

# Różnice w skuteczności leczenia dyslipidemii u mężczyzn z rozpoznaną otyłością w porównaniu z mężczyznami nieotyłymi. Badanie 3ST-POL

Difference in efficacy of dyslipidemia treatment in obese and not obese men. Analysis of data from 3ST-POL study

Marcin Wetnicki<sup>1</sup>, Daniel Śliż<sup>1, 2</sup>,  
Krzysztof J. Filipiak<sup>3</sup>,  
Janusz Siebert<sup>4</sup>,  
Marek Naruszewicz<sup>5</sup>,  
Artur Mamcarz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Szkoła Zdrowia Publicznego Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

<sup>3</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>4</sup>Katedra Medycyny Rodzinnej Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>5</sup>Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Choroby serca i naczyń stanowią wciąż najczęstszą przyczynę przedwczesnych zgonów w Polsce. W krajach Unii Europejskiej umieralność związana z tą grupą chorób jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn. Jednym z podstawowych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest dyslipidemia, której rozpowszechnienie w Polsce wzrasta, a skuteczność leczenia wciąż jest zbyt niska. Większość przeprowadzonych badań dotyczących tego zagadnienia nie oceniało skuteczności leczenia dyslipidemii z uwzględnieniem płci, nie oceniało również wpływu współistnienia otyłości na skuteczność leczenia dyslipidemii.

**CEL BADANIA:** Porównanie skuteczności leczenia dyslipidemii u mężczyzn otyłych oraz mężczyzn z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> zakwalifikowanych do badania 3ST-POL.

**MATERIAŁ I METODY:** Analiza *post hoc* danych z badania 3ST-POL przeprowadzonego w latach 2007–2008, dotyczącego skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce u pacjentów ambulatoryjnych, pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i specjalistów.

**WYNIKI:** Z pierwotnej populacji badania 3ST-POL 47% stanowili mężczyźni (n = 23 109), z czego u 18 982 pacjentów możliwe było obliczenie BMI. Piętnaście procent osób z tej populacji była otyła. Blisko trzy czwarte mężczyzn otyłych i z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> należało do subpopulacji pacjentów obciążonych. Średnie dawki stosowanych statyn (20 mg/dobę w przypadku atorwastatyny oraz średnio około 24 mg/dobę w przypadku simwastatyny) były niezależne od przynależności do grupy ryzyka oraz od obecności otyłości lub jej braku. Docelowe stężenie cholesterolu o niskiej gęstości LDL (*low density lipoprotein*) uzyskano u 10,1% i 13,2% pacjentów otyłych obciążonych i nieobciążonych (p < 0,01). Docelowe stę-

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Daniel Śliż  
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM  
tel.: (+48 50) 817–27–47  
e-mail: sliz.daniel@gmail.com

Copyright © 2016 Via Medica  
ISSN 1897–3590

żenie cholesterolu całkowitego uzyskiwano odpowiednio u 10,6% i 12,5% pacjentów otyłych obciążonych i nieobciążonych ( $p < 0,01$ ). W przypadku pacjenta z BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  docelowe stężenia LDL oraz cholesterolu całkowitego w grupie obciążonej i nieobciążonej uzyskano odpowiednio u 9,7% vs. 13,4% i 9,6% vs. 12% ( $p < 0,01$  dla obu zestawień). Wśród mężczyzn z otyłością średnie stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu były niższe w subpopulacji pacjentów obciążonych.

**WNIOSKI:** Skuteczność leczenia dyslipidemii w populacji mężczyzn włączonych do badania 3ST-POL była istotnie wyższa w przypadku pacjentów nieobciążonych niż obciążonych, niezależnie od współistnienia lub braku otyłości. Jednocześnie jednak we wszystkich subpopulacjach mężczyzn ogólna skuteczność leczenia była bardzo niska, zarówno w odniesieniu do stężenia LDL, jak i cholesterolu całkowitego. Zaobserwowano również sztywne, niezależne od profilu ryzyka oraz współistnienia otyłości, dawkowanie statyn, co autorzy interpretują jako wyraz inercji terapeutycznej lekarzy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 4, 179–188

słowa kluczowe: dyslipidemia, otyłość, skuteczność leczenia

#### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Cardiovascular diseases remain the first cause of premature death in Polish society. In European Union mortality concerned with cardiovascular diseases is higher in women than in men. Dyslipidemia is one of the most important and one of the most common risk factor of cardiovascular diseases. The efficacy of treatment of dyslipidemia in Poland remains poor however there is lack of data as far as influence of sex and coexistence obesity on efficacy of treatment of dyslipidemia is concerned.

**AIM OF THE STUDY:** Evaluation of difference in efficacy of treatment of dyslipidemia in obese men and men with body mass index less than  $30 \text{ kg/m}^2$ . Data from 3ST-POL Study. **Method:** Post hoc analysis of data of 3ST-POL Study, conducted in 2007–2008. The Study refers to efficacy of treatment of dyslipidemia in ambulatory Polish patients which remain under supervision of general practitioners, cardiologist or diabetologist.

**RESULTS:** Men comprise 47% ( $n = 23\,109$ ) of population of 3ST-POL Study. In 18 982 of those it was possible to calculate body mass index (BMI). 15% of men were obese. Approximately 3/4 of those with and without obesity were at high cardiovascular risk. There was no difference in mean doses of statins between all groups (mean daily dose was 20 mg and 24 mg for atorvastatin and simvastatin respectively). LDL goal was reached in 10.1% vs. 13.2% of obese high risk and not at high risk men respectively ( $p < 0.01$ ). Total cholesterol goal was reached in 10.6% vs. 12.5% obese high risk and not at high risk men respectively ( $p < 0.01$ ). In group with BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  LDL and total cholesterol goals in high risk and not at high risk men were reached in 9.7% vs. 13.4% and 9.6% vs. 12% respectively ( $p < 0.01$  for both). Mean concentration of all lipids was lower in obese men at high cardiovascular risk than in obese not at high risk.

**CONCLUSIONS:** The efficacy of treatment of dyslipidemia in men from 3ST-POL study was higher in patients with lower global cardiovascular risk. Obesity or lack of it has no influence of that difference. Nevertheless global efficacy was very poor as far as both — LDL and total cholesterol goals were concerned. Moreover there were no difference in mean statins doses between groups. This may be due to therapeutic inertia of physicians.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 4, 179–188

key words: dyslipidemia, obesity, efficacy of the treatment

## WPROWADZENIE

Choroby sercowo-naczyniowe pozostają główną przyczyną zgonów w skali całego świata. W 2012 roku według danych dotyczących 28 państw Unii Europejskiej ta grupa schorzeń była przyczyną 37,9% wszystkich zgonów [1]. Drugą co do częstości przyczynę zgonów stanowiły wówczas choroby nowotworowe, odpowiadające za 25,8% wszystkich zgonów. W Polsce w 2012 roku choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną w sumie 177 849 zgonów. Liczba ta stanowiła 46,1% wszystkich zgonów — 41,1% zgonów mężczyzn i 51,1% zgonów kobiet [1]. Tak niekorzystne dane są konsekwencją powszechnego występowania czynników ryzyka chorób układu krążenia — nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, otyłości, nikotynizmu, a także braku aktywności fizycznej i niezdrowej diety. W ostatnich latach coraz większym problemem epidemiologicznym staje się otyłość, wciąż przez społeczeństwo niepostrzegana w kategoriach choroby. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2015 roku ponad 50% Polaków po 15. roku życia ma nadwagę lub jest otyła [2]. Problem otyłości dotyczy oczywiście obu płci, w niniejszym opracowaniu skupimy się jednak na mężczyznach. Według danych GUS z 2009 roku 16,6% mężczyzn w wieku po 15. roku życia było otyłych (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), a 44,8% miało nadwagę (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) [3]. W porównaniu do danych z 2004 roku odsetek mężczyzn z nadwagą i otyłych wzrósł odpowiednio o 5,1 i 4,0 punkty procentowe, podczas gdy odsetek mężczyzn z prawidłową masą ciała zmalał o 8,5 punktu procentowego [3]. Współistnienie otyłości, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego w istotny sposób zwiększa ryzyko występowania schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Dane GUS oraz wyniki kolejnych analiz programu NATPOL wskazują, iż problem ten dotyczy milionów Polaków [4]. Otyłość stanowi więc istotny, w pełni modyfikowalny czynnik ryzyka, między innymi choroby niedokrwiennej serca. Jest to bardzo istotny

fakt, zwłaszcza, jeśli uświadomimy sobie, że w 2013 roku choroba niedokrwienna serca stanowiła 23% przyczyn wszystkich zgonów sercowo-naczyniowych i 27% zgonów sercowo-naczyniowych mężczyzn. Choroby naczyń mózgowych, kolejna grupa w bezdyskusyjny sposób związana z klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, odpowiadały za 18% zgonów „kardiologicznych” w ogóle i 17% zgonów sercowo-naczyniowych mężczyzn [5]. Podstawą leczenia otyłości, mimo wzrastającego znaczenia chirurgii bariatrycznej, wciąż pozostaje postępowanie behawioralne. W przypadku dyslipidemii z kolei rola postępowania nefarmakologicznego często jest niedoceniana. Podstawowym celem terapeutycznym jest przecież zawsze skuteczna redukcja stężenia cholesterolu LDL [6, 7]. Docelowe stężenia poszczególnych frakcji zależą od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego przypisanego do danego pacjenta. Metaanaliza badań z udziałem ponad 170 000 pacjentów dowodzi, iż redukcja stężenia LDL o każde 40 mg/dl przekłada się między innymi na 20% względną redukcję zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 17% redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu [7]. Wielu specjalistów sugeruje, iż korzystne efekty kliniczne leczenia dyslipidemii wynikają *per se* z redukcji stężenia LDL. Cytowane powyżej wyniki metaanalizy dotyczyły jednak osób, u których stosowano statyny. Nie ulega obecnie wątpliwości, że statyny nie tylko redukują stężenie LDL, ale również wykazują działanie plejotropowe, to jest redukują stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) w surowicy, zmniejszają stres oksydacyjny, stabilizują blaszkę miażdżycową, korzystnie modulują równowagę pomiędzy endogennymi procesami krzepnięcia i trombolizy [6, 7]. Wszystkie te układy są zaburzone u pacjentów z zespołem metabolicznym, którego podstawowym elementem pozostaje otyłość. Biorąc pod uwagę dane statystyczne przedstawione powyżej, przede wszystkim rozpowszechnienie problemu nadwagi i otyłości wśród

**Tabela 1**

**Zalecane docelowe stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych ESC/PTK z 2007 roku [8]**

**Docelowe stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu według wytycznych ESC/PTK 2007 dotyczących postępowania w dyslipidemii**

Stężenie cholesterolu całkowitego	< 190 mg/dl dla pacjentów niskiego ryzyka < 175 mg/dl dla pacjentów wysokiego ryzyka
Stężenie frakcji LDL	< 115 mg/dl dla pacjentów niskiego ryzyka < 100 mg/dl dla pacjentów wysokiego ryzyka
Stężenie frakcji HDL	> 40 mg/dl u mężczyzn > 45 mg/dl u kobiet

HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny wysokiej gęstości

mężczyzn, jak również wciąż bardzo wysoki odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, skuteczność leczenia dyslipidemii wśród pacjentów z otyłością wydają się być zagadnieniem szczególnie interesującym.

#### ■ Cel pracy

Porównanie efektywności osiągnięcia celów terapeutycznych wśród mężczyzn z rozpoznaną otyłością i mężczyzn z BMI poniżej 30 kg/m<sup>2</sup>, zakwalifikowanych do badania 3ST-POL.

#### MATERIAŁ I METODY

Badanie 3ST-POL przeprowadzono w latach 2007–2008, w badaniu udział wzięło 49 950 pacjentów leczonych ambulatoryjnie, z całej Polski. Do badania zakwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria:

1. udzielenie świadomej zgody;
2. wiek pacjenta pomiędzy 40 a 85 lat;
3. leczenie statyną przez minimum trzy miesiące.

Z badania wykluczono pacjentów niepełniających powyższych kryteriów. Dane do badania zbierano na podstawie wywiadu prowadzonego z pacjentem, dokumentacji medycznej oraz wyników lipidogramu. Badania laboratoryjne wykonano w lokalnych pracowniach. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie zaakceptowanych przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne wytycznych *Euro-pean Society of Cardiology* z 2007 roku (tab. 1).

#### ■ Charakterystyka pacjentów

Populację badania 3ST-POL 47% stanowili mężczyźni (n = 23 109), średni wiek zakwalifikowanych do badania pacjentów wyniósł 58,8 lat (SD 10,7). W przypadku 18 982 mężczyzn dostępne były dane umożliwiające wyliczenie indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*). Prawie połowa badanej populacji obciążona była chorobą niedokrwinną serca (CAD, *coronary artery disease*); jedna na pięć osób przeżyła zawał serca (MI, *myocardial infarction*), u jednej trzeciej pacjentów rozpoznawano cukrzycę typu 2 (DM T2, *diabetes mellitus type 2*). Wyodrębniono subpopulacje leczone przez różnych specjalistów: kardiologów, diabetologów oraz lekarzy pierwszego kontaktu. Pacjenci wysokiego ryzyka stanowili 72% badanej populacji. Szczegółowa charakterystyka pacjentów została przedstawiona w publikacji na łamach „Kardiologii Polskiej” [9] (tab. 2, 3).

U ponad 68,1% pacjentów dyslipidemię rozpoznano > 12 miesięcy przed włączeniem do badania, a 44% pacjentów było leczonych statynami krócej niż rok. Hipercholesterolemia trwająca ponad 5 lat występowała u co czwartego badanego, a co 6. miał włączone leczenie hipolipemizujące (tab. 4). Najczęściej stosowanymi statynami były atorwastatyna oraz simwastatyna [9]. Dawki dwóch najczęściej stosowanych statyn, zarówno w populacji pacjentów obciążonych i nieobciążonych, jak i w obrębie obu płci, nie różniły się statystycznie (tab. 5).

**Tabela 2**

**Charakterystyka populacji badania 3ST-POL**

	Ogółem	POZ	Kardiolog	Diabetolog
<b>Płeć</b>				
N	49 208 (100%)	38 243 (100%)	7767 (100%)	2415 (100%)
F	26 099 (53,04%)	20 645 (53,98%)	3734 (48,08%)	1294 (53,58%)
M	23 109 (46,96%)	17 598 (46,02%)	4033 (51,92%)	1121 (46,42%)
<b>Wiek</b>				
N	49 259	38 262	7786	2426
Średnia (SD)	59,50 (10,83)	59,11 (10,81)	60,82 (10,84)	61,26 (10,26)
Mediana (25%, 75%)	59 (52, 67)	59 (52, 67)	60 (53, 69)	61 (54, 69)

**Tabela 3**

**Czas występowania chorób naczyniowych oraz cukrzycy typu 2 w badanej populacji (wyniki podano w %)**

Czas od rozpoznania:	Choroba niedokrwienna serca	Przebyty zawał serca	Udar mózgu lub TIA	Cukrzyca typu 2
Ostatnie 6 miesięcy	6,9	3,9	2,2	4,9
6–12 miesięcy	7,5	3,8	2,1	4,9
1–3 lata	12,3	5	2,5	8,1
3–5 lat	8,9	3,6	1,6	6,1
Powyżej 5 lat	11,2	3,9	1,5	8,9

TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający atak niedokrwienny

**Tabela 4**

**Zestawienie czasu trwania hipercholesterolemii oraz czasu od włączenia do leczenia statyn**

	Czas od zdiagnozowania hipercholesterolemii (%)	Czas od włączenia statyny (%)
Ostatnie 6 miesięcy	13,8	24,6
6–12 miesięcy	18,1	19,4
1–3 lata	25,6	23,6
3–5 lat	19,2	17,4
Powyżej 5 lat	23,4	15,0

**Tabela 5**

**Średnie dawki dwóch najczęściej stosowanych statyn (mg/24 godz.)**

	Pacjenci obciążeni	Pacjenci nieobciążeni
<b>Atorwastyna</b>		
K	20,97	20,30
M	21,21	20,29
<b>Simwastatyna</b>		
K	24,48	24,11
M	24,60	24,60

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, efektywność leczenia statynami była porównywalna. Jedynie w populacji chorych obciążonych

skuteczność leczenia w zakresie docelowego stężenia cholesterolu całkowitego była wyższa w przypadku mężczyzn niż kobiet (10,28%

**Tabela 6**

**Odsetek pacjentów (w %), u których osiągnięto zalecane stężenia TC i LDL z podziałem na płeć oraz grupy pacjentów obciążonych**

	Pacjenci obciążeni	Pacjenci nieobciążeni
TC	9,84	15,86
Kobiety	9,32	15,57
Mężczyźni	10,28	16,13
LDL	15,64	22,68
Kobiety	15,76	22,99
Mężczyźni	15,42	22,29

TC (total cholesterol) — cholesterol całkowity; LDL (low density lipoprotein) — lipoproteiny o małej gęstości

vs. 9,32%,  $p = 0,033$ ). Odsetkowe dane dotyczące skuteczności stosowania statyny w kontekście uzyskiwania docelowych stężeń cholesterolu całkowitego i frakcji LDL w zależności od płci oraz profilu klinicznego (obciążeni vs. nieobciążeni) przedstawiono w tabeli 6.

### Metody statystyczne

Zebrane w trakcie badania dane przedstawiono za pomocą standardowych statystyk opisowych, podając wartości średnie i odchylenia standardowe oraz mediany i kwartyle dla zmiennych ciągłych oraz częstość dla zmiennych jakościowych.

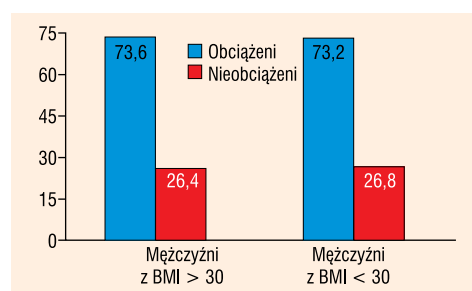
Osiągnięcie poziomu lipidów zgodnych z ówczesnie obowiązującymi wytycznymi ESC z 2007 roku było definiowanym punktem skutecznego leczenia.

Znamienną różnicę między zmiennymi ilościowymi o rozkładzie zbliżonym do normalnego oceniano za pomocą testu t-Studenta, i za pomocą testu U Manna-Whitneya. Znamienną różnicę między zmiennymi jakościowymi oceniano za pomocą testu chi-kwadrat. Przy wszystkich testach przyjęto standardowy poziom istotności statystycznej  $p = 0,05$ . Analizy dokonano w oprogramowaniu v10 Stata.

### WYNIKI

Liczebność obciążonych i nieobciążonych pacjentów w zależności od współistnienia lub braku otyłości.

W badanej populacji mężczyzn otyłość rozpoznano u blisko 15%. W tej grupie ponad



**Rycina 1.** Porównanie liczebności obciążonych i nieobciążonych pacjentów w zależności od współistnienia otyłości. BMI (body mass index) — indeks masy ciała.

70% mężczyzn należało do pacjentów obciążonych (z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, po zawale mięśnia sercowego, po przebytym udarze mózgu lub TIA, z rozpoznaną cukrzycą typu 2), podobnie jak w przypadku pacjentów z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (ryc. 1).

### Średnie dawki stosowanych statyn

Stosowane dawki statyn były porównywalne, niezależnie od współistnienia lub braku otyłości, jak również niezależnie od przynależności do grupy obciążonych lub nieobciążonych pacjentów — średnio około 20 mg/dobę w przypadku atorwastatyny oraz średnio około 24 mg/dobę w przypadku simwastatyny.

### Skuteczność stosowanego leczenia hipolipemizującego

Docelowe stężenia frakcji LDL i cholesterolu całkowitego uzyskiwano u zdecydowanej mniejszości badanych mężczyzn. W grupie mężczyzn otyłych obciążonych docelowe stężenie LDL uzyskiwano rzadziej niż w przypad-

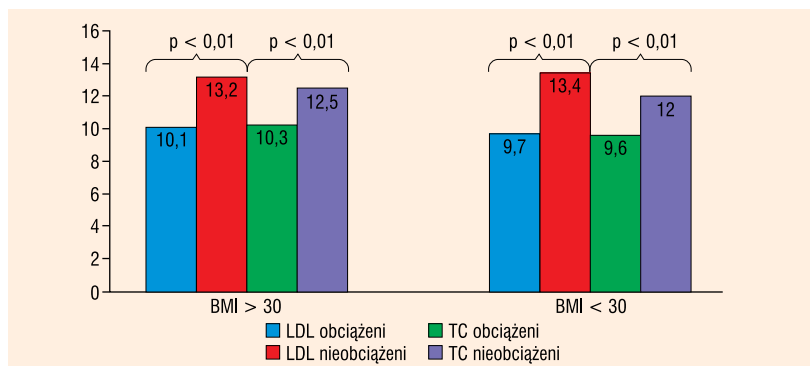
ku otyłych mężczyzn nieobciążonych — odpowiednio u 10,1% i 13,2% ( $p < 0,01$ ). Podobną zależność obserwowano w przypadku docelowego stężenia cholesterolu całkowitego, które uzyskiwano u 12,5% pacjentów otyłych nieobciążonych i 10,6% otyłych obciążonych ( $p < 0,01$ ). Zasadę tę również obserwowano w grupie pacjentów bez otyłości, u których docelowe stężenie LDL uzyskiwano u 9,7% i 13,4%, a docelowe stężenie cholesterolu całkowitego u 9,6% i 12%, odpowiednio w przypadku mężczyzn obciążonych i nieobciążonych ( $p < 0,01$  dla obu zestawień). Wyniki przedstawiono na rycinie 2.

### ■ Średnie wartości poszczególnych frakcji lipidogramu

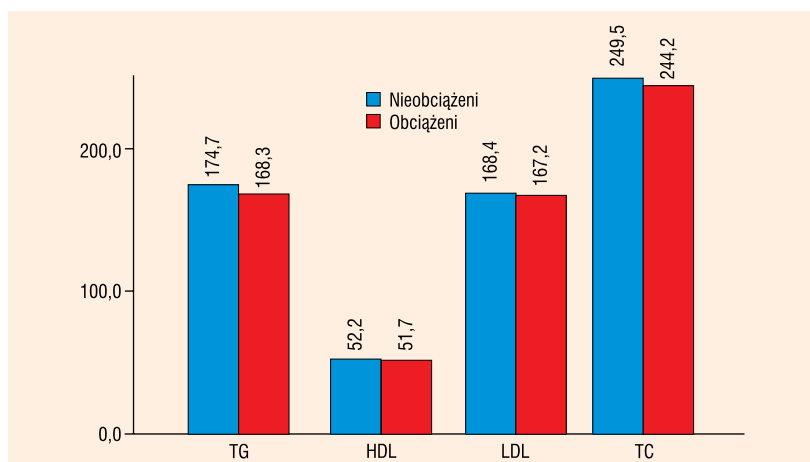
Wśród mężczyzn z otyłością średnie stężenia wszystkich frakcji lipidogramu były niższe w subpopulacji pacjentów obciążonych niż nieobciążonych. W przypadku mężczyzn bez otyłości trend ten został utrzymany, nie odnotowano jednak istotności statystycznej w obrębie wszystkich frakcji cholesterolu. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinach 3 i 4.

### DYSKUSJA

Od publikacji pierwszych wyników badania 3ST-POL minęło już kilka lat. Zaletami tego badania wciąż pozostają jego zasięg oraz konstrukcja — ocena skuteczności terapii hipolipemizującej u pacjentów pozostających pod opieką ambulatoryjną lekarzy rodzinnych, diabetologów oraz kardiologów. Kolejną zaletą badania jest wysoki odsetek pacjentów obciążonych, ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą typu 1 lub 2 czy chorobą naczyń mózgowych [9]. W przedstawianej analizie dotyczącej mężczyzn podgrupa pacjentów obciążonych stanowiła niemal 75% badanych. Skuteczność leczenia dyslipidemii wśród mężczyzn, niezależnie od współistnienia lub braku otyłości, była bardzo niska zarówno w grupie pacjentów obciążonych, jak i nieobciążonych. W pierwotnej analizie

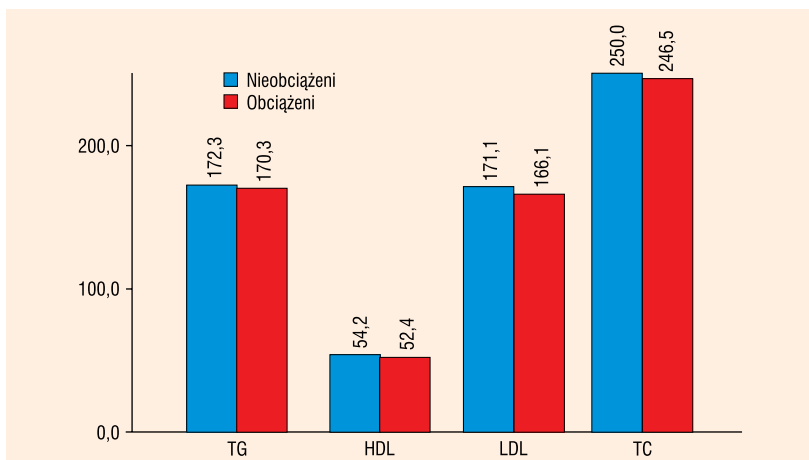


**Rycina 2.** Skuteczność leczenia dyslipidemii w odniesieniu do uzyskiwania docelowych stężeń LDL i cholesterolu całkowitego u mężczyzn otyłych i bez otyłości. LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; BMI (*body mass index*) — indeks masy ciała



**Rycina 3.** Średnie stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu u mężczyzn otyłych w zależności od przynależności do grupy obciążonej lub nieobciążonej. TG — trójglicerydy; HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości; LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity

danych dotyczących całej populacji 3ST-POL skuteczność leczenia była nieznacznie wyższa, zalecane stężenia dla TC osiągnięto jednak u niespełna 10% pacjentów obciążonych i 15,9% pacjentów nieobciążonych, a LDL odpowiednio u 15,6% i 22,7% [9]. Wyniki te, w zestawieniu z danymi dotyczącymi skuteczności leczenia dyslipidemii w innych państwach Europy, były dalekie od zadowalających. W Wielkiej Brytanii w latach 2003–2004 docelowych stężeń cholesterolu całkowitego nie uzyskano u 34,7%, a LDL u 27,4% pacjentów leczonych ambulatoryjnie [10].



**Rycina 4.** Średnie stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu u mężczyzn z BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> w zależności od przynależności do grupy obciążonej lub nieobciążonej. TG — trójglicerydy, HDL (*high density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości, LDL (*low density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości, TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity

Phatak i współpracownicy również wyodrębnili populację wysokiego ryzyka, w której docelowych stężeń cholesterolu całkowitego i LDL nie osiągnięto odpowiednio u 27,2% i 21,6% badanych [10]. Brak skuteczności leczenia dyslipidemii oceniali również Hølen-drzy w jednym z ramion badania *Dyslipidemia International Study* (DYSIS). Docelowych, definiowanych na podstawie wytycznych ESC z 2007 roku, stężeń cholesterolu LDL nie uzyskuje 33,3%, a cholesterolu całkowitego 35% pacjentów [11]. Należy podkreślić, iż w obu badaniach oceniano brak skuteczności leczenia zaburzeń lipidowych oraz że nie analizowano w nich efektów leczenia u mężczyzn i kobiet.

Wyniki innego badania dotyczącego polskiej populacji POLKARD SPOK, potwierdzały niską skuteczność terapii dyslipidemii w naszym kraju. Docelowe stężenia cholesterolu całkowitego osiągnięto zaledwie u 9,9% leczonych statyną, a LDL u 11,6% [12]. Nie analizowano jednak efektów leczenia osobno u mężczyzn i kobiet ani nie uwzględniono ewentualnego wpływu współistnienia otyłości.

Z kolei w przypadku trzeciej edycji badania EUROASPIRE, jednego z największych projektów przeprowadzonych na populacji europejskiej, oceniających skuteczność le-

czenia dyslipidemii w 22 krajach Starego Kontynentu w latach 2006–2007, globalna skuteczność farmakoterapii była dość wysoka. Zalecane stężenie cholesterolu całkowitego, według wyników projektu EUROASPIRE, uzyskiwano u 70,8% pacjentów [13]. Polska na tle innych krajów wykazała dość dobrą skuteczność farmakoterapii zaburzeń lipidowych, prym wiodła Finlandia (75,3%), najniższą skuteczność odnotowano natomiast na Litwie (27,3%) [13]. Konstrukcja badania EUROASPIRE również nie przewidywała oddzielnej analizy dla płci, nie uwzględniano również podziału na pacjentów otyłych i bez otyłości [13].

Związek pomiędzy BMI a skutecznością leczenia dyslipidemii analizowano natomiast w toku badania CEPHEUS. Wyniki polskich danych z tego projektu opublikowano w 2014 roku [14]. Badanie dotyczyło skuteczności leczenia dyslipidemii u pacjentów szpitalnych i ambulatoryjnych, w sumie analizowano efekty leczenia u 1257 osób, z czego 54,5% stanowiły kobiety [14]. Skuteczność leczenia dyslipidemii w odniesieniu do norm zgodnych z Czwartą Wspólną Grupą Roboczą ESC była wyższa niż obserwowano w badaniu 3ST-POL i wynosiła 51,6%. Skuteczność leczenia była wyższa w przypadku pacjentów otrzymujących statyny w ramach prewencji pierwotnej (51,6%) niż w ramach prewencji wtórnej (< 50%). Warto podkreślić, iż w przypadku prewencji pierwotnej skuteczność leczenia była wyższa o 24% u pacjentów bez obciążonego wywiadu rodzinnego (w kontekście redukcji stężenia LDL) [14]. Z kolei w przypadku pacjentów z grupy prewencji wtórnej obserwowano trend do wyższej skuteczności leczenia u osób bez zespołu metabolicznego oraz niepalących. W toku badania CEPHEUS nie zaobserwowano natomiast, aby otyłość (zdefiniowana jako BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), wpływała na skuteczność leczenia w analizowanych podgrupach [14].

Warto podkreślić również zmianę trendów w wyborze statyny, jaka dokonała się pomię-



dzy badaniem 3ST-POL (2007/2008) a badaniem CEPHEUS (2010/2011). W pierwszym badaniu najczęściej stosowano atorwastatynę i simwastatynę, w drugim atorwastatynę, rosuwastatynę i dopiero jako trzecią simwastatynę [9, 14]. Średnie dawki atorwastatyny i simwastatyny w obu badaniach pozostały jednak bez istotnych zmian: w przypadku atorwastatyny 20 mg/dobę i 23 mg/dobę, w przypadku simwastatyny 24 mg/dobę i 22 mg/dobę odpowiednio w 3ST-POL i CEPHEUS [9, 14]. W obu badaniach skuteczność stosowanej terapii oceniano również na podstawie nieaktualnych już wytycznych. W tym wypadku należy jednak podkreślić, że obowiązujące jeszcze w chwili pisania tego artykułu wytyczne ESC/EAS z 2011 roku niebawem również zostaną aktualizowane [7]. W populacji bardzo wysokiego ryzyka, odpowiadającej populacji obciążonej z badania 3ST-POL celem leczenia było więc obecne stężenie LDL poniżej 70 mg/dl, a niebawem być może poniżej 50 mg/dl — efektywność leczenia byłaby więc znacznie niższa [7, 9]. Wreszcie warto podkreślić — wyraźną w obu cytowanych badaniach — skłonność lekarzy do stosowania niskich dawek statyn. Problem ten został dokładnie omówiony przez sygnatariuszy Deklaracji Sopotkiej [15]. Inercja terapeutyczna jest zresztą problemem występującym nie tylko w przypadku terapii dyslipidemii, ale także w przypadku dążenia do docelowych wartości ciśnienia tętniczego czy dążenia do docelowych dawek dobowych beta-adrenolityków u pacjentów kardiologicznych. Niepokojący jest również fakt, iż w wielu przeprowadzonych dotychczas badaniach obserwuje się tendencję do niższej skuteczności leczenia dyslipidemii w populacjach pacjentów, którzy w sposób szczególny tego leczenia wymagają. Wyniki opublikowanego niedawno badania IMPROVE-IT wyraźnie potwierdzają ten tok rozumowania, potwierdzając powtarzaną przez wielu kardiologów sentencję „*the lower, the better*” [16]. Reduk-

cja stężenia LDL do wartości zbliżonych do 50 mg/dl w populacji pacjentów po ostrych zespółach wieńcowych wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi [16]. Wydaje się, że w związku z oczekiwaną w najbliższym czasie publikacją nowych wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii, warto raz jeszcze przeanalizować zmiany w efektywności dotychczasowych schematów farmakoterapii w różnych populacjach pacjentów.

### WNIOSKI

Skuteczność leczenia dyslipidemii wśród mężczyzn w badaniu 3ST-POL była niezadawalająca i bardzo niska. Niezależnie od współistnienia lub braku otyłości docelowe stężenie LDL uzyskiwano jedynie u około 10% pacjentów obciążonych i jedynie u około 13% pacjentów nieobciążonych. Docelowe wartości stężenia cholesterolu całkowitego uzyskiwano również jedynie u około 10% mężczyzn obciążonych i około 12% mężczyzn nieobciążonych, niezależnie od współistnienia lub braku otyłości, definiowanej przez wartość BMI. Leczenie hipolipemizujące było mniej skutecznie w przypadku mężczyzn obciążonych w obu analizowanych podgrupach, zarówno w odniesieniu do stężenia LDL, jak i stężenia cholesterolu całkowitego. Wydaje się, iż efekt ten mógł być związany ze sztywnym dawkowaniem statyn — niezależnie od profilu ryzyka oraz niezależnie od braku lub współistnienia otyłości średnie dawki atorwastatyny i simwastatyny były niskie i wynosiły około 20 mg/dobę i 24 mg/dobę. Biorąc pod uwagę wyniki tej subanalizy badania 3ST-POL oraz wyniki innych badań polskich i międzynarodowych, dotyczących efektów leczenia dyslipidemii, zasadne wydaje się nie tylko ciągłe monitorowanie ogólnej skuteczności farmakoterapii zaburzeń lipidowych, ale również prowadzenie osobnych analiz uwzględniających takie czynniki, jak płeć czy otyłość.

## PIŚMIENNICTWO

4. Statistics Explained (<http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/>) — 08/06/2016.
5. Bendowska M., Bieńskuńska A., Luty P. i wsp. Jakość życia w Polsce 2015. Główny Urząd Statystyczny. Publikacja on-line <http://www.stat.gov.pl>.
6. Borysiak K., Broś A., Czekaj A. Zdrowie Kobiet w Polsce w latach 2004–2009. Urząd Statystyczny w Krakowie. Publikacja on-line <http://www.stat.gov.pl>.
7. Natpol 2011
8. Strzelecki Z., Szymborski J. Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski. Rządowa Rada Ludnościowa, Warszawa 2015.
9. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. 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.
10. Reiner Z., Catapano A.L., 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. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej. Czwarta wspólna grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2008; 66 supl.1: S1–S48.
12. Sliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M., Siebert J., Mamcarz A. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 253–9.
13. Phatak H., Wentworth C., Sazonova V. i wsp. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. *Atherosclerosis* 2009; 202: 225–233.
14. Strang A.C., Kaasjager H.A., Basart D.C., Stroes E.S. i wsp. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-modifying drugs in the Netherlands. Part of the dyslipidaemia international survey. *Neth. J. Med.* 2010; 68: 168–74.
15. Pietrasik A., Starczewska M.E., Głowczyńska R. i wsp. Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przeg. Lek.* 2005; 6: 52–57.
16. Kotseva K., Wood D., De Backer G. i wsp. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 121–137.
17. Welnicki M., Folga A., Sudol K., Mamcarz A. Efficacy of hypercholesterolemia treatment in Poland-Analysis of the CEPHEUS study results. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2014; 16: 5–11.
18. Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję armakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Chor. Serca i Nacz.* 2011; 8: 1–4.
19. 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.