

Intensyfikacja terapii hipolipemizującej na podstawie najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących rozpoznawania i leczenia dyslipidemii

Intensification of lipid-lowering therapy based on the latest guidelines of the European Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of dyslipidemia

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

W drugiej połowie 2016 roku opublikowano dwa bardzo ważne dokumenty zmieniające praktykę postępowania lekarzy wielu specjalizacji — wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące leczenia dyslipidemii oraz dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Ich celem było między innymi określenie sposobu postępowania u chorych z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w kontekście leczenia jednego z najważniejszych czynników pogarszających rokowanie w tej grupie, czyli dyslipidemii. W niniejszym opracowaniu skupiono się na nakreśleniu najważniejszych informacji zawartych w tych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem konieczności edukacji pacjenta, modyfikacji stylu życia, a także intensyfikacji leczenia farmakologicznego, zwłaszcza z zastosowaniem statyn.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 414–421

Słowa kluczowe: leczenie hipolipemizujące, statyny, wytyczne

ABSTRACT

In the second half of the year 2016 two very important documents were published changing everyday practice of doctors of many specialties — the guidelines of the European Society of Cardiology for the

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. They are aimed to determine how to deal with patients at increased cardiovascular risk, especially in the context of the treatment of one of the most important factors worsening prognosis in this group — dyslipidemia. This paper focuses on outlining the most important information contained in the guidelines with particular emphasis on the need for patient education, lifestyle modification, and the intensification of drug therapy, especially with the use of statins.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 414–421

Key words: lipid lowering therapy, statins, guidelines

WPROWADZENIE

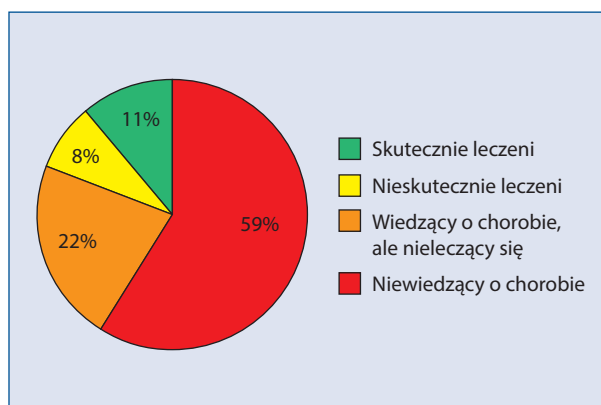
Rok 2016 był ważny dla lekarzy zajmujących się na co dzień zapobieganiem i leczeniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Stało się to za sprawą publikacji wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących leczenia dyslipidemii oraz dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [1, 2]. Oba te dokumenty są niezwykle ważne i mają zastosowanie w codziennej praktyce lekarzy wielu specjalności ze względu na ogromne rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno takich jak dyslipidemia czy nadciśnienie tętnicze, jak i choroby układu krążenia jako przyczyna zgonów pacjentów. W obu dokumentach szczegółowo opisano epidemiologię, diagnozowanie oraz zalecenia dotyczące leczenia pacjentów. W niniejszym opracowaniu omówiono postępowanie u chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze szczególnym uwzględnieniem konieczności intensyfikacji leczenia farmakologicznego.

Odpowiednia kontrola poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jest szczególnie ważna ze względu na wysoki odsetek zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia. Szacuje się, że w Polsce odsetek tak zwanej przedwczesnej umieralności, czyli zgonów osób w wieku 25–64 lat, spowodowanych chorobami układu sercowo-naczyniowego jest ponad 2-krotnie wyższy niż w innych krajach Unii Europejskiej [3]. W dużej mierze wiąże się to właśnie z rozpowszechnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji polskiej.

Obecnie największy problem o zasięgu populacyjnym stanowią zaburzenia gospodarki cholesterolowej oraz nadciśnienie tętnicze. Wielokrotnie już omawiane wyniki badania epidemiologicznego NATPOL 2011 pokazały, że około 1/3 dorosłych Polaków jest w tej chwili

dotkniętych występowaniem nadciśnienia tętniczego, a blisko 2-krotnie więcej (> 60%) choruje na hipercholesterolemię. Opublikowana ostatnio na łamach prestiżowego czasopisma, „Kardiologii Polskiej”, subanaliza badania NATPOL 2011, dotycząca właśnie występowania dyslipidemii, ukazała dokładne dane na temat występowania i kontroli tego zjawiska [4]. Cytując autorów wspomnianego opracowania, należy stwierdzić, że obecnie w Polsce średnie stężenie cholesterolu całkowitego u mężczyzn wynosi 197,1 mg/dl, natomiast u kobiet — 198,6 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), odpowiednio, 123,6 mg/dl i 123,7 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*), odpowiednio, 45,8 mg/dl i 54,1 mg/dl, a stężenie triglicerydów, odpowiednio, 140,9 mg/dl i 104 mg/dl. Stężenie cholesterolu całkowitego większe lub równe 190 mg/dl stwierdzono u 54,3% badanych. Odsetki są podobne u mężczyzn (54,3%) i kobiet (54,4%). Największym problemem jest fakt, że hipercholesterolemia (wartość cholesterolu całkowitego \geq 190 mg/dl lub terapia statynami) występuje u 61,1% dorosłych Polaków, w tym u 60,8% mężczyzn i 61,3% kobiet, co wskazuje, że obecnie jest to najważniejszy i najszerzej rozpowszechniony czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Częstość występowania zwiększonego stężenia LDL-C (definiowanego jako \geq 115 mg/dl) wśród wszystkich badanych wynosi 57,8% (58,3% u mężczyzn oraz 57,3% u kobiet). Natomiast stężenie HDL-C poniżej 40 mg/dl zanotowano u 35,2% mężczyzn, a mniejsze niż 45 mg/dl — u 22,2% kobiet. Hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów \geq 150 mg/dl) występuje obecnie u 21,1% badanych (28,4% mężczyzn oraz 14,0% kobiet).

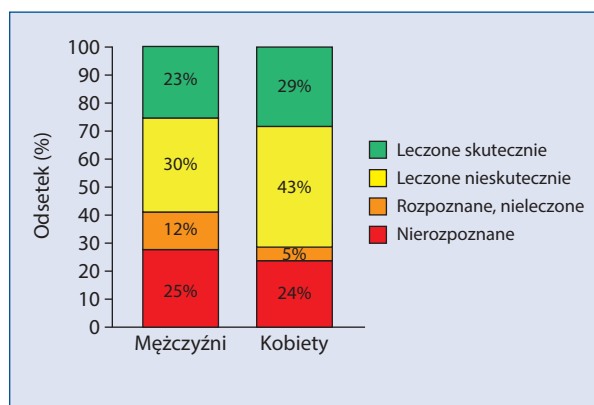
Wyjątkowo niepokojący jest także, zauważony przez autorów wspomnianego opracowania, trend wskazujący na to, że pacjenci z zaburzeniami gospodarki lipidowej



Rycina 1. Skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce według badania NATPOL 2011 (opracowano na podstawie [5])

często są niedostatecznie leczeni lub nawet nieświadomi swojej choroby. Wśród osób z hipercholesterolemią 58,7% (61,5% mężczyzn, 56,0% kobiet) nie było świadomych jej obecności, 22,0% (21,0% mężczyzn, 24,5% kobiet) wiedziało o niej, ale się nie leczyło, 8,1% (7,7% mężczyzn, 8,5% kobiet) leczyło się, ale nieskutecznie, a tylko 10,9% (10,7% mężczyzn, 11,0% kobiet) leczyło się skutecznie (ryc. 1) [5]. W omawianym badaniu wykazano także, że sytuacja epidemiologiczna w Polsce nie poprawiła się znacząco w stosunku do wartości lipidogramu stwierdzanych przed 10 laty i odnotowywanych obecnie. Jak wynika z przytoczonych przez autorów porównania wyników badań NATPOL PLUS (2002) i NATPOL 2011, średnie stężenie cholesterolu całkowitego w populacji polskiej zmniejszyło się, jednak korzystne zmiany stężenia wynikają wyłącznie z redukcji obserwowanej u osób po 60. roku życia.

Nadciśnienie tętnicze to drugi pod względem występowania, poddający się modyfikacji, czynnik ryzyka chorób układu krążenia wśród dorosłych Polaków. W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że w Polsce na nadciśnienie tętnicze choruje 32% osób w wieku poniżej 80 lat, co przekłada się na około 9 mln Polaków. Tak duża liczba uświadamia, jak ważne jest leczenie nadciśnienia tętniczego przez stosowanie odpowiednich, skutecznych leków. Poprzednia edycja badania NATPOL, przeprowadzona 10 lat temu, pokazała, że osoby z nadciśnieniem tętniczym stanowią 30%, co oznacza, że w ciągu 10 lat sytuacja epidemiologiczna pogorszyła się [6, 7]. Z wiekiem częstość występowania nadciśnienia tętniczego się zwiększa. U osób w wieku 18–39 lat występuje w 7% przypadków, natomiast wśród osób powyżej 64. roku życia (jak wynika z badania PolSenior) — już u 72%



Rycina 2. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce według badania NATPOL 2011 (opracowano na podstawie [5])

mężczyzn i 78% kobiet. Niezależnie od wieku zachorowania skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego jest niezmiernie istotne [8, 9]. Niestety, również w stosunku do kontroli wartości ciśnienia tętniczego wytyczne wskazują, że pozostaje ona nieodpowiednia. Jak widać na rycinie 2 [5], tylko u około 20% pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym wartości ciśnienia są prawidłowo kontrolowane. Zarówno w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), jak i w wielu nowo publikowanych pracach podkreśla się konieczność stosowania leków hipolipemizujących obok leków hipotensyjnych w tej podgrupie chorych.

PROBLEM NIEDOSTATECZNEJ KONTROLI CZYNNIKÓW RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO W WYTYCZNYCH ESC ORAZ PTNT

W wytycznych PTNT z 2015 roku odniesiono się do problemu niedostatecznej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, kładąc nacisk na konieczność zastosowania preparatów złożonych [9]. Napisano w nich, że „większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga dwóch leków hipotensyjnych. Dotyczy to połowy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz większości pacjentów z wyższymi wyjściowymi wartościami BP” oraz że „w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (...), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (...). Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapia–terapia skojarzona, a jedno-

częściej mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków” [9].

Rzeczywiście, podany w wytycznych zapis dotyczy wyłącznie połączeń leków hipotensyjnych, niemniej jednak w dokumencie tym dodano także zapisy na temat powszechności stosowania stany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co potencjalnie daje miejsce do stosowania preparatów złożonych zawierających w jednej tabletkę lek hipotensyjny oraz statynę. W wytycznych zauważono, że dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze bardzo często współistnieją u pacjentów, podkreślając jednocześnie, że „wyniki licznych badań dotyczących zastosowania statyn w prewencji pierwotnej i wtórnej, w których znaczący odsetek badanej populacji stanowili pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, wskazują, że optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się poprzez jednoczesne obniżenie BP i stężenia cholesterolu frakcji LDL” [9]. Zalecenia dotyczące momentu włączenia leczenia statyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dokładnie podsumowano w tabeli 1 [9].

Do niedostatecznej kontroli czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, jakim jest dyslipidemia, odniesiono się również w wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego oraz dyslipidemii [1, 2]. Zapisano w nich, że w wielu krajach Europy częstość występowania choroby wieńcowej jest obecnie o połowę niższa niż we wczesnych latach 80. ubiegłego wieku, co bezpośrednio wiąże się z działaniami prewen-

cyjnymi, między innymi z sukcesem prawodawstwa odnoszącego się do wyrobów tytoniowych, ale także poprawą kontroli niektórych czynników ryzyka. Niestety, wciąż utrzymują się nierówności między krajami, a częstość wielu czynników ryzyka, zwłaszcza otyłości [10] i cukrzycy [11], istotnie wzrasta. Dlatego, gdyby zastosować działania prewencyjne służące ścisłej kontroli czynników ryzyka, takich jak dyslipidemia, to częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowych uległaby znaczącemu ograniczeniu.

W związku z tym w aktualnych wytycznych ESC [1, 2] wprowadzono nowe, bardziej restrykcyjne, cele, co ma spowodować poprawienie kontroli dyslipidemii w praktyce klinicznej. Obecnie, poczynając od maja 2016 roku, gdy ukazały się wytyczne dotyczące dyslipidemii, dysponujemy zupełnie nowymi zaleceniami, w których wskazano, jak powinien być leczony pacjent z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Po pierwsze, podobnie jak to było w latach ubiegłych, zdefiniowano różne kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego, od których uzależniono sposób leczenia. Obecnie pacjentów kwalifikuje się do grup niskiego, umiarkowanego, wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (tab. 2). W dużej mierze podstawą tego podziału jest skala oceny ryzyka SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*), ale uwzględniono także występowanie chorób współistniejących.

Obecnie zalecenia dotyczące kontroli wartości lipidogramu opierają się wyłącznie na stężeniu LDL-C. Na podstawie badań naukowych zdecydowano, że jest to

Tabela 1. Leczenie statyną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (źródło [9])

Sytuacja kliniczna	Wartość ciśnienia tętniczego [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe ciśnienie tętnicze 130–139/85–89	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia 140–159/90–99	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia 160–179/100–109	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia $\geq 180/110$
Brak czynników ryzyka				
1–2 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
≥ 3 czynniki ryzyka		Statyna LDL < 115 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Powikłania narządowe, 3. stadium CKD*	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl	Statyna LDL < 100 mg/dl
Jawna CVD/ ≥ 4 . stadium CKD**	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl	Statyna LDL < 70 mg/dl

*eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²; **eGFR < 30 ml/min/1,73 m²; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (źródła [1, 2])

Bardzo wysokie ryzyko	<p>Pacjenci obciążeni jakimkolwiek czynnikiem z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana CVD — klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. Udokumentowana klinicznie CVD obejmuje przebyty ostry zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację w obrębie tętnic wieńcowych i innych tętnic, udar mózgu i przemijający napad niedokrwienności, tętniak aorty i chorobę tętnic obwodowych. Jednoznacznie udokumentowana CVD w badaniach obrazowych obejmuje istotne blaszki miażdżycowe w koronarografii lub ultrasonografii tętnic szyjnych. Nie należy do tego przyrost takich parametrów w obrazowaniu ciągłym, jak grubość kompleksu <i>intima-media</i> w obrębie tętnic szyjnych • cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi, takimi jak białkomocz, lub z istotnymi czynnikami ryzyka, takim jak palenie tytoniu lub istotna hipercholesterolemia, lub znaczące nadciśnienie tętnicze • ciężka CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • wyliczony SCORE ≥ 10%
Wysokie ryzyko	<p>Osoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze znacząco nasilonym pojedynczym czynnikiem ryzyka, zwłaszcza stężeniem cholesterolu > 8 mmol/l (> 310 mg/dl) (np. w hipercholesterolemii rodzinnej) lub z ciśnieniem tętniczym ≥ 180/110 mm Hg • większość pozostałych chorych na cukrzycę (z wyjątkiem młodych chorych na cukrzycę typu 1 i bez poważnych czynników ryzyka, u których ryzyko może być niskie do umiarkowanego) • z umiarkowaną CKD (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • z wyliczonym SCORE ≥ 5% oraz < 10%
Umiarkowane ryzyko	SCORE ≥ 1% oraz < 5% w ciągu 10 lat; do tej grupy należy wiele osób w średnim wieku
Niskie ryzyko	SCORE < 1%

CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; CKD (chronic kidney disease) — przewlekła choroba nerek; GFR (glomerular filtration rate) — współczynnik filtracji kłębuszkowej; SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation

Tabela 3. Zalecenia dotyczące kontroli lipidogramu według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (źródła [1, 2])

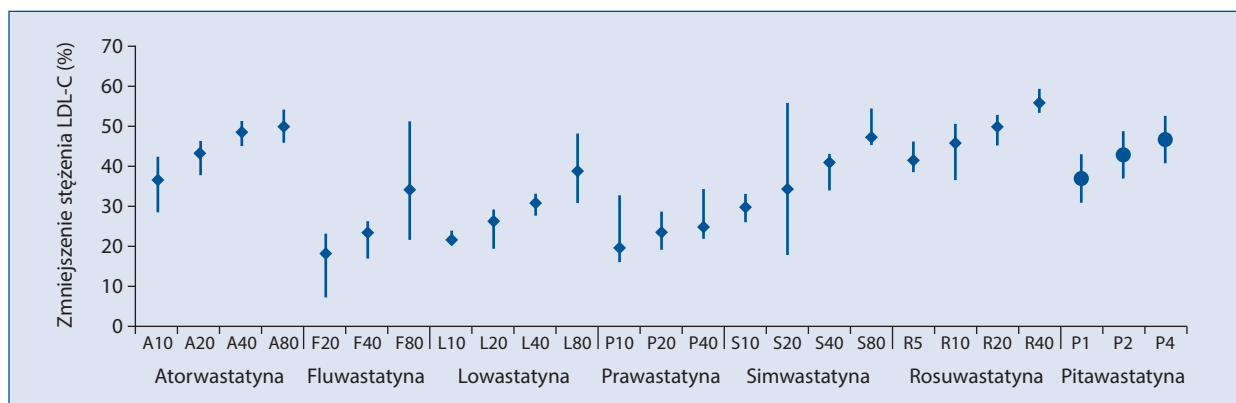
Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
U pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem CV zaleca się uzyskanie docelowego stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub zmniejszenie o ≥ 50%, jeśli wartość wyjściowa mieści się między 1,8 a 3,5 mmol/l (70 i 135 mg/dl)*	I	B
U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV zaleca się uzyskanie docelowego stężenia LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) lub zmniejszenie o ≥ 50%, jeśli wartość wyjściowa mieści się między 2,6 a 5,1 mmol/l (100 i 200 mg/dl)	I	B
U pozostałych pacjentów poddanych leczeniu obniżającemu wartości LDL-C należy rozważyć uzyskanie docelowego stężenia LDL < 3 mmol/l (< 115 mg/dl)	IIa	C

CV (cardiovascular) — sercowo-naczyniowy; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

parametr, który najściślej koreluje z ryzykiem sercowo-naczyniowym i w najlepszy sposób pozwala monitorować leczenie. Dlatego zalecenia przyjęły formę przedstawioną w tabeli 3. Łatwo zauważyć, że obecnie możliwe są dwa schematy leczenia. Można to przeanalizować na przykładzie zaleceń dla pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Mogą być oni leczeni:

- w celu uzyskania stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl lub
- w celu zmniejszenia stężenia LDL-C o co najmniej 50%, jeśli wartości wyjściowe wynoszą między 70 a 135 mg/dl.

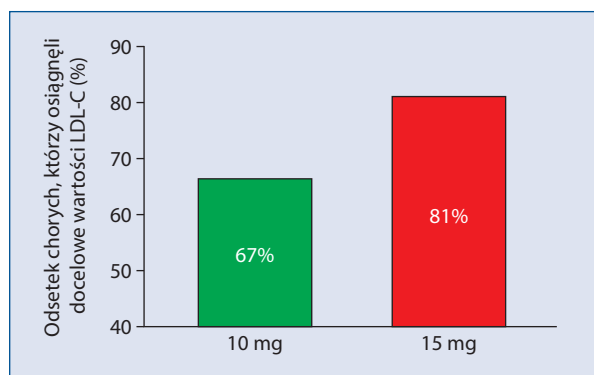
Oznacza to, że u części pacjentów pożądanym będzie uzyskanie stężenia LDL-C mniejszego nawet niż 35 mg/dl. By osiągnąć tak restrykcyjnie określoną kontrolę stężeń lipidów niezbędne jest stosowanie statyn o dużej sile działania, ale także takich, których dawki można mierzyc na tyle skutecznie, by uzyskać dokładną, pożądaną zgodnie z wytycznymi, redukcję wartości LDL-C. W wytycznych dotyczących leczenia hipolipemizującego zawarto wykres przedstawiony na rycinie 3 [1]. Ukazuje on, jaka dawka statyny może być zastosowana, by uzyskać pożądaną cel kontroli lipemii. Z wykresu wynika, że statynami najskuteczniejszymi pod względem redukcji wartości LDL-C, dostępnymi w Polsce, są rosuvastatyna



Rycina 3. Porównanie zależnej od dawki siły hipolipemizującej statyn (na podstawie [1]); LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

i atorwastatyna. W Polsce oprócz dawek „klasycznych”, tj. 5, 10, 20 i 40 mg rosuwastatyny, są dostępne tak zwane dawki pośrednie. Ze względu na konieczność intensyfikacji leczenia hipolipemizującego nierzadko niezbędne może się okazać stosowanie właśnie dawek pośrednich. Jako dawki pośrednie należy rozumieć 15 mg i 30 mg rosuwastatyny czy 30 mg i 60 atorwastatyny. Podstawami tego typu leczenia są dowody naukowe między innymi z badania ROSU-PATH (*The Efficacy and Safety of ROSUvastatin Dose Titration in the Treatment of PATients with Hyperlipidemia*), którego wyniki zaprezentowano na ostatnim Kongresie ESC w Rzymie. Do wspomnianego badania włączono grupę 494 pacjentów (średni wiek $56,9 \pm 9,9$ roku), z grup umiarkowanego do bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, których przydzielono do jednego z dwóch schematów leczenia: 1. — opartego na dawkach standardowych (10 mg–20 mg–40 mg/d.) oraz 2. — opartego na dawkach pośrednich (15 mg–30 mg–40 mg/d.). Chorych poddano 4-, 8- oraz 12-tygodniowej obserwacji. U pacjentów leczonych dawkami pośrednimi już po 4 tygodniach stwierdzono skuteczniejszą redukcję stężenia LDL-C (tab. 4) [12] i, co ważne, większy odsetek

chorych osiągnął docelowe wartości LDL-C (ryc. 4) [12], przy których — jak wiadomo na podstawie wcześniejszych badań — ryzyko sercowo-naczyniowe u tych pacjentów jest najniższe [13]. Może to skłaniać do częstszego sięgania po tak zwane pośrednie dawki statyn w codziennej praktyce klinicznej.



Rycina 4. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) zależnie od schematu leczenia; wyniki badania ROSU-PATH (na podstawie [12])

Tabela 4. Średnie wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) — wartości wyjściowe oraz wartości po 4 tygodniach terapii rosuwastatyną; wyniki badania ROSU-PATH (źródło [12])

Wartości LDL-C	Grupa leczona standardowo	Grupa leczona dawkami pośrednimi
Wyjściowo [mmol/l]	$4,33 \pm 1,11$	$4,44 \pm 1,02$
Tydzień 4. [mmol/l]	$2,64 \pm 0,93$	$2,52 \pm 0,8$
Wyjściowo–tydzień 4. [mmol/l]:		
• zmiana bezwzględna	$-1,68 \pm 1,0$	$-1,95 \pm 0,98$
		$p < 0,005$
• zmiana względna	$-37,5\% \pm 21,7\%$	$-42,6\% \pm 17,3\%$
		$p < 0,01$

MOŻLIWOŚCI POPRAWY PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH I KONTROLI CZYNNIKÓW RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Koncepcja zastosowania preparatów złożonych zarówno w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak i dyslipidemii, a także w prewencji pierwotnej wywodzi się z badania opublikowanego przeszło dekadę temu, gdy Wald i Law poddali ocenie ilościowej skuteczność i działania niepożądane związane z zastosowaniem preparatu złożonego o ustalonej dawce (FDC, *fixed-dose combination; polypill*). Zaobserwowali oni, że FDC zawierający statynę, leki obniżające ciśnienie tętnicze, kwas acetylosalicylowy i kwas foliowy wykazywał potencjał obniżania częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego [14].

W jednej z opublikowanych niedawno metaanaliz [15], dotyczącej badań z randomizacją ($n = 7047$), z zastosowaniem preparatów złożonych, które były pojedynczymi tabletkami o różnym składzie i dawkowaniu (wszystkie zawierały statynę i ≥ 1 lek hipotensyjny), wykazano, że terapia FDC poprawiała przestrzeganie zaleceń o 33% w porównaniu ze strategią stosowania wielu leków i w porównaniu z leczeniem standardowym.

Wszystkie te obserwacje w wytycznych poświęconych prewencji sercowo-naczyniowej podsumowano następującymi rekomendacjami [2]:

- „zaleca się uproszczenie schematu leczenia do najniższego akceptowalnego poziomu z zastosowaniem powtarzanego monitorowania i uzyskiwaniem informacji zwrotnych. W przypadku uporczywego nieprzestrzegania zaleceń zaleca się zastosowanie wielu sesji lub połączonych interwencji behawioralnych” (klasa zaleceń I, poziom dowodów A);
- „można rozważyć zastosowanie wieloskładnikowej tabletki (*polypill*) i leczenia skojarzonego w celu poprawy przestrzegania zalecanej farmakoterapii” (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B).

Jednak zastosowanie dowolnego preparatu statyny i leku hipotensyjnego nie wystarcza. Sięgając po takie zestawienie, należy wybierać preparaty zawierające substancje o dobrze zbadanym składzie i potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności.

Obecnie, wybierając rodzaj preparatu złożonego przeznaczonego dla pacjentów z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz nieprawidłowym stężeniem LDL-C, warto zwrócić uwagę na preparaty zawierające w jednej tabletkie połączenie oparte na rosu-

wastatynie. Z jednej strony obie substancje są doskonale przebadane i powszechnie stosowane w monoterapii, a z drugiej strony w niedawnych doniesieniach mówi się o ich synergistycznym działaniu. W jednym z badań dotyczących połączeń lekowych zawierających między innymi rosuwastatynę i amlodipinę wykazano, że ich łączne stosowanie nawet w małych dawkach łączy się z istotnym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego, ale także zapewnia istotną redukcję stężeń LDL-C i cholesterolu całkowitego oraz wzrost stężenia HDL-C [16]. Co więcej, badania farmakologiczne prowadzone u zdrowych ochotników wskazują, że stosowanie łączne obu leków wiąże się z zachowaniem ich biodostępności, a nawet może powodować zwiększenie działania rosuwastatyny, które będzie bardzo pożądane ze względu na brzmienie nowych wytycznych [17, 18].

PODSUMOWANIE

Hipercholesterolemia jest najczęściej występującym, podlegającym modyfikacji, czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia w Polsce. Niestety nadal zbyt mały odsetek pacjentów osiąga docelowe wartości LDL-C jako podstawowej frakcji lipidów. Z tego względu należy podjąć działania w celu poprawy tego stanu rzeczy. Jednym z takich działań jest postępowanie zgodne z najnowszymi wytycznymi ESC, oparte na edukacji pacjentów, konieczności modyfikacji przez nich stylu życia oraz intensyfikacji leczenia hipolipemizującego przez lekarzy prowadzących. Pomocne w realizacji tego ostatniego może się okazać częstsze stosowanie rosuwastatyny jako statyny najskuteczniejszej w obniżaniu wartości LDL-C, w tym w tak zwanych dawkach pośrednich, których skuteczność wykazano w badaniu ROSU-PATH.

PIŚMIENNICTWO

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. i wsp. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2999–3058.
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. i wsp.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315–2381.
3. Sulicka J., Fornal M., Gryglewska B., Wizner B., Grodzicki T. Selected cardiovascular risk factors in primary care patients. *Arterial Hypertens.* 2006; 10: 370–376.
4. Zdrojewski T., Solnica B., Cybulska B. i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 213–223.
5. Zdrojewski T., Bandosz P., Rutkowski M. i wsp. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciś. Tętn.* 2014; 18: 116–117.
6. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.

7. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp.; Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl.* 2005; 2: 10–16.
8. Bledowski P., Mossakowska M., Chudek J. i wsp. Medical, psychological and socioeconomic aspects of aging in Poland: assumptions and objectives of the PolSenior project. *Exp. Gerontol.* 2011; 46: 1003–1009.
9. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertens.* 2015; 19: 53–58.
10. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. i wsp. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011; 377: 557–567.
11. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y. i wsp. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31–40.
12. Cevc M. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin 15 mg vs. 10 mg: subanalysis of the ROSU-PATH trial. ESC Congress 2016. Rome.
13. Filipiak K.J., Walczewski M. Dawki pośrednie rosuwastatyny w praktyce klinicznej — od teorii, przez EBM, do wskazań terapeutycznych. *Choroby Serca Naczyń* 2015; 12: 8–14.
14. Mamudu H.M., Paul T.K., Veeranki S.P., Budoff M. The effects of coronary artery calcium screening on behavioral modification, risk perception, and medication adherence among asymptomatic adults: a systematic review. *Atherosclerosis* 2014; 236: 338–350.
15. De Cates A.N., Farr M.R., Wright N. i wsp. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD009868.
16. Galeeva Z.M., Galiavich A.S. A fixed-dose lisinopril and amlodipine combination in conjunction with rosuvastatin in patients with hypertensive disease and coronary heart disease. *Ter. Arkh.* 2014; 86: 71–76.
17. Nwe H.H., Bullman J.N., Joshi S.M., Stylianou A., Kapsi S.G. The relative bioavailability of 2 prototype fixed-dose combination formulations for amlodipine and rosuvastatin in healthy white and Chinese subjects. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2016; 5: 131–140.
18. Son M., Guk J., Kim Y. i wsp. Pharmacokinetic interaction between rosuvastatin, telmisartan, and amlodipine in healthy male Korean subjects: a randomized, open-label, multiple-dose, 2-period crossover study. *Clin. Ther.* 2016; 38: 1845–1857.