokim poziomie ryzyka stężenie cholesterolu LDL będzie niższe niż wspomniane wartości. Czy on również odniesie korzyść z zastosowania statyny, wyrażoną zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych? A jeśli tak, to czy dalsze obniżenie stężenia LDL będzie bezpieczne?

Odpowiedzi na te pytania mogą dostarczyć wyniki metaanalizy opublikowanej w listopadzie 2010 r. na łamach czasopisma „Lancet”, obejmującej dane pacjentów z dużych badań klinicznych z randomizacją.¹ Jej pierwsza część objęła 5 badań klinicznych porównujących intensywną i łagodną terapię statynami, obejmujących łącznie 39 612 chorych. W drugiej części uwzględniono 21 badań oceniających leczenie statyną w porównaniu do grupy kontrolnej (nieleczonej), przeprowadzonych z udziałem 129 526 pacjentów. Łącznie we wszystkich

26 badaniach całkowita redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego wyniosła 22%, przy czym redukcja ryzyka na 1 mmol/l (ok. 39 mg/dl) spadku stężenia LDL była podobna, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, i dotyczyła również pacjentów z wyjściowym stężeniem <70 mg/dl. Warto ponadto podkreślić, że nie zaobserwowano dolnej granicy stężenia LDL, przy której chorzy nie odnosiliby już żadnych korzyści klinicznych. Z wyników tej metaanalizy wynika więc, że u pacjentów, u których ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego jest wysokie, warto dążyć do osiągnięcia możliwie najniższych stężeń LDL. Przekłada się to na istotne dodatkowe korzyści, a jednocześnie, wbrew wcześniejszym obawom, nie wpływa na wzrost ryzyka nowotworzenia ani zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Potwierdzają to również obserwacje epidemiologiczne, z których wynika, że zależność pomiędzy stężeniem cholesterolu a ryzykiem sercowo-naczyniowym ma charakter liniowo-logarytmiczny, więc krzywa ją ilustrująca nie ulega spłaszczeniu w zakresie niskich stężeń cholesterolu LDL.² Niskie wyjściowe stężenie LDL nie usprawiedliwia zatem rezygnacji z leczenia statyną, jeśli pacjent znajduje się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Powodem do zaniechania takiej terapii nie powinno być również stwierdzenie umiarkowanie podwyższonej wyjściowej aktywności aminotransferaz (tj. <3 razy powyżej górnej granicy normy). Taki wzrost jest najczęściej spowodowany niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD – *nonalcoholic fatty liver disease*), której z kolei sprzyja występowanie nadwagi, otyłości, hipertriglicerydemii, cukrzycy, insulinooporności oraz nadciśnienia tętniczego. Zastosowanie statyny w takiej sytuacji wydaje się podwójnie uzasadnione. Po pierwsze, pacjent ze wspomnianymi nieprawidłowościami jest obciążony wysokim ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego, a po drugie, leczenie statyną, wpływając na leżące u podłoża NAFLD zaburzenia metaboliczne, może poprawić funkcję wątroby. Potwierdzają to wyniki analizy *post hoc* badania GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) obejmującego pacjentów z chorobą wieńcową. W grupie 227 osób leczonych statyną, oprócz spadku stężenia LDL i triglicerydów, obserwowano istotne zmniejszenie aktywności AspAT i AIAT (odpowiednio o 35% i 47%). Co więcej, względna redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych była większa w grupie osób z wyjściowo podwyższonymi aminotransferazami niż u pacjentów z prawidłową aktywnością tych enzymów.³

Jedynym niepokojącym efektem obniżania stężenia LDL jest niewielki wzrost częstości udarów krwotocznych, zaobserwowany po raz pierwszy w badaniu SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels).⁴ Podobną tendencję zauważono w omawianej metaanalizie, ale nie był to efekt istotny statystycznie. Gdyby jednak włączyć do niej badania SPARCL i CORONA (Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure), wzrost liczby udarów krwotocznych na każde obniżenie LDL o 1 mmol/l (ok. 39 mg/dl) stałby się istotny statystycznie.^{1,4,5} Autorzy metaanalizy uspokajają jednak, że ryzyko to byłoby i tak około 50 razy mniejsze niż bezwzględne korzyści, jakie odnoszą z tej terapii pacjenci o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym.¹ Stosunek ten może nie być jednak tak korzystny w populacjach, w których udary krwotoczne stanowią większy procent udarów w ogóle, tj. wśród Japończyków i Chińczyków. W jednym badaniu obserwacyjnym obejmującym ponad 90 tys. dorosłych Japończyków niskie stężenie cholesterolu LDL (<2 mmol/l) okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka udaru krwotocznego w obserwacji 10-letniej.⁶ Kwestia ta wymaga więc wyjaśnienia. Dość przekonujące wydają się natomiast wyniki analizy przeprowadzonej przez naukowców z Massachusetts General Hospital w Bostonie sugerujące, że należy unikać stosowania statyn u chorych z udarem krwotocznym lub po takim incydencie. Leczenie statyną zwiększa bowiem w takiej sytuacji ryzyko ponownego krwawienia. Efekt ten w zdecydowanej większości przypadków znacznie przewyższa korzyści wynikające ze zmniejszenia częstości incydentów niedokrwiennych.⁷

Piśmiennictwo:

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
2. Cheung BMY, Lam KSL. Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? *Lancet* 2010;376:1622-1624.
3. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD i wsp. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
4. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
5. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V i wsp for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-2261.
6. Noda H, Iso H, Irie F i wsp. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Baraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009;119:2136-2145.
7. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin use following intracerebral hemorrhage: A decision analysis. *Arch Neurol* 2011; opublikowane online 10 stycznia.

Piśmiennictwo ze str. 83:

1. Sawicka-Parobczyk M, Bieganska K. Odstęp QT/QTc w elektrokardiograficznym zapisie – ważny parametr, trudna ocena. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010, tom 4, nr 1, 17-25.
2. Lehmann G, Deisenhofer I, Ndrepeca, et al. ECG Changes in a 25-Year-Old Woman with hypocalcemia due to hypoparathyroidism. *Chest* 2000 Jul;118(1):260-2.
3. Kelly AP, Robb BJ, Geary RB. Hypocalcemia and hypomagnesaemia: a complication of Crohn's Disease. *NZ Med J.* 2008;12,121(1287):77-9.
4. Jakubas-Kwiatkowska W, Błachowicz A, Franek E. Hipokalcemia w praktyce klinicznej – przyczyny, objawy i leczenie. *Choroby Serca i Naczyń*, tom 2, nr 4, 232-237.
5. Chikatsu N, Watanabe S, Takeuchi Y. A family of autosomal dominant hypocalcemia with an activating mutation of calcium-sensing receptor gene. *Endocr Pract.* 2003;9:152-156.
6. Digby G, Machaalany J, Malik P, et al. Multifactorial QT interval prolongation. *Cardiol J* 2010;17(2):184-7.
7. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, et al., Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. *J. Emerg Med* 2004;153-60.
8. Nijjer S, Ghosh A, Dubrey S. Hypocalcaemia, long QT interval and atrial arrhythmias. *BMJ case reports* 2010; doi: 10.1136/bcr.08.2009.2216.
9. Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Wydawnictwo PZWL, 2001.