Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

Jak osiągnąć docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL?

How to achieve LDL-cholesterol target?

Wojciech Szychta

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W prewencji pierwotnej i wtórnej zawałów serca, udarów mózgu oraz występowania objawowej miażdżycy naczyń obwodowych kluczową rolę odgrywa obniżenie stężenia cholesterolu we krwi. W 2011 roku Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wydało nowe zalecenia postępowania u chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Mimo udowodnionych korzyści z osiągnięcia docelowego stężenia mniejszego niż 100 mg/dl, a w grupie wyższego ryzyka — mniejszego niż 70 mg/dl, pożądany efekt terapeutyczny udaje się osiągnąć u niewielkiego odsetka pacjentów. Podstawą leczenia pierwszego rzutu u chorych z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL są statyny. U pacjentów po zastosowaniu leczenia statynami konieczne jest monitorowanie lipidogramu co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie w terapii. W przypadku braku oczekiwanego efektu terapeutycznego wskazane jest zwiększenie dawki statyny, dołączenie inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu albo zastosowanie fibratów, kwasu nikotynowego, kwasów omega-3 lub łączenie leków z tych grup. Pacjenci najczęściej dobrze tolerują łączenie dwóch grup leków, a pożądane wartości cholesterolu frakcji LDL u tych chorych są osiągane częściej. Wśród leków dostępnych na rynku polskim brakuje preparatów zawierających w swoim składzie więcej niż jedną substancje czynną, co przyczyniłoby się do poprawy wyników leczenia. W pracy zestawiono najważniejsze badania oceniające skuteczność i tolerancje leków oraz ich zastosowanie w praktyce klinicznej.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (6), 307–316

Słowa kluczowe: cholesterol frakcji LDL, ezetimib, statyny

ABSTRACT

LDL-cholesterol lowering strategy reduces the incidence of death, heart attack, stroke and recurrent ischemia. In 2011 the European Society of Cardiology published new recommendations for the management of dyslipidaemias. Despite the proven benefits of achieving the target LDL-cholesterol concentration of less than 100 mg/dl and among the patients with risk factors of less than 70 mg/dl, few patients are treated with the desired therapeutic effect. The first line treatment in patients with elevated levels of LDL-cholesterol is based on using statins. Once the treatment has begun, lipid concentration should

Adres do korespondencji:
lek. Wojciech Szychta
I Katedra i Klinika Kardiologii WUM
ul. Banacha 1A, Warszawa 02–097
tel.: 22 599 29 58, faks 22 599 19 57
e-mail: wszychta@wp.pl

Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1733–2346

be controlled every six months and/or after every change in the treatment. If the desired clinical effect had not been achieved statin dosage can be increased or another drug can be added to the pharmacotherapy. It is recommended to add an inhibitor of cholesterol absorption — ezetimib or fibrates, niacin, omega-3 acid. Most patients tolerate the combination of two groups of drugs and target values of LDL are more often achieved. Among the drugs available in Polish pharmacies are missing drugs composed of more than one active substance, which would improve outcomes of treatment. Most relevant studies and trials concerning this issue are presented in the article.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (6), 307–316

Key words: LDL-cholesterol, ezetimib, statins

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) są najczęstszą przyczyną zgonów w krajach wysoko uprzemysłowionych oraz stanowią około 29% wszystkich zgonów na świecie (ok. 16 mln/rok) [1]. W Stanach Zjednoczonych, w latach 1998–2008, 30,6% pacjentów zmarło z powodu CVD. W 2008 roku co 6. zgon wiązał się z chorobą wieńcową (CAD, *coronary artery disease*) [2]. W Polsce z powodu CVD każdego dnia umiera prawie 500 osób. Choroby te stanowiły blisko połowę zgonów w Polsce w 2001 roku (ok. 48%). Jednocześnie od początku lat 90. XX wieku obserwuje się tendencje spadkowe umieralności z powodu CVD (redukcja o ok. 30% w latach 1997–2001), jednak wskaźniki umieralności z powodu CAD i udarów mózgu są w naszym kraju od 1,5 do 3 razy wyższe niż w krajach „starej" Unii Europejskiej [3]. Uważa się, że 10 czynników ryzyka rozwoju CAD jest kluczowych dla jej etiopatogenezy. Należą do nich: palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, czynniki psychospołeczne, zmniejszona konsumpcja warzyw i owoców, brak/mała aktywność fizyczna ($p < 0{,}0001$), regularne spożywanie alkoholu ($p = 0{,}03$) [4] oraz czynniki genetyczne [5]. Występowanie powyższych czynników wiąże się z 90-procentowym ryzykiem wystąpienia choroby u mężczyzn i 94-procentowym jej wystąpienia u kobiet [4]. Głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka CVD są zaburzenia lipidowe. W tej grupie chorób wyróżnia się hipercholesterolemię, dyslipidemię aterogenną oraz dyslipidemię mieszaną [6].

Celem artykułu jest przedstawienie i przypomnienie korzyści płynących z uzyskania zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL (*low-density protein*) i omówienie praktycznych wskazówek służących jego osiągnięciu.

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Zaburzenia lipidowe są stanem organizmu, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu nie odpowiadają wartościom uznanym za prawidłowe. Górna granica normy stężenia cholesterolu frakcji LDL zależy od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego ocenianego według skali SCORE oraz chorób współistniejących [7]. Pacjenci z zaburzeniami lipidowymi zwykle nie zgłaszają dolegliwości. Najczęściej pierwsze objawy wynikają z miażdżycy tętnic. U niektórych osób, ale przy bardzo dużym nasileniu choroby, występują żółtaki płaskie powiek, guzowate lub wyniosłe na skórze, żółtaki ścięgna Achillesa oraz rąbek starczy rogówki [8]. W diagnostyce zaburzeń lipidowych kluczową rolę odgrywają badania biochemiczne krwi z oceną stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu. Stężenie cholesterolu frakcji LDL można obliczyć na podstawie wzorów Friedewalda [9]:

$$LDL = TC - HDL - \frac{TG}{5}$$

gdzie zmienne są wyrażone w mg/dl lub:

$$LDL = TC - HDL - \frac{TG}{2{,}2}$$

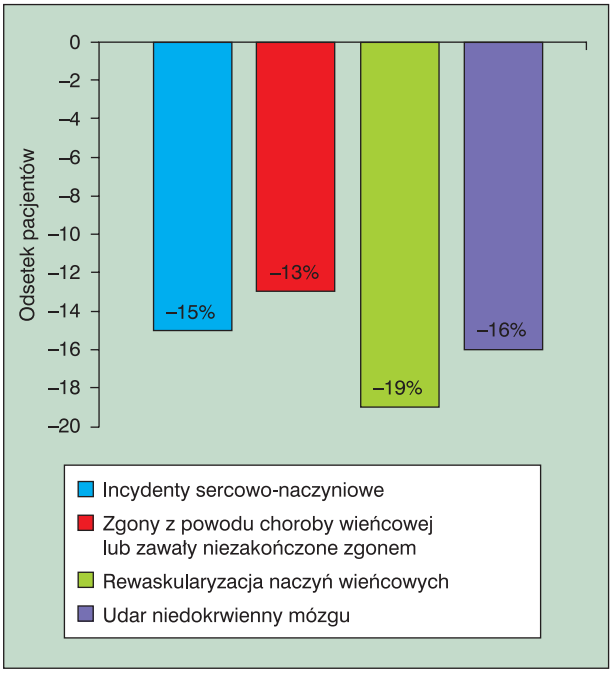
gdzie zmienne są wyrażone w mmol/l. Powyższe wzory można stosować jedynie w przypadku stężenia triglicerydów niższego niż 400 mg/dl (4,5 mmol/l).

W praktyce lekarskiej ważne jest wczesne wykrycie zaburzeń lipidowych. W „Deklaracji Sopockiej", opracowanej przez ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w której opisano aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce, podkreślono wagę oznaczenia stężenia cholesterolu u każdej osoby w 20. roku życia, a najpóźniej w wieku 40 lat. Dokładna diagnostyka zaburzeń lipidowych jest możliwa jedynie w przypadku oznaczenia pełnego lipidogramu (cholesterolu całkowitego [TC, *total cholesterol*], jego frakcji LDL, HDL [*high-density lipoprotein*]

oraz triglicerydów [TG, *triglycerides*]) [6]. U osób zdrowych wskazane jest prowadzenie badań kontrolnych co 2 lata, natomiast u chorych w ramach prewencji wtórnej wskazane jest prowadzenie regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie w terapii [6]. Według aktualnych wytycznych dotyczących profilaktyki wtórnej u pacjentów z CAD lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym należy dążyć do obniżenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl (2,6 mmol/l) [6, 10]. Dodatkowo Baigent i wsp. [11] wykazali, że dalsza redukcja stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl (1,81 mmol/l) prowadzi do zmniejszenia o 15% częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych (95-proc przedział ufności [CI, *confidence interval*] 11–18; p < 0,0001). Stwierdzono, że osiągnięcie tych celów terapeutycznych zmniejsza liczbę zgonów z powodu CAD lub zawałów serca niezakończonych zgonem o 13% (95% CI 7–19; p < 0,0001), częstość wykonywania rewaskularyzacji wieńcowej o 19% (95% CI 15–24; p < 0,0001) oraz udaru niedokrwiennego mózgu o 16% (95% CI 26/5; p = 0,005) (ryc. 1). Jednocześnie w metaanalizie 26 badań klinicznych u chorych na CVD, do których zakwalifikowano łącznie około 170 tys. pacjentów, wykazano, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności o 10% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,90; 95% CI 0,87–0,93; p < 0,0001). Dodatkowo wykazano zmniejszenie liczby zgonów z powodu CAD o 20% (RR 0,80; 99% CI 0,74–0,87; p < 0,0001), jak również z innych chorób serca (RR 0,89; 99% CI 0,81–0,98; p = 0,002). Takie postępowanie nie zmniejsza jednak liczby zgonów z powodu udaru mózgu (RR 0,96; 95% CI 0,84–1,09; p = 0,5) oraz innych chorób naczyniopochodnych (RR 0,98; 99% CI 0,81–1,18; p = 0,8) [11]. Aktualne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące leczenia hipercholesterolemii i prewencji wtórnej CVD przedstawiono w tabeli 1.

PODSTAWOWE ZASADY W LECZENIU HIPERLIPIDEMII

W prewencji wtórnej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej ważną rolę odgrywają: zaprzestanie palenia tytoniu, zarówno czynnego, jak i biernego [12], stosowanie diety śródziemnomorskiej [13], unikanie spożywania nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych [14] oraz regularna aktywność fizyczna [15]. Ponadto wczesna edukacja w zakresie czynników ryzyka rozwoju CAD, zwłaszcza w ramach edukacji szkolnej,



Rycina 1. Korzyści z osiągnięcia stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl (opracowano na podstawie [11])

Tabela 1. Wartości docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (źródło [10])

Grupa chorych	Stężenie cholesterolu frakcji LDL	Klasa zaleceń i poziom dowodów
Pacjenci cechujący się pośrednim ryzykiem (10-letnie ryzyko zgonu sercowego wg skali SCORE > 1%, ale ≤ 5%)	< 115 mg/dl (< 3 mmol/l)	IIa C
Pacjenci obciążeni wysokim ryzykiem; stwierdzony 1 czynnik ryzyka, np. nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (10-letnie ryzyko zgonu sercowego wg skali SCORE > 5%, ale < 10%)	< 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)	IIa A
Pacjenci obciążeni bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych: rozpoznana CVD, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (10-letnie ryzyko zgonu sercowego wg skali SCORE ≥ 10%)	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) i/lub redukcja o ≥ 50% wyjściowego stężenia, gdy nie można osiągnąć stężenia docelowego	IA

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; CVD (*cardiovascular disease*) — choroby układu sercowo-naczyniowego

wiąże się z obniżeniem ryzyka wystąpienia CVD w wieku dorosłym [16].

Lekami pierwszego rzutu w leczeniu hiperlipidemii oraz CVD są statyny stosowane w możliwie dużych dawkach. Wykazano, że taka strategia leczenia zmniejsza częstość zgonów, zawałów serca, udarów mózgu oraz występowania objawów miażdżycy naczyń obwodowych [17]. Wprowadzenie na rynek farmaceutyczny nowej, silniejszej statyny — rosuwastatyny (RSV, *rosuvastatin*) korzystnie wpłynęło na możliwości kontroli profilu lipidowego [18]. Statyny, poza właściwościami obniżającymi stężenia TC i cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększającymi stężenie cholesterolu frakcji HDL, mają właściwości przeciwzapalne [19]. Dodatkowo zmniejszają ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu oraz stabilizują blaszkę miażdżycową, poprawiają funkcjonowanie śródbłonka i zmniejszają tendencję do tworzenia się zakrzepów [20]. W badaniu REVERSAL dodatkowo wykazano, że stosowanie 80 mg atorwastatyny (ATV, *atorvastatin*), poza obniżeniem stężenia cholesterolu, powoduje redukcję blaszki miażdżycowej ($p < 0,0001$) oraz stężenia białka C-reaktywnego o wysokiej czułości ($p = 0,027$) [21].

ZASADY LECZENIA PO KONTROLNYM LIPIDOGRAMIE

Statyny

W przypadku nieskuteczności statyny pacjenci wymagają intensyfikacji leczenia. W „Deklaracji Sopockiej" zaznaczono, że nieosiągnięcie zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych powinno się przełożyć na zwiększenie dawki statyny, dołączenie inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu albo zastosowanie fibratów, kwasu nikotynowego, kwasów omega-3 lub łączenie ze sobą leków z tych grup [6].

Nieosiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL w kontrolnym badaniu powinno się wiązać z modyfikacją leczenia. Najczęstszą jej formą jest zwiększenie dawki statyny do maksymalnej albo zmiana na silniejszy preparat [22]. Jednak na podstawie badania w grupie 3916 pacjentów wykazano, że stosowanie ATV w dawce 80 mg/dobę pozwala na osiągnięcie docelowej wartości cholesterolu frakcji LDL jedynie u 72% pacjentów z CAD i u 83% obciążonych czynnikami ryzyka CVD [23]. W badaniu LUNAR porównano działanie 20 mg RSV (RSV20), 40 mg RSV (RSV40) z ATV w dawce 80 mg (ATV80) po 12 tygodniach leczenia. Dowiedziono, że niższe stężenie cholesterolu frakcji LDL uzyskano w leczeniu RSV40 niż ATV80 (zmniejszenie stężenia o 46,8% *v.* 42,7%; $p = 0,02$). Jednocześnie stosowanie RSV40 przekładało się na bardziej efektywne zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (11,9%; $p < 0,001$) niż terapia RSV20 (9,7%; $p < 0,01$) oraz ATV80 (5,6%). Pacjenci dobrze tolerowali leczenie tymi trzema metodami w badanym okresie [24].

Intensyfikacja leczenia statynami może być powikłana dolegliwościami ze strony układu mięśniowego. Do tej pory wykazano, że terapia lekami z tej grupy wiąże się z częstszym występowaniem zapalenia mięśni, rozpadem mięśni (rabdomiolizą) oraz ostrą niewydolnością nerek. Wystąpienie rabdomiolizy jest relatywnie rzadkie. To powikłanie występuje u 3,4 leczonych na 100 tys. pacjentów przyjmujących statyny w standardowych dawkach. Dodatkowo ryzyko wystąpienia tego powikłania wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leku. Również interakcje z lekami hamującymi cytochrom P450 oraz z polipeptydami transportującymi aniony mogą nasilić toksyczny efekt leczenia [25]. W Stanach Zjednoczonych, w obserwacji trwającej od początku 1998 do końca 2007 roku, rabdomiolizę jako powikłanie leczenia statynami potwierdzono u 70 hospitalizowanych chorych spośród 1 116 805 leczonych pacjentów. Zaobserwowano, że leczenie oddzielnie statynami i fibratami cechuje porównywalny poziom ryzyka, ale stosowanie tych leków w terapii skojarzonej zwiększa ryzyko działania jatrogennego (statyna z fibratem *v.* statyna — hazard względny [HR, *hazard ratio*] 3,26 (95% CI 1,21–8,80) [26]. Jednak te grupy leków różnią się pod względem farmakodynamiki i farmakokinetyki. Jedna z najnowszych statyn — pitawastatyna nie jest metabolizowana przez układ cytochromów CYP450 w wątrobie i wydaje się w mniejszym stopniu zależna od polipeptydów transportujących aniony, odpowiedzialnych za wychwyt statyn w hepatocytach [25].

Ezetimib

W wyborze metody leczenia chorych, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, stosuje się również leki hamujące wchłanianie cholesterolu w przewodzie pokarmowym. Ezetimib (EZT) jest lekiem powodującym zmniejszenie wchłaniania cholesterolu o 50% [27]. Lek ten można stosować zarówno w mono-, jak i w politerapii, jednak najlepszy efekt leczenia występuje przy jednoczesnym stosowaniu ezetimibu i statyny. W Polsce lek zarejestrowano w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki CVD. Bays i wsp. [28] wykazali, że włączenie EZT do terapii w dawce 10 mg/dobę spowodowało redukcję o co najmniej 15% stężenia cholesterolu frakcji LDL u 67,8% pacjentów, a u 22,0% zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o co naj-

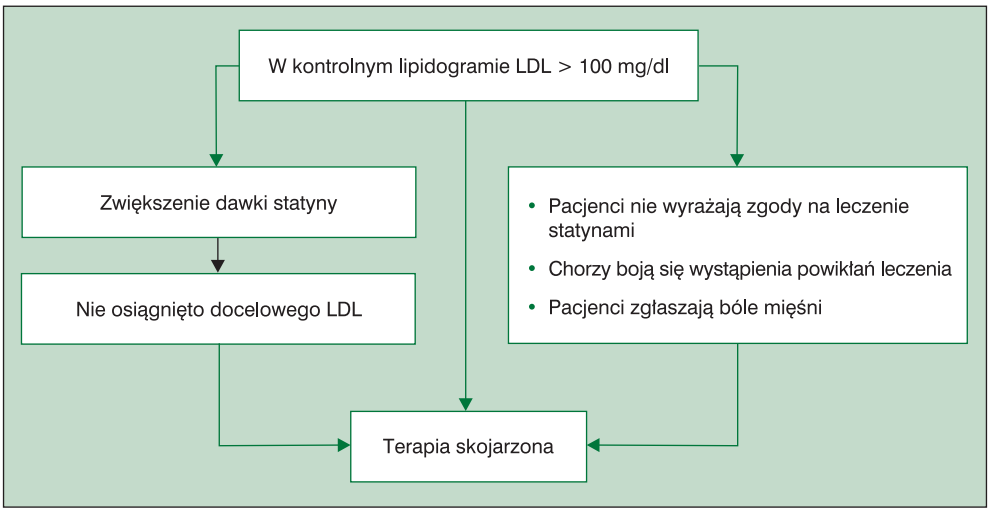
mniej 25%. Jeszcze lepszy efekt terapeutyczny uzyskano przy terapii skojarzonej simwastatyną (SIMV, *simvastatin*) i EZT ($p < 0,001$). Stosowanie dwóch leków jednocześnie spowodowało zmniejszenie o 53,2% stężenia cholesterolu frakcji LDL względem wartości wyjściowej, a samej SIMV — o 38,5% ($p < 0,001$). Jednocześnie docelową wartość frakcji LDL (< 100 mg/dl) średnio w ciągu 2 tygodni osiągano u 82%, w grupie otrzymującej SIMV — jedynie u 43%, zaś w grupie otrzymującej sam EZT — u 5% [29]. Również terapia skojarzona z ATV i EZT przekłada się na poprawę wyników leczenia, a także jest bezpieczna dla pacjentów. Arimura i wsp. [30] przeprowadzili badanie z randomizacją pacjentów do dwóch grup: pierwsza przyjmowała 10 mg/dobę ATV (grupa ATV, n = 25), a druga statynę z EZT — 10 mg/dobę ATV i 10 mg/dobę EZT (grupa ATVEZT, n = 25). Stwierdzono, że po obserwacji trwającej 6–8 miesięcy stężenie cholesterolu frakcji LDL było niższe w grupie ATVEZT (60 ± 17 mg/dl) niż w grupie ATV (73 ± ± 16 mg/dl; $p = 0,02$) [30]. Porównano również leczenie RSV (grupa RSV) z leczeniem RSV z EZT (grupa RSVEZT). Do grupy RSV włączono 136 pacjentów, natomiast do grupy RSVEZT 126 pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym. Punktem końcowym w badaniu było wystąpienie incydentu sercowo-naczyniowego, w tym zgonu z przyczyn kardiologicznych, zawału serca, udaru mózgu lub niestabilnej CAD w ciągu 30 dni od operacji. Główne zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 6,6% pacjentów w grupie RSV i u 5,6% operowanych z grupy RSVEZT ($p = 0,72$). W 1. roku obserwacji punkty końcowe badania wystąpiły u 9 pacjentów przyjmujących RSV i u 2 z grupy RSVEZT ($p = 0,04$). Jednocześnie u chorych poddawanych terapii skojarzonej stwierdzono bardziej korzystny lipidogram (75,87 ± 31,64 *v.* 87,19 ± 31,7 mg/dl; $p = 0,004$) [31]. Wyniki powyższych badań dowodzą, że łączenie statyn i EZT przynosi chorym większe korzyści. Dodatkowo częstość działań niepożądanych leków była porównywalna. U chorych nietolerujących małych dawek statyn wskazane jest stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym stosowaniu fenofibratu i EZT [6].

Właściwej roli EZT w terapii skojarzonej, poza obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL, jeszcze ostatecznie nie ustalono. Bogiatzi i wsp. [32], w badaniu u 231 pacjentów, po 2 latach obserwacji po dołączeniu EZT do dotychczas stosowanej terapii hipolipemizującej stwierdzili, że obniżyło się zarówno stężenie TC ($p < 0,0001$), jak i frakcji LDL ($p = 0,003$). Wykazano, że mimo zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji HDL ($p = 0,03$) objętość blaszki miażdżycowej w tętnicach szyjnych zmniejszyła się o 3,05 ± 38,18 mm^2 SD ($p < 0,01$). Jednak badanie prowadzono w małej grupie pacjentów i wymaga potwierdzenia w próbie z randomizacją [32], gdyż wyniki badań oceniających redukcję blaszki miażdżycowej nie są jednoznaczne, zważywszy na wyniki badania Villines i wsp. [33].

Ezetimib zwiększa stężenie cholesterolu w żółci, dlatego należy go ostrożnie stosować u pacjentów z kamicą pęcherzyka żółciowego. Jednak w badaniu u 4650 pacjentów nie wykazano różnicy w częstości powikłań u pacjentów leczonych SIMV i EZT w porównaniu ze stosowaniem placebo. Stwierdzono, że ryzyko miopatii występowało z częstością 2/10 tys. pacjentów/rok (9 [0,2%] *v.* 5 chorych [0,1%]). Dowiedziono, że chorych poddawanych terapii skojarzonej opartej na stosowaniu EZT i SIMV, w porównaniu z przyjmującymi placebo, cechuje porównywalne ryzyko zapalenia wątroby (21 [0,5%] *v.* 18 chorych [0,4%]), wystąpienia kamicy pęcherzyka żółciowego (106 [2,3%] *v.* 106 chorych [2,3%]), jak również złośliwego nowotworu (438 [9,4%] *v.* 439 chorych [9,5%]; $p = 0,89$) i zgonu z innych przyczyn niż CVD (668 [14,4%] *v.* 612 pacjentów [13,2%]; $p = 0,13$) [34]. Ezetimib nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy CYP450 w wątrobie. Jednoczesne stosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe (cholestyramina) i EZT zmniejsza stężenie EZT o około połowę. W związku z tym zaleca się podawanie EZT 2 godziny przed zastosowaniem leku wiążącego kwasy tłuszczowe lub 4 godziny po jego zastosowaniu [27].

Kwas nikotynowy

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu hipercholesterolemii jest kwas nikotynowy (NA, *nicotinic acid*). Stosowanie go zaleca się u osób z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wysokim stężeniem TG. Jednocześnie lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, u których przeciwwskazane są statyny i można go łączyć zarówno z EZT, fenofibratem, jak i z kwasami omega-3 [6]. Zmniejszenie stężenia TC o około 5% występuje w przypadku stosowaniu 1000 mg/dobę, o 10% przy dawce 2000 mg/dobę oraz o 16% przy dawce 3000 mg/dobę. Jednocześnie stężenie cholesterolu frakcji LDL obniża się o 9% przy dawkowaniu 1000 mg/dobę, 17% przy dawkowaniu 2000 mg/dobę oraz o 21% dla dawki 3000 mg/dobę [35]. W randomizowanym badaniu ARBITER 6-HALTS porównano efekt leczenia EZT oraz NA. W trwającej 14 miesięcy obserwacji pacjentów losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. W 1. grupie chorzy otrzymywali NA w dawce 2000 mg/ /dobę, zaś w 2. — EZT w dawce 10 mg/dobę. U chorych



Rycina 2. Schemat zalecanego postępowania w leczeniu hiperlipidemii (opracowano na podstawie [6])

przyjmujących NA uzyskano istotnie większą redukcję stosunku grubości warstwy wewnętrznej do grubości warstwy środkowej tętnicy szyjnej (CIMT, *carotid infima-media thickness*) w porównaniu z chorymi leczonymi wcześniej samą statyną ($p < 0,001$). Nie uzyskano takiego efektu u chorych leczonych statyną i EZT ($p = 0,88$) [33].

Fibraty

Wśród fibratów najbardziej rozpowszechnionym lekiem jest fenofibrat. W czasie terapii fenofibratem występuje niewielkie ryzyko rabdomiolizy. Można go bezpiecznie stosować w terapii skojarzonej ze statynami. Fibraty są stosowane przede wszystkim u chorych, u których stwierdza się wysokie stężenie TG. Ich stosowanie jest wskazane u pacjentów z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL (dyslipidemia aterogenna) oraz nietolerujących statyn [6]. W dotychczasowych badaniach potwierdzono redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL jedynie o 5%. Natomiast u chorych z wyjściowo wysokimi stężeniami TG obserwowano paradoksalny wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL nawet o 45% [35].

Kwasy omega-3

Kwasy omega-3 zaleca się chorym na CVD. W dużych ilościach występują w rybach, dlatego wskazane jest ich spożywanie co najmniej 2 razy w tygodniu. Chang i wsp. [36] w badaniu laboratoryjnym wykazali zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi zwierząt karmionych preparatem kwasu omega-3. Polscy eksperci zalecają stosowanie kwasu omega-3 w połączeniu ze statynami u pacjentów po zawale serca z towarzyszącą hipertriglicerydemią lub kardiomiopatią niedokrwienną. Można je stosować u chorych nietolerujących statyn [6]. Dotychczasowe badania z zastosowaniem kwasów omega-3 mają ograniczone znaczenie kliniczne ze względu na małe dawki leku i niepotwierdzone zmniejszenie ryzyka wystąpienia CVD w czasie terapii ich preparatami [37].

Dostępne schematy postępowania, zabrane na podstawie zaleceń polskich ekspertów u chorych z hiperlipidemią, przedstawiono na rycinie 2 [6].

LECZENIE HIPERLIPIDEMII W PRZYSZŁOŚCI

W Polsce nie ma dostępnych leków skojarzonych, które ułatwiłyby wprowadzenie nowoczesnego leczenia. Zwraca się uwagę na brak dostępnych na polskim rynku preparatów złożonych (SIMV z EZT, statyn z NA lub fenofibratem) [6]. Ich wprowadzenie najprawdopodobniej przyczyniłoby się do szerszego stosowania nowoczesnego leczenia wśród polskich pacjentów.

Trwają badania nad nowymi metodami obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL. Część naukowców dąży do odwrócenia mechanizmu przekształcania cząsteczki HDL w LDL. Dotychczas pokładano nadzieje w grupie leków należących do inhibitorów białka przenoszącego estry cholesterolu (CEPT, *cholesteryl ester exchange and transfer proteins*), do których zalicza się anacetrapib, dalcetrapib, ewacetrapib i torcetrapib. Jednak do tej pory nie wykazano ich korzystnego efektu u pacjentów. Torcetrapib, który jako pierwszy analizowano w dużym badaniu klinicznym, został wycofany z użytku z uwagi na liczne działania niepożądane. U leczonych nim chorych częściej występowały podwyższone ciśnienie tętnicze i incydenty sercowo-naczyniowe, jak również zwiększona była śmiertelność mimo podwyższonego stężenia cholesterolu

frakcji HDL w stosunku do grupy kontrolnej. W dalszych badaniach stwierdzono, że lek wykazuje dodatkowe działanie pobudzające korę nadnerczy do zwiększonego wydzielania aldosteronu. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężenia tlenku azotu i zwiększenia stężenia endoteliny 1, która jest najsilniejszym dotychczas znanym czynnikiem wazokonstrykcyjnym [38, 39]. Dalcetrapib był kolejnym lekiem z grupy CEPT analizowanym w dużym badaniu klinicznym (dal-OUTCOMES), które niezależna Komisja ds. Bezpieczeństwa przerwała ze względu na brak wpływu na wyniki leczenia w obserwacji do 36 miesięcy od włączenia leku [38, 40]. Z kolei trwa badanie z zastosowaniem anacetrapibu (DEFINE), które zostanie zakończone w 2014 roku [41]. Do tej pory nie rozpoczęto natomiast badania klinicznego dotyczącego wpływu na odległe rokowanie u pacjentów leczonych ewacetrapibem. Trwają również badania genetyczne nad polimorfizmem dziewięciu genów kontrolujących homeostazę gospodarki lipidowej i zmienność ciśnienia tętniczego zależnie od płci w populacji zamieszkującej w Ku Bai Yao w Chinach ($p < 0,001–0,05$). Badania są prowadzone z nadzieją na odkrycie nowego procesu regulującego stężenie cholesterolu frakcji LDL we krwi [42]. Jednocześnie trwają prace nad osoczowym białkiem konwertazy subtylizyny/keksiny 9 (PCSK9). Białko to wiąże się z receptorami LDL, co powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. McKenney i wsp. [43] opisali preparat SAR236553, który jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym PCSK9. Do badania włączono chorych leczonych ATV w dawkach 10, 20 i 40 mg przez co najmniej 6 tygodni, u których nie udało się osiągnąć docelowej wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl. Lek podawano podskórnie w dawkach 50, 100, 150, 200 i 300 mg co 4 tygodnie. Po 12 tygodniach stwierdzono, że największą redukcję wartości cholesterolu frakcji LDL (–72,4%; $p < 0,0001$) uzyskano dla dawki 150 mg, a najmniejszą — dla dawki 50 mg (–39,6%; $p < 0,0001$). Z kolei, podając placebo, uzyskano redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 5%. Leczenie było dobrze tolerowane; tylko u jednego chorego wystąpiło leukocytoklastyczne zapalenie naczyń [43].

ZALECENIA EKSPERTÓW A PRAKTYKA LEKARSKA

Opublikowane do tej pory wyniki badań wykazują, że leczenie zalecane pacjentom nie jest zgodne z zaleceniami towarzystw naukowych. W Austrii wśród chorych leczonych lekami obniżającymi stężenie cholesterolu osiągnięto stężenie cholesterolu frakcji LDL mniejsze niż 100 mg/dl (grupa I) i mniejsze niż 70 mg/dl (grupa II), odpowiednio, u 45,4% i 26,4% pacjentów ($p < 0,001$). Dodatkowo stwierdzono, że cele terapeutyczne osiągnięto u 41,6% chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych z I grupy oraz u 57,9% hospitalizowanych chorych ($p < 0,001$). Jednocześnie docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL osiągnięto jedynie u 15,9% pacjentów z grupy II leczonych ambulatoryjnie i u 45,2% leczonych w szpitalu ($p < 0,001$) [44]. Dodatkowo w latach 2009–2010 przeprowadzono w Austrii badanie obserwacyjne w celu ustalenia praktycznego stosowania się lekarzy rodzinnych i specjalistów chorób wewnętrznych do zaleceń ESC. Do badania włączono łącznie 1682 pacjentów, leczonych w 389 gabinetach lekarskich. Zbierano dane z 1. wizyty oraz z wizyt kontrolnych po 3 i 12 miesiącach. Kompleksowe dane kliniczne z wszystkich trzech wizyt uzyskano u 750 chorych. W momencie włączenia do badania 923 chorych, zgodnie z wytycznymi, było obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych i docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło u nich mniej niż 100 mg/dl, podczas gdy 724 chorych należało do grupy bardzo wysokiego ryzyka, w którym docelową wartość cholesterolu frakcji LDL, zgodnie z zaleceniami, określono na mniej niż 70 mg/dl. U 72% pacjentów w leczeniu stosowano terapię łączoną EZT i SIMV, 3% otrzymało inną statynę z EZT, 1% sam EZT, natomiast 23% leczono statynami w monoterapii. Jednocześnie u 1% pacjentów nie stosowano leczenia hipolipemizującego, zalecając modyfikację stylu życia. Cele terapeutyczne osiągnięto u 40,3% pacjentów (55,2% w grupie LDL < < 100 mg/dl, 14,5% w grupie LDL < 70 mg/dl). Stwierdzono średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 26,6% po 1. wizycie i o 31% po roku leczenia (różnica między zmianą stężenia a 1. i 2. wizytą kontrolną; $p < 0,01$). Dodatkowo u chorych z grupy najwyższego ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano wyższe stężenie TG. Z uwagi na częstsze występowanie w tej grupie cukrzycy u tych chorych występująca frakcja LDL jest złożona z małych aterogennych cząsteczek LDL. Chorzy, u których nie uzyskano celów terapeutycznych, najczęściej początkowo byli leczeni statyną w monoterapii, jednak ze względu na nieskuteczność leczenia zmodyfikowano ją do terapii łączonej SIMV i EZT. W całej analizowanej populacji stwierdzono 3 przypadki ciężkich powikłań u chorych otrzymujących jednocześnie SIMV i EZT, do których zaliczono jeden przypadek zapalenia pęcherzyka żółciowego, jeden przypadek złośliwego nowotworu płuc oraz jeden przypadek raka podstawnokomórkowego [45]. W Polsce trend w modyfikacji leczenia hipolipemizujące-

go oceniano w okresie sierpień–wrzesień 2009. W badaniu w grupie 1924 pacjentów, u których dokonano modyfikacji terapii hipolipemizującej (130 lekarzy kardiologów), stwierdzono, że zarówno statynę z EZT, jak i statynę z fibratem zaleca się u około 14% pacjentów [46]. Jednocześnie wykazano, że stosowanie w terapii łączonej SIMV (20 mg) z EZT (10 mg) powoduje lepsze efekty terapeutyczne niż modyfikowanie monoterapii statyną do podawania RSV (10 mg) ocenione jako obniżenie stężeń cholesterolu frakcji LDL (27,4% *v.* 17,8%), TC (17,8% *v.* 11,5%) oraz apolipoproteiny B (17,9% *v.* 9,7%) ($p < 0,001$). Dodatkowo u chorych, u których stosuje się politerapię, istnieje ponad 2-krotnie większa szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,09; $p < 0,001$). Jednocześnie w badaniu wykazano, że chorzy z hiperlipidemią i cukrzycą typu 2 odnoszą jeszcze większe korzyści niż pacjenci bez cukrzycy typu 2 (różnica w zmniejszeniu stężenia LDL między dwoma formami leczenia, odpowiednio, 18,4% i 6,7%) [47].

Leczenie farmakologiczne zalecane chorym nie zawsze jest zgodne z aktualnymi wytycznymi, co może się przełożyć na wynik ich leczenia oraz na długość życia. Martin i wsp. [48] przeanalizowani leczenie chorych po pomostowaniu naczyń wieńcowych przez lekarzy rodzinnych w 2001 roku w Szkocji (Wielka Brytania). Po uwzględnieniu kwestionariuszy z 65 praktyk lekarskich (na łącznie 128 praktyk lekarskich) stwierdzono, że 70% chorych w tej grupie otrzymuje statyny w warunkach ambulatoryjnych [48]. W Polsce w latach 2003–2005 lekarze podstawowej opieki medycznej zalecali statyny 80,4% chorym po zawale serca, 62,8% chorym po udarze mózgu oraz 76,3% chorym po zawale serca i udarze mózgu. Jednocześnie fibraty zalecano u 7% chorych z CAD, 7,9% po incydencie niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego i u 6,6% pacjentów po zawale serca i udarze mózgu [49]. W badaniu EUROASPIRE III podsumowano skuteczność profilaktyki wtórnej u chorych z rozpoznaną CAD. W obserwacji trwającej 6–18 miesięcy od wypisania ze szpitala nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL u blisko 40% polskich pacjentów w latach 2006–2007 [50]. Również w Azji stwierdzono, że możliwości leczenia obniżającego stężenie cholesterolu we krwi nie są w pełni wykorzystywane. W trwającej 3 lata obserwacji 1890 chińskich pacjentów otrzymujących leki obniżające stężenie cholesterolu zweryfikowano stosowanie się do zaleceń lekarskich. Stwierdzono, że osoby z wyższym ubezpieczeniem zdrowotnym (odpowiednio wg lat OR 2,8 [95% CI 2,2–3,7]; OR 2,0 [1,5–2,7]; OR 4,3 [2,3–8,1]), które są leczone w szpitalach powiatowych (OR 2,0 [1,5–2,6]; OR 2,9 [2,0–4,1]; OR 4,6 [1,8–12,0]), oraz chorzy leczeni przez lekarzy innej specjalności niż kardiologia (OR 1,7 [1,1–2,5]; OR 2,0 [1,3–3,0]; OR 4,0 [1,5–10,3]), a także leczeni statynami (OR 1,7 [1,2–2,2]; OR 1,7 [1,2–2,3]; OR 4,4 [2,3–8,5]) częściej stosują się do wytycznych leczenia dyslipidemii [51]. Z drugiej strony 26–85% samowolnie zaprzestaje przyjmowania leków. Problem ten najczęściej dotyczy młodych pacjentów, nałogowych palaczy ($p = 0,0237$) oraz chorych poddawanych terapii wielolekowej ($p = 0,0311$). Natomiast chorzy świadomi korzyści z leczenia chętniej akceptują zalecaną terapię ($p = 0,0125$) [52]. Jednocześnie lekarze, mimo znajomości zaleceń towarzystw naukowych, nie zawsze stosują je w praktyce.

Na I Zimowym Spotkaniu Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Sopocie podsumowano aktualny trend wśród polskich pacjentów z problemami kardiologicznymi. Niepokojące dane uzyskano z badań STOK, SPOK, Rejestr Ezetrol i 3 ST-POL przeprowadzonych wśród ponad 100 tys. dorosłych Polaków z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tej grupie chorych stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl osiągnięto u 12%. Za wynik leczenia niewątpliwie odpowiada stosowanie zbyt małych dawek statyn. Wykazano, że średnia dawka stosowanej SIMV wynosiła 20 mg/dobę, natomiast ATV — 20 mg/dobę [6].

Wydaje się, że istnieją również inne czynniki, które mogą wpływać na efekt leczenia. Możliwe, że zbyt duża liczba chorych prowadzonych w poradniach lekarzy rodzinnych oraz naciski na minimalizowanie kosztów wpływają na częstość wykonywania kontrolnych lipidogramów. Jednocześnie chorzy mają trudność z zapisaniem się na wizytę do lekarza. Szacuje się, że realny czas oczekiwania na wizytę kontrolną rzadko wynosi mniej niż 4–6 tygodni [45]. Dodatkowo polscy lekarze medycyny rodzinnej mają ograniczony przez Narodowy Fundusz Zdrowia czas na wizytę jednego pacjenta do 15 minut, a lekarze innych specjalizacji do 20 minut. Ostatecznie można się zastanawiać, czy ustalenie docelowego stężenia poniżej 70 mg/dl jest zaleceniem teoretycznym, które nie będzie miało żadnego znaczenia klinicznego, biorąc pod uwagę fakt, że zaleceń z 2007 roku nie wprowadzono w życie. Niewątpliwie uzyskane dotychczas dane, które wykazały, że możliwe jest zmniejszenie blaszki miażdżycowej, dowodzą zasadności takiego działania [32, 34].

WNIOSKI

Duża grupa chorych poddawanych leczeniu hipolipemizującemu nie uzyskuje docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, dlatego konieczna jest regularna kontrola lipidogramu. W przypadku nieskutecznej terapii statynami w leczeniu należy dążyć do stosowania maksymalnej tolerowanej dawki leku albo dołączyć drugi lek hipolipemizujący. Obecnie udokumentowanym działaniem praktycznym w takim przypadku jest łączenie statyny z EZT. Takie postępowanie zwiększa szansę osiągnięcia docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia groźnych incydentów sercowo-naczyniowych. Niezbędne jest dalsze prowadzenie badań nad technikami leczenia chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Niniejszy artykuł powstał we współpracy z firmą MSD Polska.

PIŚMIENNICTWO

1. Ziołkowski M., Kubica A., Sinkiewicz W. i wsp. Zmniejszanie umieralności na chorobę niedokrwienną serca w Polsce — sukces terapii czy prozdrowotnego stylu życia? *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4: 265–272.
2. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D. i wsp. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 188–197.
3. Majewicz A., Marcinkowski J. Epidemiologia chorób układu krążenia. Dlaczego w Polsce jest tak małe zainteresowanie istniejącymi programami profilaktycznymi? *Probl. Hig. Epidemiol.* 2008; 89: 322–325.
4. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
5. Canto J., Kiefe C., Rogers W. i wsp. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 306: 2120–2127.
6. Filipiak K., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8: 1–4.
7. Szyndler A., Kucharska W., Dubiela D. i wsp. SCORE model underestimates cardiovascular risk in hypertensive patients: results of the Polish Hypertension Registry. *Blood Press.* 2011; 20: 342–347.
8. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 124–129.
9. Timón-Zapata J., Laserna-Mendieta E., Pineda-Tenor D. i wsp. Extreme concentrations of high density lipoprotein cholesterol affect the calculation of low density lipoprotein cholesterol in the Friedewald formula and other proposed formulas. *Clin. Biochem.* 2011; 44: 1451–1456.
10. Reiner Z., Catapano A., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
11. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. i wsp. 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.
12. Maruyama M., Ohira T., Imano H. i wsp. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ Open.* 2012; 2: e000573.
13. Trichopoulou A., Bamia C., Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 929–935.
14. Xu J., Eilat-Adar S., Loria C. i wsp. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 894–902.
15. Suzuki T., Kohro T., Hayashi D. i wsp. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Am. Heart J.* 2012; 163: 268–273.
16. Loucks E., Buka S., Rogers M. i wsp. Education and coronary heart disease risk associations may be affected by early-life common prior causes: a propensity matching analysis. *Ann. Epidemiol.* 2012; 22: 221–232.
17. Cannon C., Braunwald E., McCabe C. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
18. Nicholls S., Ballantyne C., Barter P. i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078–2087.
19. Plenge J., Hernandez T., Weil K. i wsp. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106: 1447–1452.
20. Vaughan C., Gotto A.J., Basson C. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 1–10.
21. Schoenhagen P., Tuzcu E., Apperson-Hansen C. i wsp. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006; 113: 2826–2834.
22. Saely C., Drexel H., Huber K. High-dose statin therapy for high-risk patients. *Herz* 2010; 35: 497–502.
23. Ballantyne C., Andrews T., Hsia J. i wsp. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 265–269.
24. Pitt B., Loscalzo J., Monyak J. i wsp. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR Study). *Am. J. Cardiol.* 2012; 109: 1239–1246.
25. Catapano A. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012; 10: 257–267.
26. Amend K., Landon J., Thyagarajan V. i wsp. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 1230–1239.
27. Musialik K., Pupek-Musialik D. Cholesterol frakcji LDL — nowe możliwości terapii — jak osiągnąć cel? *Forum Zab. Metab.* 2010; 1: 1–11.
28. Bays H., Moore P., Drehobl M. i wsp. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1209–1230.
29. Goldberg A., Sapre A., Liu J. i wsp. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79: 620–629.
30. Arimura T., Miura S., Ike A. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of statin and statin/ezetimibe therapy after coronary stent implantation in patients with stable angina. *J. Cardiol.* 2012; 60: 111–118.
31. Kouvelos G., Arnaoutoglou E., Matsagkas M. i wsp. Effects of Rosuvastatin With or Without Ezetimibe on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Elective Vascular Surgery: Results of a Pilot Study. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2012 May 9 [przyjęto do druku].
32. Bogiatzi C., Spence J. Ezetimibe and regression of carotid atherosclerosis: importance of measuring plaque burden. *Stroke* 2012; 43: 1153–1155.
33. Villines T., Stanek E., Devine P. i wsp. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2721–2726.
34. Baigent C., Landray M., Reith C. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease

(Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
35. Shanes J. A review of the rationale for additional therapeutic interventions to attain lower LDL-C when statin therapy is not enough. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2012; 14: 33–40.
36. Chang C., Seo T., Matsuzaki M. i wsp. N-3 fatty acids reduce arterial LDL--cholesterol delivery and arterial lipoprotein lipase levels and lipase distribution. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 555–561.
37. Wierzbicki A., Clarke R., Viljoen A. i wsp. Triglycerides: a case for treatment? *Curr. Opin. Cardiol.* 2012; 27: 398–404.
38. Fricker J. Five studies from HOT LINE I, European Society of Cardiology Congress 2011, Paris. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2595–2597.
39. Skiendzielewski J., Werner B. Rola endoteliny-1 w chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz w schorzeniach pozasercowych u dorosłych i dzieci. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2009; 11: 201–204.
40. http://www.roche.com/med-cor-2012-05-07-e.pdf
41. Redondo S., Martínez-González J., Urraca C. i wsp. Emerging therapeutic strategies to enhance HDL function. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 175.
42. Yin R., Wu J., Liu W. i wsp. Association of Several Lipid-Related Gene Polymorphisms and Blood Pressure Variation in the Bai Ku Yao Population. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 927–936.
43. McKenney J., Koren M., Kereiakes D. i wsp. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 2344–2353.
44. Föger B., Patsch J. LDL-cholesterol in secondary prevention: goal-attainment in patients on lipid-lowering drugs in private practice and in hospitals in Austria (ZIEL). *Wien. Klin. Wochenschr.* 2011; 123: 21–27.
45. Eber B., Lautsch D., Fauer C. i wsp. Can LDL-cholesterol targets be achieved in a population at high risk? Results of the non interventional study ACT II. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 1447–1454.
46. Kołtowski Ł., Michalak M., Jaworski R. i wsp. Czy wiemy jak skutecznie stosować ezetimib w opiece ambulatoryjnej? Wyniki badania ankietowego lekarzy kardiologów. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2010; 12: 269–274.
47. Vaverkova H., Farnier M., Averna M. i wsp. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high--risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30: 61–74.
48. Martin T., Irving R., Sutherland M. i wsp. Improving secondary prevention in coronary bypass patients: closing the audit loop. *Heart* 2005; 91: 456–459.
49. Serafin A. Stan po zawale serca lub udarze mózgu — analiza podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. Praca doktorska. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa 2011.
50. Pajak A., Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K. i wsp. Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997–2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 1353–1359.
51. Xie G., Zaman M., Myint P. i wsp. Factors associated with compliance to lipid-lowering treatment in China. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012 Feb 9 [przyjęto do druku].
52. Kiortsis D., Giral P., Bruckert E. i wsp. Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25: 445–451.

KOMENTARZ EKSPERTA

Jak skutecznie obniżać wartość cholesterolu frakcji LDL?

W artykule, który przeczytaliście Państwo w aktualnym numerze „Chorób Serca i Naczyń", jeszcze raz podsumowano wiedzę, którą dobrze przyswoiliśmy, chociaż od dawna mamy kłopoty z jej praktyczną aplikacją.

Przesłanie artykułu można *de facto* sprowadzić do kilku prostych, poniższych pytań.

Do jakich wartości obniżać wartość cholesterolu frakcji LDL i dlaczego?

Pojawienie się w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Atherosclerosis Society*) (wytyczne ESC/EAS) nowego, obligatoryjnego — a nie, jak dotąd, opcjonalnego — celu leczenia (stężenie cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl) dla chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego postawiło nas w Polsce w nieciekawej sytuacji. Jeszcze przed pojawieniem się wytycznych mieliśmy ogromne problemy z efektywnym obniżaniem stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl w tej populacji osób. Obecnie, gdy w wytycznych żąda się od nas obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 70 mg/dl w całej grupie pacjentów z chorobą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym (cukrzyca, niewydolność nerek), można szacować, że w Polsce cel ten wypełnia zaledwie kilka procent osób! Co więcej, niestety, wielu lekarzy nadal nie przywiązuje należytej uwagi do tego, że stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl jest celem obligatoryjnym i że tylko osiągnięcie takich wartości obniża ryzyko sercowo-naczyniowe.

Z kilku badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce w ostatnich latach wynika, że większość lekarzy rodzinnych, a niekiedy również specjalistów, zadowala się obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL do poziomu 115–130 mg/dl, a więc do historycznych już norm laboratoryjnych w grupie osób wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Co więcej, przyjmując pacjentów w gabinecie lekarskim poza szpitalem, z przerażeniem zauważam, że wykonywane przez nich w prywatnych laboratoriach diagnostycznych lipidogramy najczęściej zawierają te właśnie „normy lipidowe" (np. stężenie cholesterolu frakcji LDL 70––130 mg/dl) i trudno przekonać pacjenta, że właściwe normy w jego przypadku są inne…

Stężenie cholesterolu frakcji LDL warto obniżać przede wszystkim dlatego, że jest to jeden z najskuteczniejszych sposobów ograniczania śmiertelności i chorobowości w naszym społeczeństwie. W jednej z największych w historii metaanaliz badań statynowych z udziałem ponad 170 tys. chorych opublikowanej 2 lata temu udowodniono, że obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 1 mmol/l zmniejsza śmiertelność wieńcową o około 20% [1]. Równocześnie można prognozować, że dobra kontrola hipercholesterolemii w Polsce spowodowałaby redukcję liczby zawałów serca o 160 tys. w ciągu 10 lat [2]. Oznacza to ogromne korzyści, nie tylko zdrowotne, ale i ekonomiczne dla płatnika. Złośliwie napisałbym, że uświadamiają to sobie wszyscy z wyjątkiem decydentów ustalających refundację i od lat mających kłopoty zarówno z refundowaniem skutecznych połączeń hipolipemizujących (statyna z ezetimibem, już wkrótce — statyna z fenofibratem, na horyzoncie — statyna z kwasem nikotynowym), jak i z szerszym dostępem do leków wzmacniających efekt statyn (ezetimib).

Dlaczego osiągnięcie zalecanych wartości cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego jest tak istotne i jak przekonać do tego pacjenta?

W wymiarze populacyjnym osiągnięcie zalecanych wartości cholesterolu frakcji LDL wiąże się z konkretną redukcją liczby zgonów, zawałów serca i udarów mózgu. Chyba w odniesieniu do żadnej z innych interwencji farmakologicznych w ostatnich 25 latach (a tyle lat statyny są obecne na rynku farmaceutycznym) nie uzyskano pod tym względem dokładniejszych wyliczeń i dowodów niż w odniesieniu do stosowania statyn.

W codziennej praktyce, mając do czynienia „twarzą w twarz" z chorym, najbardziej lubię korzystać ze skali EUROSCORE. Wprawdzie posługuję się wtedy wartością cholesterolu całkowitego, a nie cholesterolu frakcji LDL, ale udowadniam pacjentowi na tej skali, że najniższe ryzyko miałby przy niskim ciśnieniu tętniczym i wartości cholesterolu całkowitego poniżej 150 mg/dl. Dla wielu moich pacjentów, także tych wykształconych i przekonanych, że żyją „zdrowo i stosują prawidłową profilaktykę", jest to prawdziwym szokiem, ponieważ — jak się okazuje — od lat wierzą, że „dobry" cholesterol całkowity to taki, który nie przekracza 200, a czasem 250 mg/dl. Dopiero gdy zaakceptują ten fakt, łatwiej z nimi porozmawiać o cholesterolu frakcji LDL, stwierdzając w dużym, dydaktycznym uproszczeniu, że stanowi na ogół 1/2–2/3 całej puli cholesterolu. Połowa 150 mg/dl to około 75 mg/dl i to Kopernikańskie odkrycie czasami pozwala pacjentom spojrzeć na nowo na swój lipidogram.

Jak osiągnąć zalecane wartości docelowe i jak je utrzymać?

O tym, jak bardzo niedostatecznie realizujemy w perspektywie populacyjnej misję obniżania cholesterolu frakcji LDL przekonały nas wielokrotnie zarówno wyniki takich badań, jak POLKARD SPOK, STOK, 3ST-POL czy rejestr EZETROL, jak i ostatnio ogłoszone dane z badania NATPOL 2011. Wskazują one, niestety, na brak poprawy skuteczności leczenia, mimo bardzo szerokiego stosowania statyn.

W Polsce nadal stosujemy statyny o zbyt słabym działaniu hipolipemizującym i nadal zalecamy je w zbyt małych dawkach, a ponadto bardzo rzadko sięgamy po skuteczną terapię skojarzoną. Zatrzymajmy się przez chwilę nad kwestią tej terapii.

Wiadomo, że kontrola tylko jednego źródła cholesterolu (hamowanie wytwarzania endogennego cholesterolu w wątrobie) jest często niewystarczająca. Nawet przy podwajaniu dawek i stosowaniu intensywniej działających statyn nie udaje się uzyskać celu terapeutycznego u wszystkich pacjentów. Dodatkowe problemy to nietolerancja dużych dawek statyn oraz obawa pacjentów przed ich stosowaniem. U tych chorych drogą do uzyskania poprawy leczenia zaburzeń lipidowych jest kontrola dwóch źródeł cholesterolu (zarówno endogennej produkcji w wątrobie, jak i wchłaniania cholesterolu przez przewód pokarmowy), a więc zalecanie skojarzenia statyny z ezetimibem. Lek ten można kojarzyć z każdą statyną, ale w Polsce nadal zbyt rzadko stosujemy go praktyce.

Konflikt interesów

Autor komentarza deklaruje udział w sesjach satelitarnych, gremiach doradczych oraz badaniach naukowych następujących producentów leków hipolipemizujących: Abbott, Adamed, AstraZeneca, Bayer, Egis, Krka, MSD, Novartis, Pfizer, Polpharma, Teva, Zentiva.

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. Adamus J., Catapano A., Cybulska B. i wsp. Skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu. Analiza skutków działań i zaniechań w Polsce. Nowe możliwości terapii zaburzeń lipidowych. *Kardiol. Pol.* 2006; 64 (supl. IV): S253–S266.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny