

Leczenie hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce

Treatment of hypercholesterolaemia in ambulatory care in Poland

Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Hipercholesterolemia jest jednym z głównych poddających się modyfikacji czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Celem pracy była ocena rodzaju i zakresu modyfikacji leczenia hipercholesterolemii przez kardiologów w warunkach ambulatoryjnych w Polsce.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w formie ankiety, którą wypełniło 130 kardiologów pracujących w poradniach specjalistycznych. Analizą objęto tylko te wizyty, w trakcie których doszło do modyfikacji stosowanego dotychczas leczenia hipercholesterolemii.

Wyniki: Ostatecznie analizą objęto 1888 wizyt. Średnia wieku w badanej grupie wynosiła 63 lata. Nadciśnienie tętnicze występowało u 89% chorych, cukrzyca typu 2 — u 33%, a choroba wieńcowa — u 57% pacjentów. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 216,2 mg/dl, a lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) — 128,6 mg/dl. Stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl stwierdzono u 27% pacjentów, a poniżej 70 mg/dl — jedynie u 10% chorych. Wyjściowo statynę w monoterapii przyjmowało 90% pacjentów, skojarzenie statyny i fibratu — 5%, fibrat w monoterapii — 3%, skojarzenie statyny z ezetimibem — 1%, a skojarzenie statyny, fibratu i ezetimibu — 1% chorych. Najczęściej stosowanymi statynami były atorwastatyna (u 56% pacjentów) i simwastatyna (u 30% chorych). Główną przyczynę modyfikacji leczenia stanowiło nieosiągnięcie optymalnych wartości lipidogramu. Najczęstsze typy modyfikacji terapii obejmowały: zmianę dawki statyny (w tym najczęściej zwiększenie dawki) — u 47% pacjentów oraz zamianę preparatu statyny na preparat zawierający inną substancję czynną — u 38% chorych. Po modyfikacji leczenia statynę w monoterapii przyjmowało 78% chorych, skojarzenie statyny i fibratu — 13%, fibrat w monoterapii — 2%, skojarzenie statyny z ezetimibem — 4%, a skojarzenie statyny, fibratu i ezetimibu — 1% pacjentów. Najczęściej stosowanymi statynami po modyfikacji terapii były atorwastatyna (u 62% pacjentów) i rosuwastatyna (u 25% chorych). Po zmianie terapii dobowe dawki poszczególnych statyn wynosiły: 33,3 mg w przypadku atorwastatyny, 26,0 mg w przypadku simwastatyny i 21,6 mg w przypadku rosuwastatyny.

Wnioski: Modyfikacja leczenia hipercholesterolemii w ramach opieki ambulatoryjnej polega przede wszystkim na intensyfikacji farmakoterapii z powodu nieosiągnięcia celów terapeutycznych. Intensyfikacja ta to najczęściej zwiększenie dawki stosowanej statyny. Mimo tego dawkowanie statyn pozostaje nieoptymalne. Po modyfikacji leczenia zwiększył się odsetek pacjentów przyjmujących silnie działające statyny (w tym zwłaszcza rosuwastatynę). Zbyt rzadko natomiast zaleca się terapię skojarzoną, zwłaszcza z ezetimibem.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 240–248

Słowa kluczowe: lipoproteiny o niskiej gęstości, statyny, fibraty, ezetimib

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Kapłon-Cieślicka
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 29 58, faks 22 599 19 57
e-mail: agnieszka.kaplon@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Hypercholesterolaemia is one of the major, modifiable risk factors of cardiovascular events. The aim of the study was to assess the type and scope of modifications of hypercholesterolaemia treatment conducted by cardiologists in ambulatory patients in Poland.

Material and methods: The study was questionnaire-based, with 130 cardiologists in ambulatory care participating. The analysis included only those patient visits, which were associated with modifications of previous hypercholesterolaemia treatment.

Results: The final analysis included 1888 patient visits. Mean age in the study group was 63 years. Hypertension was present in 89% of patients, type 2 diabetes — in 33%, and coronary artery disease — in 57% of patients. Mean total cholesterol concentration was 216,2 mg/dL, and mean low-density lipoprotein (LDL) cholesterol concentration was 128,6 mg/dL. Only 27% of patients achieved LDL concentration below 100 mg/dL, with only 10% achieving an LDL level of below 70 mg/dL. At baseline, 90% of patients received statin monotherapy, 5% — a combination of statin and fibrate, 3% — fibrate monotherapy, 1% — a combination of statin and ezetimibe, and 1% — a combination of statin, fibrate and ezetimibe. The most frequently used statins included atorvastatin (in 56% of patients) and simvastatin (in 30% of patients). The most common reason for therapy modification was failure to achieve therapeutic goals. The most frequent modifications of pharmacotherapy included: a change in statin dosing (most often — an increase in the statin dose) in 47% of patients and changing one statin to another in 38% of patients. After therapy modification, 78% received statin monotherapy, 13% — a combination of statin and fibrate, 2% — fibrate monotherapy, 4% — a combination of statin and ezetimibe, and 1% — a combination of statin, fibrate and ezetimibe. After pharmacotherapy modification, the most frequently used statins included atorvastatin (in 62% of patients) and rosuvastatin (in 25% of patients). After therapy modification, daily doses of atorvastatin, simvastatin and rosuvastatin were 33,3 mg, 26,0 mg and 21,6 mg, respectively.

Conclusions: Modification of hypercholesterolaemia treatment in ambulatory patients is mainly an intensification of pharmacotherapy due to failure to achieve therapeutic goals. This intensification consists predominantly of an increase in statin dosing. Still, statin dosing remains suboptimal. After therapy modification, there was an increase in the proportion of patients receiving “strong” statins (mainly rosuvastatin). Nevertheless, combination therapy, especially with ezetimibe, is far too rarely prescribed.

Choroby Serca i Naczyni 2015, 12 (4), 240–248

Key words: low-density lipoprotein cholesterol, statins, fibrates, ezetimibe

WPROWADZENIE

Hipercholesterolemia należy do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy [1]. Jednocześnie, zgodnie z danymi z badania NATPOL 2011, hipercholesterolemia jest najczęstszym spośród głównych, poddających się modyfikacji czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego występujących u 61% dorosłych Polaków [2].

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) zdefiniowano hipercholesterolemię jako stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 190 mg/dl lub stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) ponad 115 mg/dl [3]. Natomiast docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL zależy od wartości całkowitego ryzyka sercowo-

-naczyniowego, które u osób z grup niskiego i umiarkowanego ryzyka wynosi poniżej 115 mg/dl, u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka — poniżej 100 mg/dl, a u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — poniżej 70 mg/dl (przy czym, jeżeli nie jest możliwe osiągnięcie stężenia cholesterolu frakcji LDL < 70 mg/dl, to zaleca się jego redukcję o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej) [3, 4].

Leki pierwszego wyboru w terapii hipercholesterolemii to statyny, które są nie tylko najsilniejszymi lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, ale wykazują także działania plejotropowe, przyczyniając się do ich udowodnionego, korzystnego wpływu na rokowanie [4–6]. Do innych leków obniżających stężenie cholesterolu należą ezetimib, żywice jonowymienne i fibryny. Ponadto

na rynku jest dostępna żywność funkcjonalna (margaryny zawierające fitosterole i fitostanole) i suplementy diety (monakolina), które także mogą powodować redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL [7]. Podstawę leczenia hipercholesterolemii stanowią interwencje pozafarmakologiczne obejmujące odpowiednią dietę i aktywność fizyczną [4]. Jednak, mimo tak zróżnicowanych opcji terapeutycznych, większość pacjentów nie osiąga docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL — w badaniu NATPOL 2011 jedynie 8% Polaków z rozpoznaną hipercholesterolemią leczono skutecznie [2].

Celem pracy była analiza modyfikacji leczenia hipercholesterolemii przez lekarzy kardiologów w warunkach ambulatoryjnych w Polsce.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w formie ankiety, którą wypełniło 130 kardiologów (65% z miast wojewódzkich, 35% z miast niewojewódzkich), ze stażem pracy 2–30 lat, pracujących w poradniach specjalistycznych i przyjmujących miesięcznie co najmniej 80 pacjentów z hipercholesterolemią. Analizą objęto jedynie te wizyty, w trakcie których doszło do modyfikacji stosowanego dotychczas leczenia hipercholesterolemii, tj. 1) do dodania kolejnego leku hipolipemizującego, 2) odstawienia dotychczas stosowanego leku hipolipemizującego, 3) zmiany stosowanego leku hipolipemizującego na inny lub 4) zmiany dawkowania leku hipolipemizującego. Każdy lekarz został poproszony o uwzględnienie kolejnych 15 wizyt o powyższym profilu. Ankiety przeprowadzono w okresie od stycznia do marca 2015 roku.

Badanie zostało przeprowadzone przez niezależną firmę badawczą Sequence HC Partners Sp. z o.o. i sfinansowane z grantu firmy MSD Polska Sp. z o.o. Merytoryczne opracowanie ankiety przeprowadzono w I Katedrze i Klinice Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

WYNIKI

Ostatecznie analizą objęto 1888 wizyt, w trakcie których przeprowadzono modyfikację leczenia hipercholesterolemii.

Charakterystyka badanej grupy

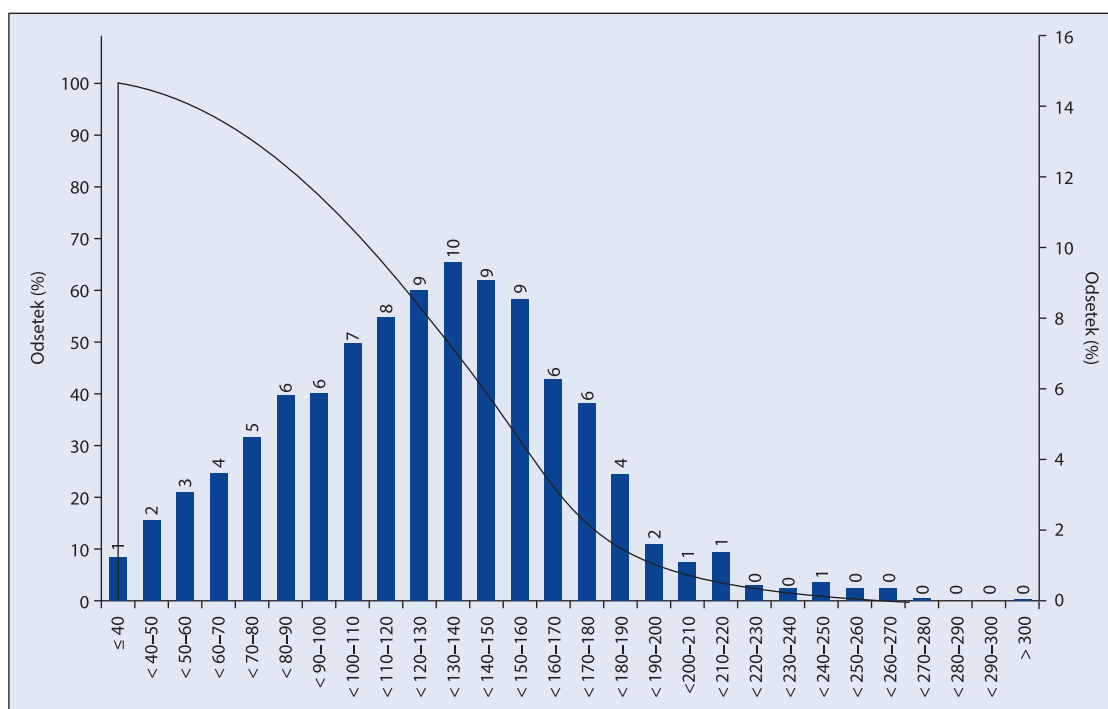
Średnia wieku w badanej populacji chorych z hipercholesterolemią wynosiła 63 lata, a 72% pacjentów było w przedziale wiekowym 55–79 lat. Mężczyźni stanowili

56% badanej grupy. Średni czas od rozpoznania i rozpoczęcia terapii hipercholesterolemii wynosił 6,6 roku, przy czym 69% pacjentów otrzymywało leki hipolipemizujące nie dłużej niż 6 lat, a 17% — krócej niż rok. Większość (67%) chorych było wcześniej leczonych przez tego samego lekarza, u którego odbywała się wizyta będąca przedmiotem ankiety. U 17% pacjentów rozpoznano rodzinną postać hipercholesterolemii. Chorzy z nadwagą stanowili 44% badanej grupy, a pacjenci otyli — 34%. Nadciśnienie tętnicze występowało u 89% chorych, cukrzyca typu 2 — u 33%, przewlekła niewydolność serca — u 17%, przebyte udar mózgu — u 8%, miażdżycza tętnic obwodowych — u 13%, a choroba wieńcowa — u 57% pacjentów (w tym 24% badanej grupy przeżyło w przeszłości zawał serca, a 28% było poddanych rewaskularyzacji wieńcowej). Niemal połowa chorych była w przeszłości hospitalizowana z powodu choroby wieńcowej (w tym ostrego zespołu wieńcowego i/lub rewaskularyzacji wieńcowej — angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego), zaostrzenia objawów niewydolności serca, udaru mózgu lub przejściowego epizodu niedokrwiennego (TIA, *transient ischaemic attack*) albo w celu przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej, przy czym choroba wieńcowa stanowiła najczęstszą przyczynę hospitalizacji. Tytoń paliło 38% pacjentów.

Wyrównanie gospodarki lipidowej w badanej grupie

W trakcie wizyt będących przedmiotem niniejszej ankiety stężenie cholesterolu całkowitego było znane u 93% pacjentów, cholesterolu frakcji LDL — u 88%, lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) — u 83% pacjentów, a triglicerydów — u 89% chorych. Średni czas od ostatniego pomiaru stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL wynosił 64 dni, a cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów — 61 dni.

W badanej grupie pacjentów, u których następnie zmodyfikowano terapię hipercholesterolemii, 29% chorych osiągnęło stężenie cholesterolu całkowitego poniżej 190 mg/dl, 27% — stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl, a jedynie 10% — stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 216,2 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 128,6 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 48,8 mg/dl (50,9 mg/dl u kobiet, 47,2 mg/dl u mężczyzn), a triglicerydów — 165,0 mg/dl. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład stężeń cholesterolu frakcji LDL wśród 1657 pacjentów (88% badanej grupy), u których było znane jego stężenie.



Rycina 1. Rozkład stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w badanej grupie
Figure 1. Distribution of low-density lipoprotein (LDL) concentration in the studied group

Modyfikacja leczenia w badanej grupie

Głównym powodem modyfikacji terapii w badanej grupie było nieosiągnięcie oczekiwanego efektu terapeutycznego (u 75% pacjentów). Pozostałe podane w ankiecie przyczyny zmian w leczeniu hipercholesterolemii obejmowały: obawę przed wystąpieniem działań niepożądanych w przyszłości — u 11% pacjentów, osiągnięcie celu terapeutycznego — u 8% pacjentów, złą tolerancję dotychczasowego leczenia (najczęściej statyna) — u 7% pacjentów, wystąpienie objawów niepożądanych (głównie bólów, skurczów i osłabienia mięśni) — u 5% pacjentów, dodatkowe schorzenia — u 3% pacjentów, zbyt wysoki koszt terapii — w 0,4% przypadków, prośbę pacjenta — w 0,2% przypadków (istniała możliwość podania > 1 przyczyny).

Na rycinie 2 przedstawiono wyjściowe leczenie hipercholesterolemii w badanej grupie oraz farmakoterapię po jej modyfikacji.

Najczęstszym typem modyfikacji terapii były zmiana dawki statyny (przy utrzymaniu leczenia tym samym preparatem statyny), której dokonano u 47% pacjentów, oraz zamiana preparatu statyny na zawierający inną substancję czynną preparat leku z tej grupy, której dokonano u 38% chorych. Pozostałe zmiany obejmowały: zamianę preparatu statyny na zamiennik innego producenta (u 11% pacjentów), dołączenie fibratu do tera-

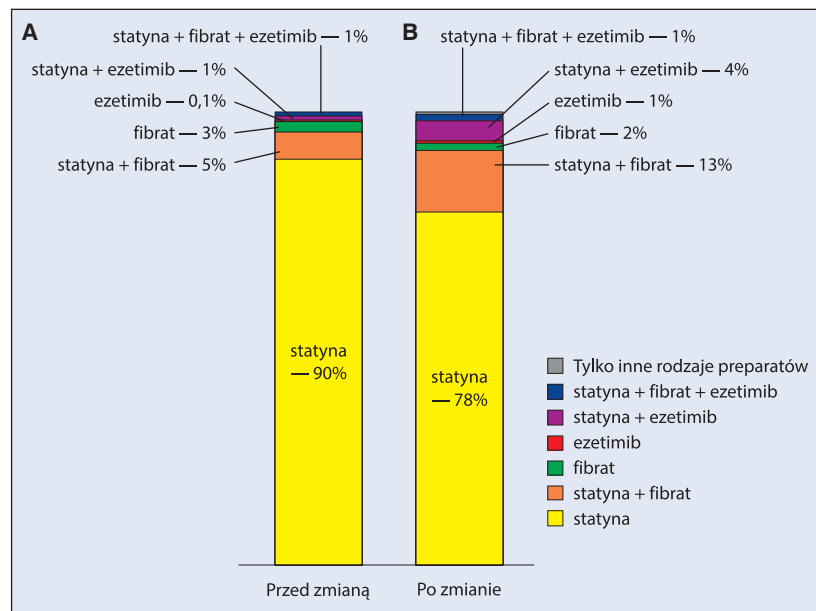
pii (u 11% pacjentów), dołączenie ezetimibu do terapii (u 5% pacjentów), odstawienie fibratu (u 3% pacjentów), zmiana dawki fibratu (u 3% pacjentów), dołączenie statyny do terapii (u 3% pacjentów), odstawienie statyny (u 2% pacjentów), zamiana preparatu fibratu na zamiennik (u 2% pacjentów) i inne, nieuwzględnione w ankiecie typy zmian (u 2% pacjentów).

W tabeli 1 zaprezentowano kierunki zmian rodzaju farmakoterapii zależnie od wyjściowego leczenia hipercholesterolemii. Na rycinach 3 i 4 przedstawiono stosowane statyny i ich dawkowanie przed modyfikacją farmakoterapii i po niej. Na rycinie 5 ukazano kierunki zmian w zakresie statyn i ich dawkowania zależnie od wcześniej stosowanego preparatu statyny.

W przypadku pacjentów, którzy po modyfikacji terapii nadal stosowali tę samą statynę (niezależnie od ewentualnych zmian na preparat innego producenta), u 57% z nich zwiększono przepisana dawkę statyny, u 18% utrzymano tę samą dawkę, a u 25% zmniejszono dawkę leku.

OMÓWIENIE

Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi leczenia dyslipidemii z 2011 roku [4] osiągnięcie docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL jest pierwszorzędownym celem terapii hipolipemizującej (klasa zaleceń I, poziom



Rycina 2A, B. Farmakoterapia hipercholesterolemii w badanej grupie przed modyfikacją (A) i po niej (B)
 Figure 2A, B. Pharmacotherapy of hypercholesterolemia in the studied group before (A) and after modification (B)

Tabela 1. Kierunki zmian rodzaju farmakoterapii w zależności od wyjściowego leczenia hipercholesterolemii
 Table 1. Changes in pharmacotherapy in relation to the initial treatment of hypercholesterolemia

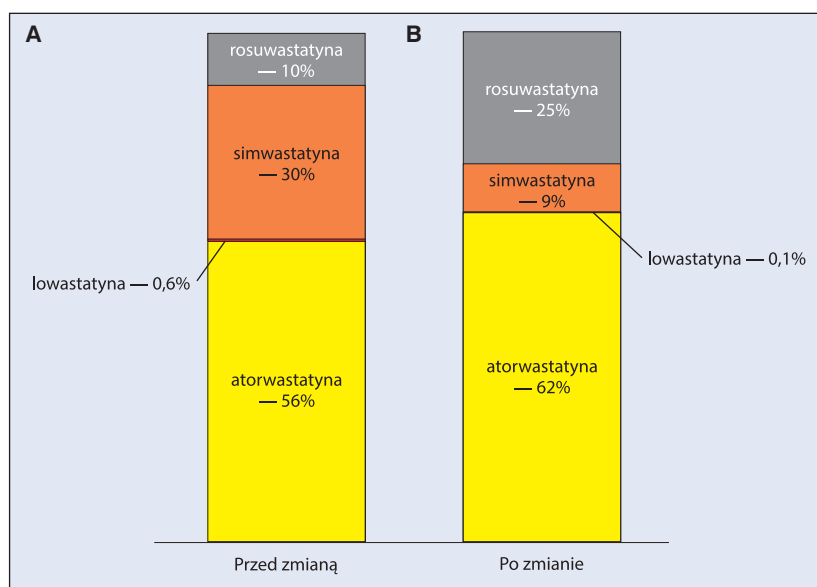
	PO ZMIANIE								Suma
	statyna	statyna + fibrat	fibrat	ezetimib	statyna + ezetimib	fibrat + ezetimib	statyna + fibrat + ezetimib	Tylko inne rodzaje preparatów	
PRZED ZMIANĄ									
statyna (n = 1693)	83%	10%	1%	1%	4%	0%	0%	1%	100%
statyna + fibrat (n = 101)	25%	66%	0%	0%	1%	0%	8%	0%	100%
fibrat (n = 52)	62%	19%	19%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
ezetimib (n = 1)	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%
statyna + ezetimib (n = 17)	35%	0%	0%	0%	59%	0%	6%	0%	100%
statyna + fibrat + ezetimib (n = 18)	0%	0%	0%	0%	11%	0%	89%	0%	100%
Tylko inne rodzaje preparatów (n = 6)	83%	17%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

dowodów A). Obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego powinno być rozważane jako cel terapeutyczny jedynie wtedy, gdy nie ma możliwości oznaczenia stężenia cholesterolu frakcji LDL (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów A) — w niniejszej analizie taka sytuacja dotyczyła 12% chorych [4]. W takim przypadku u osób z grup niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się osiągnięcie stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 190 mg/dl [3]. W wytycznych ESC nie sprecyzowano jednoznacznie docelowych stężeń cholesterolu całkowitego u pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego — zalecono

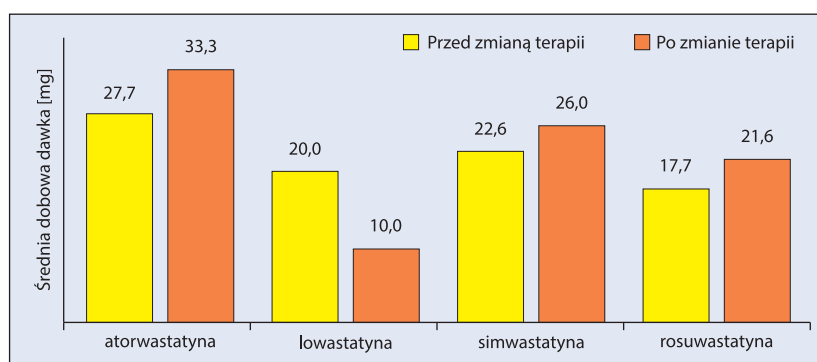
jedynie, by u pacjentów z cukrzycą bez towarzyszącej choroby naczyniowej dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 175 mg/dl [3].

Według ekspertów ESC stężenia cholesterolu frakcji HDL nie powinny być celem terapii dyslipidemii (klasa zaleceń III) [4]. Zdefiniowali oni natomiast nieprawidłowe stężenie cholesterolu frakcji HDL jako poniżej 40 mg/dl u mężczyzn i poniżej 46 mg/dl u kobiet [3].

Przygotowując niniejsze opracowanie, autorzy nie dysponowali danymi umożliwiającymi ocenę osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie cholesterolu frakcji LDL w poszczególnych grupach ryzyka sercowo-naczy-



Rycina 3A, B. Stosowane statyny przed modyfikacją farmakoterapii (A) i po niej (B)
Figure 3A, B. Statin preparations used before (A) and after (B) pharmacotherapy modification



Rycina 4. Średnie dobowe dawkowanie statyn (mg) przed modyfikacją farmakoterapii i po niej
Figure 4. Mean daily statin doses (mg) before and after pharmacotherapy modification

niowego. Jednak, analizując charakterystykę kliniczną badanej populacji, należy przyjąć, że z pewnością ponad połowa chorych była obciążona bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z docelowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl. Natomiast w badanej populacji chorych, którym zmodyfikowano leczenie hipercholesterolemii, tylko nieco ponad 1/4 pacjentów osiągnęła stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl, a jedynie 1/10 — poniżej 70 mg/dl. Średnie stężenia cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego istotnie przekraczały wartości nawet „najłagodniejszych” celów terapeutycznych zaproponowanych przez ESC (tj. stężenie cholesterolu frakcji LDL < 115 mg/dl i cholesterolu całkowitego < 190 mg/dl). Faktycznie w przypadku 3/4 pacjentów jako przyczynę zmiany farmakoterapii podano nieosiągnięcie oczekiwanego efektu terapeutycznego. Modyfikacja (w większości przypad-

ków — intensyfikacja) leczenia hipolipemizującego w tej grupie była zatem całkowicie uzasadniona.

Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii (klasa zaleceń I, poziom dowodów A) [4]. Zgodnie z wytycznymi ESC u każdego pacjenta z hipercholesterolemią należy dokonać indywidualnej oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, by określić docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL. Następnie powinno się obliczyć wielkość (odsetek) redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL wymaganej do osiągnięcia celu terapeutycznego i na podstawie wyniku dobrać odpowiednie preparat i dawkę statyny. W przypadku nieskuteczności takiego leczenia należy zwiększać dawkowanie statyny do maksymalnej zalecanej/tolerowanej dawki, by osiągnąć cel terapeutyczny (klasa zaleceń I). Przy dalszym niepowodzeniu terapii można rozważyć dołączenie do statyny kolejnego leku hipolipemizującego (klasa zaleceń

		PO ZMIANIE					Suma	
		Brak statyny/ /usunięto statynę	atorwa- statyna	lowa- statyna	simwa- statyna	rosuwa- statyna		
PRZED ZMIANĄ	Brak statyny w terapii (n = 59)	17%	59%	0%	7%	17%	100%	Zwiększenie — 59% Zmniejszenie — 23% Utrzymanie — 18%
	atorwastatyna (n = 1065)	2%	75%	0%	3%	19%	100%	
	lowastatyna (n = 11)	0%	100%	0%	0%	0%	100%	
	simwastatyna (n = 563)	2%	56%	0%	22%	20%	100%	Zwiększenie — 52% Zmniejszenie — 27% Utrzymanie — 20%
	rosuwastatyna (n = 189)	3%	11%	1%	4%	81%	100%	Zwiększenie — 53% Zmniejszenie — 32% Utrzymanie — 15%

Rycina 5. Kierunki zmian w zakresie preparatów statyn i ich dawkowania zależnie od wcześniej stosowanego preparatu statyny

Figure 5. Changes in statin preparations and dosing in relation to statin preparations initially used

IIb). Natomiast monoterapię innymi niż statyny lekami obniżającymi stężenie cholesterolu zaleca się jedynie w przypadku nietolerancji tej grupy leków [4].

W badanej grupie statyny były najczęściej stosowanymi lekami; przed zmianą leczenia otrzymywało je 97% pacjentów (w tym 90% w monoterapii), a po modyfikacji terapii — 96% (w tym 78% w monoterapii). U większości pacjentów poddanych leczeniu opartemu na statynach (wyłącznie statyna, skojarzenie statyny i fibratu, skojarzenie statyn z ezetimibem lub skojarzenie statyny, fibratu i ezetimibu) utrzymano wcześniej stosowane leczenie (odpowiednio u 83%, 66%, 59% i 89% pacjentów z każdej z grup), a zmiana polegała na modyfikacji (najczęściej zwiększeniu) dawki statyny lub zamianie preparatu statyny na preparat zawierający inną substancję czynną. Natomiast spośród 59 pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali statyny, u 83% modyfikacja terapii polegała na jej włączeniu, przy czym najczęściej wybieraną statyną w tej sytuacji była atorwastatyna.

Wprawdzie w wytycznych ESC nie wskazano preferowanej statyny, jednak — biorąc pod uwagę nieskuteczność terapii u większości chorych z hipercholesterolemią, udowodniony korzystny wpływ atorwastatyny i rosuwastatyny na objętość zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz wzrost ryzyka działań niepożądanych i interakcji lekowych wraz z rosnącymi dawkami statyn (w tym ostrzeżenie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków [FDA, Food and Drug Administration] dotyczące stosowania dużych dawek simwastatyny) — promowanie stosowania silniej działających leków (tj. atorwastatyny i rosuwastatyny) zamiast leków słabiej obniżających stę-

żenie cholesterolu (tj. simwastatyny, lowastatyny, prawastatyny czy fluwastatyny) wydaje się uzasadnione [2, 7–10].

W całej badanej grupie najczęściej stosowanymi statynami przed zmianą terapii były kolejno atorwastatyna i simwastatyna, a po jej modyfikacji — atorwastatyna i rosuwastatyna. Główną, bardzo korzystną zmianą obserwowaną w całej grupie był zatem wzrost odsetka chorych leczonych rosuwastatyną (z 10% do 25% pacjentów), kosztem zmniejszenia liczby chorych leczonych simwastatyną (z 30% do 9% pacjentów). Jednocześnie jednak u ponad połowy pacjentów otrzymujących wcześniej simwastatynę zamieniono ją na atorwastatynę, a tylko 1/5 — na rosuwastatynę. U 3/4 chorych przyjmujących atorwastatynę i 81% otrzymujących rosuwastatynę utrzymano leczenie dotychczasowym preparatem. W przypadku konieczności intensyfikacji terapii hipolipemizującej u pacjentów leczonych atorwastatyną lekarze ponad 2-krotnie częściej wybierali zwiększenie dawki atorwastatyny (u 471 pacjentów) niż zamianę na rosuwastatynę (u 202 pacjentów).

Mimo że najczęściej dokonywaną zmianą leczenia była modyfikacja (głównie zwiększenie) dawkowania statyn, to przepisywane dawki poszczególnych leków wciąż były znacznie mniejsze od maksymalnych zalecanych dawek. W przypadku simwastatyny obawę przed zwiększeniem jej dawkowania (średnia dobowo dawka simwastatyny po modyfikacji terapii wynosiła 26 mg) można tłumaczyć istotnym wzrostem ryzyka działań niepożądanych i interakcji lekowych obserwowanym przy większych dawkach tego leku, co zostało podkreślone

w ostrzeżeniu wydanym przez FDA [10]. W tym kontekście pozostaje jednak niezrozumiałe, dlaczego u 11% pacjentów leczonych wyjściowo simwastatiną zdecydowano się na zwiększenie jej dawki zamiast zamiany na silniejszy lek.

Jak już wspomniano, zgodnie z wytycznymi ESC z 2011 roku [4], w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL należy rozważyć terapię skojarzoną statyną i jednym z następujących leków — ezetimibem, żywicą jonowymienną lub kwasem nikotynowym (klasa zaleceń IIb). Kwas nikotynowy producent wycofał w 2013 roku w związku z brakiem korzystnego wpływu na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w randomizowanych badaniach klinicznych AIM-HIGH i HPS2-THRIVE, przy zwiększonym ryzyku działań niepożądanych, w tym rozwoju cukrzycy [11, 12]. Z kolei żywice jonowymienne są w Polsce praktycznie niedostępne (sprowadzane tylko w ramach importu docelowego). Ponadto ich stosowanie ograniczają sposób podania leku (nieprzyjemny w smaku proszek) i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Oznacza to, że spośród wymienionych w wytycznych leków do stosowania w skojarzeniu ze statynami w leczeniu hipercholesterolemii obecnie dostępny jest tylko ezetimib. Jednocześnie to jedyny lek hipolipemizujący, którego dołączenie do terapii statyną wiąże się z dalszym obniżeniem ryzyka wystąpienia twardej, klinicznych punktów końcowych. W randomizowanym badaniu klinicznym IMPROVE-IT, obejmującym ponad 18 tys. pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, leczenie skojarzone simwastatiną i ezetimibem — w porównaniu z monoterapią simwastatiną — spowodowało nie tylko większą redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale także obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca, niestabilnej choroby wieńcowej, konieczności rewaskularyzacji wieńcowej i udaru niedokrwiennego mózgu) [13].

W badanej grupie ezetimib stosowano wyjściowo tylko u 2% pacjentów. Po modyfikacji terapii odsetek stosujących go chorych wprawdzie się zwiększył, ale tylko do 6%. Warto podkreślić, że w analogicznym badaniu, przeprowadzonym w 2009 roku, odsetek chorych stosujących ezetimib po modyfikacji leczenia wynosił 16% [14, 15].

Innymi lekami powodującymi redukcję stężenia cholesterolu są fibraty, niewymienione jednak w wytycznych jako opcja terapeutyczna w leczeniu hipercholesterolemii. Zgodnie z zaleceniami ESC fibraty mają zastosowanie

w terapii hipertriglicydemii, a ich włączenie należy rozważać jedynie w przypadku, gdy stężenie triglicerydów mimo modyfikacji stylu życia (głównie diety) przekracza 200 mg/dl u pacjentów obciążonych wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Biorąc pod uwagę fakt, że średnie stężenie triglicerydów w badanej grupie wynosiło 165 mg/dl, można zakładać, że u większości chorych fibrat dołączono do dotychczasowej terapii w celu dalszego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL, a nie leczenia hipertriglicydemii. W badanej grupie fibraty były lekami najczęściej dołączanymi do dotychczasowego leczenia (głównie statyną w monoterapii), a częstość ich stosowania po modyfikacji terapii zwiększyła się 2-krotnie (z 8% do 16%).

Po modyfikacji leczenia łączny udział terapii skojarzonej w badanej grupie wzrósł z 7% do 18%. Najczęściej stosowanym połączeniem było skojarzenie statyny z fibratem (13% pacjentów), rzadziej zaś statyny z ezetimibem (4% chorych). Jednocześnie u ponad 1/3 pacjentów leczonych wyjściowo statyną i ezetimibem oraz u 1/4 chorych otrzymujących wyjściowo statynę w skojarzeniu z fibratem leczenie zmieniono na statynę w monoterapii. Podsumowując, częstość stosowania terapii skojarzonej w leczeniu pacjentów nieosiągających celów terapeutycznych należy uznać za niezadawalającą.

Pewien niepokój może również budzić fakt, że u 8% chorych osiągnięcie docelowych wartości lipidogramu było przyczyną modyfikacji (zapewne zmniejszenia intensywności) leczenia. Możliwe, że byli to pacjenci, u których — w opinii lekarzy prowadzących — zaistniały jednocześnie dodatkowe przesłanki przemawiające za ograniczeniem intensywności leczenia hipolipemizującego, takie jak obawa przed wystąpieniem działań niepożądanych w przyszłości. Spośród chorych kontynuujących leczenie tym samym preparatem statyny aż u 1/4 zmniejszono dawkę leku, mimo że objawy nietolerancji statyn zgłosiło tylko 6% całej badanej grupy, a objawy niepożądane leczenia hipolipemizującego wystąpiły jedynie u 5% całej grupy. Wskazuje to na niedostateczne przekonanie lekarzy praktyków o konieczności odpowiedniej, zgodnej z wytycznymi, redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL w ramach prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ograniczenia badania

Interpretując przedstawione wyniki, należy pamiętać, że badana grupa obejmowała jedynie pacjentów, u których — z różnych przyczyn — dokonano modyfikacji terapii hipolipemizującej, a zatem nie jest reprezentatywna

dla całej polskiej populacji chorych z hipercholesterolemią leczonych ambulatoryjnie. Dlatego na podstawie powyższych danych nie można wnioskować o ogólnej skuteczności i strategii leczenia hipolipemizującego w Polsce. Ponadto uwzględniono wyłącznie dane pacjentów poradni kardiologicznych, podczas gdy większość chorych z dyslipidemią pozostaje pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu, którzy z reguły mniej rygorystycznie przestrzegają zaleceń dotyczących osiągnięcia indywidualnych celów terapeutycznych w zakresie lipidogramu [16].

Przekazane nam opracowanie danych nie zawierało informacji, które umożliwiłyby oszacowanie odsetka pacjentów cechujących się bardzo wysokim, wysokim, umiarkowanym i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym w badanej grupie (brak danych na temat funkcji nerek czy ryzyka sercowo-naczyniowego wg karty ryzyka SCORE) oraz ocenę osiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL w tych podgrupach chorych. Celem ankiety nie była jednak ocena stopnia wyrównania gospodarki lipidowej u pacjentów kardiologicznych, lecz analiza sposobów modyfikacji leczenia hipolipemizującego przez kardiologów w lecznictwie otwartym.

WNIOSKI

Modyfikacja leczenia hipercholesterolemii w ramach opieki ambulatoryjnej polega przede wszystkim na intensyfikacji farmakoterapii z powodu nieosiągnięcia docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL. Intensyfikacja ta polega najczęściej na zwiększeniu dawki stosowanej statyny. Mimo tego dawkowanie statyn pozostaje nieoptymalne. Jako korzystne należy ocenić zmiany polegające na wzroście częstości stosowania silnie działających statyn (zwłaszcza rosuwastatyny) kosztem słabiej działających leków z tej grupy (simwastatyny). Zbyt rzadko natomiast stosuje się terapię skojarzoną, zwłaszcza z ezetimibem.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować firmie Sequence HC Partners Sp. z o.o. za przeprowadzenie ankiet, przygotowanie raportu i statystyczne opracowanie danych. Szczególne podziękowania kierujemy zarówno do grantodawcy badania, jak i kierownictwa działu naukowego MSD Polska, w szczególności do Pana mgr. Rafała Jaworskiego.

ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Badanie sfinansowano z grantu badawczego firmy MSD Polska Sp. z o.o.

KONFLIKT INTERESÓW

Badanie finansowane z grantu badawczego firmy MSD Polska Sp. z o.o.; AKC ani KJF nie pobierali honorariów z tytułu konsultacji wyników i opracowania manuskryptu pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case control study. *Lancet* 2004; 364: 937–687.
2. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandoz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 381–392.
3. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
4. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818.
5. 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.
6. Mills E.J., Rachlis B., Wu P. i wsp. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1769–1781.
7. Wożakowska-Kaplon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopocka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
8. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
9. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078–2087.
10. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. Dostępne na: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>. Data dostępu 2.09.2015.
11. Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. i wsp. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2255–2267.
12. Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C. i wsp. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 203–212.
13. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2387–2397.
14. Michalak M., Koltowski Ł., Jaworski Ł., Filipiak K.J. Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? Wyniki badania oceniającego stan leczenia hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2010; 12: 207–211.
15. Koltowski Ł., Michalak M., Jaworski Ł., Filipiak K.J. Czy wiemy jak skutecznie stosować ezetimib w opiece ambulatoryjnej? Wyniki badania ankietowego lekarzy kardiologów. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2010; 12: 269–274.
16. Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M. i wsp. Standard of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 253–259.