

Odpowiedzi na pytania znajdujące się w koszykach pytań egzaminacyjnych
ustnego etapu ubiegania się o stopień specjalisty kardiologa*

KOSZYK I. PYTANIE 56

Dyslipidemia aterogenna — rozpoznawanie, zasady postępowania

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak¹, lek. Michał Sokólski²

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

Definicja

Dyslipidemia aterogenna (dyslipidemia cukrzycowa, aterogenna triada lipidowa) to zaburzenia gospodarki lipidowej charakteryzujące się współwystępowaniem zwiększonego stężenia triglicerydów (TG, *triglycerides*) — zarówno na czczo, jak i nie na czczo (hipertriglicerydemia postprandialna), niskich stężeń cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*, lipoproteiny o wysokiej gęstości) oraz związanej z nimi podklasy apolipoprotein A₁ (ApoA₁), a także obecnością nieprawidłowych (tzw. małych, gęstych) cząsteczek lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoproteins*). W tym zaburzeniu za nieprawidłowe uznaje się najczęściej:

- stężenie TG $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl);
- stężenie cholesterolu frakcji HDL poniżej 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn oraz poniżej 1,2 mmol/l (45 mg/dl) u kobiet (wg jednej z definicji zespołu metabolicznego: u kobiet stężenie cholesterolu frakcji HDL $< 1,3$ mmol/l [50 mg/dl]).

Oznaczenie podklas LDL oraz liczby cząsteczek LDL może być uzasadnione klinicznie zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2 lub z zespołem metabolicznym (większa liczba małych, gęstych LDL koreluje z wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym), ale możliwe do wykonania w nielicznych laboratoriach.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dyslipidemii aterogennej dokonuje się na podstawie profilu lipidowego. Dyslipidemia aterogenna nie powoduje swoistych objawów klinicznych; jest jednym z czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Rzadki wariant dysbetalipoproteinemii rodzinnej (choroba remnantów, hiperlipoproteinemia typu III wg starej, obecnie rzadko używanej, klasyfikacji Fredricksona), rozwijający się w obecności dyslipidemii aterogennej, cechuje występowanie żółtaków guzkowo-wysypkowych nad łokciami i kolanami, w zagięciach skóry rąk i nadgarstków. Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, najbardziej typowe dla dyslipidemii aterogennej, występuje także w następujących chorobach genetycznych:

- rodzinna hipoalfalipoproteinemia (niedobór ApoA1);
- choroba tangierska (niedobór ABC1 — białka przenoszącego estry cholesterolu);
- rodzinny niedobór acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT [*lecithin cholesterol acyl transferase*] — enzym występujący w osoczu, syntetyzowany przez wątrobę; odpowiada za przeniesienie reszty kwasu tłuszczowego z pozycji 2 lecytyny na cholesterol; produktem tej reakcji jest ester cholesterolowy, który jest następnie transportowany do rdzenia lipoproteiny);
- choroba rybich oczu (częściowy niedobór LCAT)

Jeżeli wzroستowi stężenia TG oraz obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL towarzyszy znaczny wzrost stężenia cholesterolu frakcji LDL, to

*Uwaga! Wydawnictwo Via Medica przygotowało dwutomową monografię z wszystkimi publikowanymi odpowiedziami na pytania. Oba tomy tej monografii są dostępne w księgarni internetowej: www.ikamed.pl

Tabela 1. Patogeneza dyslipidemii aterogennej

Hipertriglicerydemia	Wzmożona synteza TG w wątrobie (wysokie stężenia VLDL) Zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej z powodu insulinooporności Upośledzenie katabolizmu VLDL Opóźnione usuwanie remnantów chylomikronów i VLDL przez hepatocyty
↓ cholesterolu frakcji HDL	Wzrost aktywności enzymu CEPT Nadmierna wymiana cholesterolu/TG w cząsteczkach HDL Wzmożona aktywność lipazy wątrobowej eliminującej HDL
↑ liczby małych, gęstych cząsteczek LDL	Wzbogacenie cząsteczek LDL w TG w następstwie zwiększenia aktywności CEPT Hydrolyza LDL do małych gęstych LDL (↑ aktywności lipazy wątrobowej)

TG (*triglycerides*) — triglicerydy; VLDL (*very-low density lipoproteins*) — lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; CEPT (*cholesterol ester transfer protein*) — białko transportujące estry cholesterolu; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

rozpoznaje się **hiperlipidemię mieszaną**. Dyslipidemia aterogenna rozwija się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zespołem metabolicznym. Głównym mechanizmem patofizjologicznym jest insulinooporność mięśni szkieletowych (analiza przyczyn „triady lipidowej” — patrz tab. 1).

Leczenie nefarmakologiczne

U chorych z rozpozną dyslipidemią aterogenną konieczna jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, a podstawową interwencją kliniczną jest leczenie nefarmakologiczne (tab. 2). Nasycone kwasy tłuszczowe powinny stanowić nie więcej niż 7% zapotrzebowania kalorycznego, a spożycie cholesterolu nie powinno przekraczać 300 mg/dobę. Należy zalecić ograniczenie spożycia węglowodanów (zwłaszcza cukrów prostych), kompensując to spożyciem tłuszczu, głównie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (do 35% dobowego zapotrzebowania kalorycznego). Zaleca się suplemen-

tację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 (oleje rybne) w dawce 2–4 g/dobę, gdyż dieta oparta wyłącznie na produktach naturalnych rzadko pozwala osiągnąć efekt kliniczny. U osób z ciężką hipertriglicerydemią, z obecnością chylomikronów, korzystne jest całkowite obniżenie ilości spożywanego tłuszczu.

Leczenie farmakologiczne

Statyny

Jeżeli stężenie TG nie przekracza 5,6 mmol/l, to za leki pierwszego rzutu uznaje się statyny. Po uzyskaniu docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, w przypadku niezadawalającego stężenia TG lub cholesterolu frakcji HDL, należy dodać fibrat. Oczekiwany wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL w czasie terapii statyną wynosi 5–10%. W wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii opracowanych przez towarzystwa europejskie (2011 r.) nie podano docelowych stężeń TG i cholesterolu frakcji

Tabela 2. Interwencje nefarmakologiczne w dyslipidemii aterogennej

Cel: obniżenie stężenia TG	Cel: wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL
Redukcja nadmiernej masy ciała	Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans
Ograniczenie spożycia alkoholu	Zwiększenie regularnej aktywności fizycznej
Ograniczenie spożycia mono- i disacharydów	Redukcja nadmiernej masy ciała
Zwiększenie regularnej aktywności fizycznej	Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastąpienie ich tłuszczami nienasyconymi
Zmniejszenie całkowitej ilości spożywanych węglowodanów	Umiarkowane spożycie alkoholu
Zastosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze n-3	Preferowanie wśród pokarmów bogatowęglowodanowych tych o małym indeksie glikemicznym i z dużą zawartością błonnika
Zastąpienie nasyconych tłuszczów tłuszczami jedno- lub wielonienasyconymi	Zaprzestanie palenia tytoniu
	Ograniczenie spożycia mono- i disacharydów

TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

HDL. Najczęściej jako pożądane podaje się wartości: TG poniżej 1,7 mmol (150 mg/dl) oraz cholesterolu frakcji HDL co najmniej 1,0 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i co najmniej 1,2 mmol/l (45 mg/dl) u kobiet, jeżeli ryzyko sercowo-naczyniowe oceniono jako duże.

Fibraty

Fibraty są lekami pierwszego rzutu w leczeniu dyslipidemii aterogennej, gdy stężenie TG wynosi 5,6 mmol/l lub więcej. Obniżają one stężenie TG nawet do 50% (zarówno na czczo, jak i poposiłkowe) oraz podwyższają stężenie cholesterolu frakcji HDL (o 10–15% w badaniach krótkoterminowych, o < 5% w badaniach długoterminowych). Z niektórych badań wynika (badanie FILED), że fenofibrat u chorych na cukrzycę może zmniejszać ryzyko niektórych jej powikłań mikroangiopatycznych (retinopatia, mikroalbuminuria). Stało się to podstawą ubiegania się producenta fenofibratu o rejestrację takiego nowego wskazania klinicznego.

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy obniża stężenia TG i cholesterolu frakcji LDL oraz wyraźnie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL. Z uwagi na złą tolerancję terapii sugerowano podawanie tego leku w połączeniu z larpiprantem (hamuje aktywność prostaglandyny D, zmniejsza ryzyko zaczerwienienia twarzy i napadów „uczucia gorąca”). Tego typu zalecenia można również znaleźć w wytycznych europejskich z 2011 roku, ale są już nieaktualne. W związku z brakiem korzyści z dodawania kwasu nikotynowego z larpiprantem do simwastatyny w porównaniu z monoterapią simwastatyną stwierdzonym w badaniu HPS2 (*Heart Protection Study 2*), w styczniu 2013 roku producent wycofał ten lek z rynków farmaceutycznych na całym świecie. Starsze preparaty kwasu nikotynowego są dostępne w niektórych krajach, cechuje je jednak zła tolerancja.

Kwasy tłuszczowe n-3

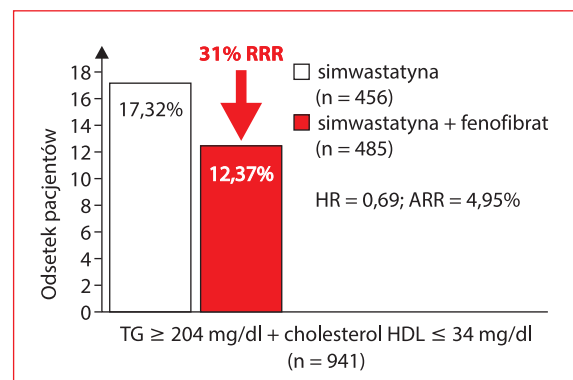
Kwasy tłuszczowe n-3 w dawkach farmakologicznych ponad 2,0 g/dobę zmniejszają stężenie TG przy niewielkim wpływie na inne lipoproteiny. Są zarejestrowane w terapii jako środki do leczenia hipertriglicydemii.

Leczenie skojarzone

W celu podwyższenia stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenia stężenia TG (poza obniżeniem stę-

żenia cholesterolu frakcji LDL) zaleca się skojarzenie statyny z fibratami. Fibratem z wyboru jest w tym przypadku fenofibrat. Jeżeli za pomocą statyn lub fibratów nie udało się uzyskać kontroli TG, można rozszerzyć terapię o kwasy tłuszczowe n-3, aby bardziej obniżyć wartości TG (terapia trójlekowa); te połączenia uznaje się za bezpieczne i dobrze tolerowane. W badaniu chorych na cukrzycę typu 2 leczonych simwastatyną, a następnie poddanych randomizacji do dodatkowego przyjmowania fenofibratu lub placebo, w podgrupie pacjentów z cechami dyslipidemii aterogennej (niskie stężenia cholesterolu frakcji HDL, wysokie stężenia TG) w analizie *post hoc* obserwowano istotne korzyści kliniczne — 31-procentową redukcję ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu, przy bardzo korzystnym współczynniku *number-needed-to-treat* (NNT), oznaczającym liczbę osób, którą trzeba leczyć, aby uzyskać korzyści kliniczne u 1 osoby w okresie trwania badania (NNT = 20; ryc. 1).

Wyniki te są podstawą wprowadzenia na rynek kliniczny tabletki złożonej z simwastatyny (20 mg lub 40 mg) oraz fenofibratu (145 mg). Preparat taki, pod nazwą Cholib[®], będzie dostępny w Europie w 2013 roku. Na świecie są już dostępne preparaty złożone ze statyny i fibratu, na przykład Pravafenix[®] (40 mg prawastatyny ze 160 mg fenofibratu), Statix F[®] (20 mg atorwastatyny



Rycina 1. Wykres przedstawiający korzyści ze stosowania skojarzonej farmakoterapii (simwastatyna z fenofibratem) u chorych na cukrzycę i dyslipidemię aterogenną — wyniki badania ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid*): fenofibrat zmniejszył istotnie ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego w grupie osób z niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL i wysokim stężeniem TG (TG ≥ 204 mg/dl oraz cholesterol HDL ≤ 34 mg/dl) (na podstawie: *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574); NNT równe 20 pacjentów przez 5 lat (NNT = 20); RRR (*relative risk reduction*) — względna redukcja ryzyka; ARR (*absolute risk reduction*) — bezwzględna redukcja ryzyka

z 200 mg fenofibratu) i Bestor FN[®] (10 mg rosuwastatyny ze 145 mg fenofibratu), a w Stanach Zjednoczonych trwają prace wdrożeniowe nad rejestracją preparatu Certriad[®] (rosuwastatyna z fenofibratem).

Leki zwiększające stężenie cholesterolu frakcji HDL w trakcie badań

Są to bezpośrednie inhibitory CEPT, takie jak anacetrapib. Informacje dotyczące mechanizmu działania tych i innych leków hipolipemizujących zawarto w rozdziale I.92.

Najnowsze wytyczne leczenia z 2016 roku

W najnowszych wytycznych postępowania w zaburzeniach lipidowych, opublikowanych w 2016 roku, nie sprecyzowano żadnych celów leczenia dla wartości cholesterolu frakcji HDL ani triglicerydów. Pośrednio jednak odniesiono się do dyslipidemii aterogennej, wprowadzając pojęcie „drugorzędowego celu leczenia” i wskazując jako ten cel stężenie tak zwanego cholesterolu frakcji nie-HDL (matematyczny wynik działania,

w którym od stężenia cholesterolu całkowitego odejmuje się stężenie cholesterolu frakcji HDL). W wytycznych tych dla chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym proponuje się dążenie do stężeń cholesterolu frakcji nie-HDL < 100 mg/dl, u chorych z grupy wysokiego ryzyka < 130 mg/dl, a u chorych z grup średniego i niskiego ryzyka < 145 mg/dl.

Sugerowane piśmiennictwo

1. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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.
2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur. Heart J. 2012; 33: 1635–1701.
3. Filipiak K.J. Algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach lipidowych. W: Radziszewski P. (red.). Zasady komunikacji urolog–pacjent–lekarz rodzinny. Wyd. ER Investment, Warszawa 2012: 29–35.

KOSZYK I. PYTANIE 78

Wskazania i ograniczenia długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego w kardiologii

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak¹, lek. Michał Sokólski²

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Kardiologicznym, z Pododdziałem Wszczepiania Rozruszników Serca i Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego NZOZ Szpitala im. prof. S.T. Dąbrowskiego w Puszczykowie

Leki przeciwzakrzepowe (antykoagulanty) to różnorodna grupa leków spowalniających, utrudniających lub uniemożliwiających krzepnięcie krwi poprzez:

- hamowanie powstawania trombiny lub zmniejszenie jej aktywności (pośrednio lub bezpośrednio);
- hamowanie potranslacyjnej modyfikacji czynników krzepnięcia II, VII, IX, X, białek C i S.

Do grupy tej należą: heparyny, antagoniści witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), inhibitory czynnika Xa, bezpośrednie inhibitory trombiny. Ogólne wskazania do leczenia przeciwzakrzepowego zawarto w tabeli 1. Poniżej omówiono mechanizmy działania i szczególne wskazania do terapii lekami prze-

ciwkrzepliwymi, na podstawie aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*).

Heparyny nasilają hamowanie czynnika Xa (FXa, *factor Xa*) i trombiny. Heparyna niefrakcjonowana (UFH, *unfractionated heparin*) to heterogenna mieszanina glikozaminoglikanów o masie cząsteczkowej 3–30 kD, która wiąże się z antytrombiną, zwiększając około 1000-krotnie aktywność antytrombiny wobec trombiny. Heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH, *low-molecular weight heparin*) — enoksaparyna, nadroparyna, dalteparyna, certoparyna, parnaparyna, rewiparyna, tinzaparyna — mają masę cząsteczkową