

Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w codziennej praktyce klinicznej w świetle wyników badania PRECUK

Effectiveness of dyslipidemia treatment in high cardiovascular risk patients in the clinical practice in a view of PRECUK study

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów na świecie. U ich podłoża leży przewlekły proces o charakterze zapalnym — miażdżycy — uznana za „cichego mordercę” XXI wieku. Do głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy należy cholesterol frakcji LDL. Obowiązujące rekomendacje jednoznacznie określają cele terapeutyczne i metody leczenia zarówno nefarmakologicznego, jak i farmakologicznego w tym zakresie.

Wyniki badania epidemiologicznego PRECUK (Ocena prewencji cukrzycy wśród pacjentów kardiologicznych), w którym analizie poddano 32 tysiące osób leczonych z powodu zaburzeń lipidowych, wykazały, że w grupie pacjentów w istotny sposób zagrożonych występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych, optymalną kontrolę w zakresie cholesterolu LDL osiągnięto jedynie u mniej niż 20% pacjentów. Autorzy dyskutują potencjalne przyczyny tej niekorzystnej sytuacji i zwracają uwagę na najbardziej istotne sposoby poprawy skuteczności terapii hipercholesterolemii. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013 tom 4, nr 1, 1–12)

Słowa kluczowe: miażdżycy, hipercholesterolemia, cukrzyca, statyny

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death worldwide. Atherosclerosis is known as “the silent killer of the XXI century”. Is a chronic inflammatory state that underlies CVD development. LDL cholesterol is one of the key risk factors of atherosclerosis. Therapeutics goals and pharmacological and non-pharmacological methods of therapy in this field are clearly defined by current recommendations.

**Paweł Bogdański,
Katarzyna Musialik,
Danuta Pupek-Musialik**

Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Bogdański
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych
i Nadciśnienia Tętniczego UM
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: 61 854 93 78,
faks: 61 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 2081–2450

Epidemiological study PRECUK enrolled 32 000 individuals with lipid disorders and was created to evaluate a prevention of diabetes among cardiac patients. Results of the study revealed that in the group of cardiovascular risk patients an optimal control of LDL cholesterol was achieved with respect to less than 20% of individuals. The potential reasons for such disadvantage are discussed in the text. Authors point out the most important methods to improve success in hypercholesterolemia treatment. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, vol. 4, nr 1, 1–12)

Key words: atherosclerosis, hypercholesterolemia, diabetes, statins

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego zajmują niechlubną pierwszą pozycję wśród schorzeń cywilizacyjnych dotykających współczesne społeczeństwo i pozostają niezmiennie główną przyczyną zgonów na świecie. Dane epidemiologiczne populacji polskiej nie odbiegają w tym względzie od normy, o czym świadczy fakt, że także w Polsce prawie połowa osób umiera na choroby związane z układem sercowo-naczyniowym. Ciągłe poszukuje się optymalnych form terapii, które hamują rozwój zmian miażdżycowych, uznanych za „cichego mordercę” XXI wieku.

Miażdżycą jest formą przewlekłego zapalenia wywołanego złożonymi interakcjami między zmodyfikowanymi lipoproteinami, makrofagami pochodzącymi z monocytów, składowymi wrodzonej i nabytej odporności oraz prawidłowymi komórkami ściany tętnicy. Proces ten doprowadza ostatecznie do rozwoju złożonych zmian, czyli blaszek wystających do światła tętnicy, powodujących zaburzenia przepływu krwi i objawy kliniczne. Ponadto na podatnych na uraz obszarach blaszek mogą się tworzyć pęknięcia lub nadżerki, które prowadzą do zakrzepicy wewnątrz naczynia, powodując ostre powikłania kliniczne w postaci zawału serca i udaru mózgu.

ZABURZENIA LIPIDOWE. UZNANY CZYNNIK RYZYKA ROZWOJU MIAŻDŻYCY

Zaburzenia lipidowe należą do uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy. Cho-

lesterol odgrywa kluczową rolę zarówno w zapoczątkowaniu, jak i progresji miażdżycy. Chociaż określono liczne czynniki genetyczne i środowiskowe, które modulują powstawanie zmian miażdżycowych u zwierząt, miażdżycy nie pojawia się w tych modelach, jeśli stężenie cholesterolu nie jest znacznie podwyższone. Hipercholesterolemia jest również warunkiem rozwoju miażdżycy u ludzi, ale zmiany powstają zwykle przez wiele lat, a próg stężenia cholesterolu w osoczu, który musi zostać przekroczony, aby się rozwinęła istotna klinicznie choroba, jest niższy niż w modelach zwierzęcych. Miażdżycopochodne incydenty kliniczne występują rzadko u osób z utrzymującym się przez całe życie bardzo małymi stężeniami cholesterolu w osoczu.

W Polsce zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki badania NATPOL wskazują, że hipercholesterolemia występuje u 61% populacji, co odpowiada 18 mln Polaków. Zaburzenia lipidowe dotyczą osób z każdej grupy wiekowej. Według danych podanych w 2007 roku przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), co drugi Polak powyżej 18. rż. miał przynajmniej raz w życiu wykonane oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego; stężenie to przekraczało 200 mg/dl częściej niż u co trzeciej badanej osoby. Uwzględniając przedziały wiekowe, stwierdzono hipercholesterolemię u co 10.–11. osoby w wieku 15–29 lat, co czwartej w wie-

»» W Polsce zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych ◀◀

ku 30–49 lat oraz co drugiej w wieku > 50 lat. Należy pamiętać, że podwyższone stężenie lipidów jest w dużej mierze uwarunkowane genetycznie, a dziedziczenie najczęściej wienologowe. Najczęściej występuje rodzinna hiperlipidemia mieszana (1/100 osób). Na hipercholesterolemię rodzinną wskazują: wczesne incydenty sercowo-naczyniowe (mężczyźni < 50. rż. i kobiety < 60 rż.) u pacjenta lub krewnych oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii.

CHOLESTEROL FRAKCJI LDL. PIERWSZORZĘDOWY CEL TERAPII

Pierwszorzędowym celem i wskaźnikiem skuteczności leczenia dyslipidemii jest stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*). Najwięcej jednoznacznych dowodów na proaterogenne właściwości cholesterolu przedstawiono właśnie dla podwyższonych stężeń frakcji LDL, określając ten typ dyslipidemii jako hipercholesterolemię. Aktualne koncepcje sugerują, że większe stężenie LDL w osoczu prowadzi do jego wzmożonego transportu do błony wewnętrznej ściany tętnicy, gdzie LDL wiąże się z proteoglikanami, co znacznie wydłuża czas pozostawania LDL w tym miejscu. Sprawia to, że LDL staje się podatne na wiele modyfikacji obejmujących utlenianie, modyfikację enzymatyczną, glikację nieenzymatyczną, agregację i tworzenie kompleksów immunologicznych prowadzi to do wzmożonego wychwytu przez makrofagi, powstania komórek piankowatych i inicjowania kaskady zdarzeń prowadzących do progresji zmiany miażdżycowej. W badaniach na zwierzętach i u ludzi nad żywieniowymi i farmakologicznymi interwencjami zmniejszającymi stężenie cholesterolu frakcji LDL efekt w postaci stabilizacji i cofania się miażdżycy był proporcjonalny do osiągniętego obniżenia stężenia cholesterolu, co potwierdza słuszność twierdzenia, że im mniejsze stężenie cholesterolu, tym lepiej,

zwłaszcza u osób z rozwiniętą chorobą niedokrwinną serca. Teoretycznie w celu maksymalnej prewencji miażdżycy wszyscy ludzie powinni utrzymywać „noworodkowe stężenia cholesterolu frakcji LDL wynoszące około 50 mg/dl, a u osób z chorobą niedokrwinną powinno się dążyć do uzyskania podobnie małego stężenia za pomocą leczenia. Stwierdzono, że spadek stężenia cholesterolu frakcji LDL o każdy 1,0 mmol/l odpowiada za 22-procentową redukcję zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Dotychczas nie ustalono dolnej granicy bezpiecznego i skutecznego obniżenia stężenia cholesterolu.

W badaniach populacyjnych wykazano, że u ponad 1/3 Polaków stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 135 mg/dl lub więcej. Niepokoi fakt, że u jedynie 8% przeprowadzono odpowiednie badania diagnostyczne i włączono leczenie hipolipemiczne. Docelowe wartości terapeutyczne frakcji cholesterolu LDL powinno się ustalić indywidualnie i wynikają one z kalkulacji ryzyka wieńcowego lub sercowo-naczyniowego w ciągu zdefiniowanego czasu. Cele terapeutyczne, czyli konkretne wartości stężeń cholesterolu LDL zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami powinny być określone indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Większość systemów opiera się na danych z badania *Framingham*. Dla krajów europejskich z kolei w ramach projektu SCORE (*systematic coronary risk evaluation*) opracowano tablice 10-letniego ryzyka śmiertelnych incydentów sercowo-naczyniowych. Tablice te przygotowane na podstawie danych pochodzących z dużej populacji są reprezentatywne dla Europy. Dzięki ich użyciu możliwe jest określenie prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia sercowo-naczyniowego związanego z miażdżycą w okresie 10 lat. Zastosowanie tablic SCORE umożliwia zakwalifikowanie ocenianej osoby do jednej

►► Teoretycznie w celu maksymalnej prewencji miażdżycy wszyscy ludzie powinni utrzymywać „noworodkowe stężenia cholesterolu frakcji LDL wynoszące około 50 mg/dl ◀◀

►► Cele terapeutyczne, czyli konkretne wartości stężeń cholesterolu LDL, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami powinny być określone indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

Tabela 1

Cele terapeutyczny dotyczący stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od wielkości ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupy ryzyka sercowo-naczyniowego	Pacjenci z jedną z następujących cech	Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL
Bardzo duże ryzyko	<p>Udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych (takich jak koronarografia, obrazowanie metodami medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, wykazanie blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej w badaniu ultrasonograficznym), przebyty zawał serca ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzacja, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, choroba naczyń obwodowych</p> <p>Cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria)</p> <p>Przewlekła choroba nerek w stadium umiarkowanym lub ciężkim (GFR < 60 ml/min/1,73 m²)</p> <p>Wyliczone 10-letnie ryzyko według SCORE ≥ 10%</p>	< 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub ≥ 50% zmniejszenia stężenia
Duże ryzyko	<p>Znacznie podwyższone poziomy pojedynczego czynnika ryzyka, takie jak dyslipidemia rodzinna lub ciężkie nadciśnienie tętnicze</p> <p>10-letnie ryzyko zgonu z powodu CVD według SCORE ≥ 5% i < 10%</p>	< 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
Umiarkowane ryzyko	<p>10-letnie ryzyko według SCORE w zakresie ≥ 1% i < 5%. Ryzyko to jest modulowane przez rodzinne obciążenie przedwczesną CAD, brzuszną otyłość, model aktywności fizycznej, stężenia cholesterolu frakcji HDL, TG, hs-CRP, Lp(a), fibrinogen, homocysteinę, apo-B i klasę społeczną</p>	< 3 mmol/l (< 115 mg/dl)
Małe ryzyko	Osoby ze SCORE < 1%	

LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; SCORE — *systematic coronary risk evaluation*; GFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; CAD (*coronary artery disease*) — choroba wieńcowa; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości, TG (*triglycerides*) — triglicerydy; hs-CRP (*high sensitivity C-reactive protein*) — wysokoczułe białko c-reaktywne

z czterech grup ryzyka sercowo-naczyniowego. Cele terapeutyczny dotyczący stężenia cholesterolu frakcji LDL w zależności od wielkości ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawiono w tabeli 1.

CELE TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ I ZESPOŁEM METABOLICZNYM

Podstawowym celem leczenia dyslipidemii u chorych na cukrzycę w świetle obowiązujących rekomendacji jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 100 mg/dl. U pacjentów obarczo-

nych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jakimi są osoby z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca, opcją terapeutyczną jest stężenie docelowe LDL poniżej 70 mg/dl. U chorych na cukrzycę powyżej 40. rż. zaleca się zmniejszenie stężenia LDL o 30–40% poziomu wyjściowego za pomocą statyn. U pacjentów poniżej 40. rż., ale z ryzykiem sercowo-naczyniowym zwiększonym z powodu innych czynników ryzyka, którzy nie uzyskali docelowych stężeń lipidów za pomocą modyfikacji stylu życia, właściwe jest włączenie leczenia farmakologicznego. Opcją terapii chorych na cukrzycę i choroby układu krążenia jest osiągnięcie mniej-

szego docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości poniżej 70 mg/dl, które uzyskuje się za pomocą dużych dawek statyn. U chorych z zespołem metabolicznym, podobnie jak w cukrzycy, mimo że zaburzenia gospodarki lipidowej wyrażają się przede wszystkim zwiększeniem stężenia triglicerydów i zmniejszeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL, najważniejszym celem terapii hipolipemizującej pozostaje redukcja stężeń cholesterolu frakcji LDL. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, aby ustalić docelowe wartości stężeń cholesterolu oraz ewentualne wskazania do rozpoczęcia leczenia statyną u pacjenta z zespołem metabolicznym, należy — podobnie jak u innych osób ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe za pomocą karty ryzyka SCORE. U osób, u których 10-letnie ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego przekracza 5%, należy początkowo zalecić zmianę trybu życia, a po 3 miesiącach takiego postępowania ponownie ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe i oznaczyć lipidogram. Jeżeli ryzyko sercowo-naczyniowe utrzymuje się powyżej 5% nawet pomimo obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego do 190 mg/dl, a cholesterolu frakcji LDL do 115 mg/dl, należy dążyć do jeszcze większej redukcji stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL — odpowiednio do poniżej 175 mg/dl (lub nawet < 155 mg/dl, jeśli to możliwe) i do mniej niż 100 mg/dl (lub nawet < 80 mg/dl, jeśli to możliwe). W większości wypadków wymaga to rozpoczęcia leczenia statyną.

Dotychczasowe dane badań epidemiologicznych niezmiennie wskazują na zaledwie kilkunastoprocentowe osiągnięcia terapeutyczne w zakresie osiągania wartości frakcji cholesterolu LDL poniżej 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l) w grupie chorych z wysokim ryzykiem powikłań kardiologicznych. Populację szczególnie zagrożoną wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowią chorzy z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym. Liczba osób chorujących na cukrzycę

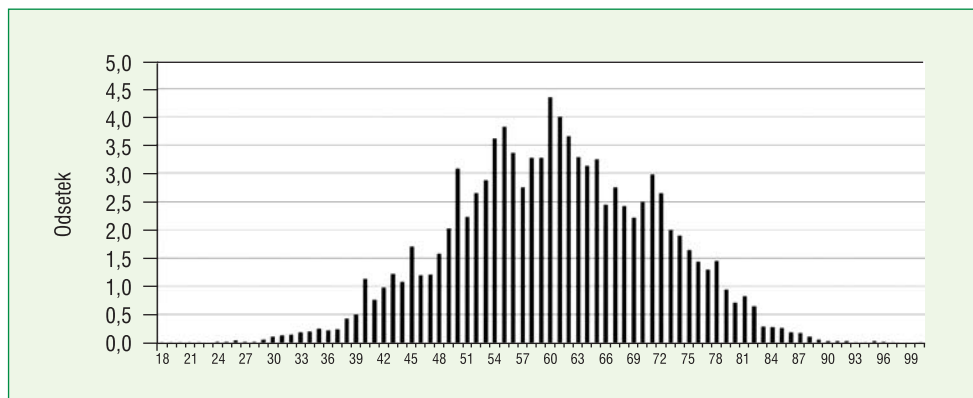
stale się zwiększa w epidemicznym tempie zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. W efekcie wciąż wzrasta liczba chorych o bardzo wysokim ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych, stanowiących najczęstszą przyczynę zgonu w tej grupie pacjentów. Konieczność podjęcia przewlekłej prewencji u tych chorych stanowi zadanie nie tylko diabetologów i kardiologów. Przede wszystkim to lekarze rodziny, a także i inni specjaliści powinni podjąć to ważne wyzwanie. Skuteczne postępowanie prewencyjne wymaga jednak oceny aktualnej sytuacji w zakresie podejmowanych działań ze strony lekarza, oraz stylu życia prezentowanego przez chorych obarczonych ryzykiem sercowo-naczyniowych.

ZAŁOŻENIA BADANIA PRECUK

Badanie PRECUK (Ocena prewencji cukrzycy wśród pacjentów kardiologicznych) miało charakter ankietowy i zostało przeprowadzone w latach 2011–2012 przez Polskie Towarzystwo Kardiodiabetologiczne (PTKD) dzięki grantowi naukowemu, który zgodziła się przekazać na badanie firma KRKA-POLSKA Sp. z o.o. Istotne znaczenie przeprowadzanej analizy danych ankietowych podkreśla fakt, że pozwoliła ona określić wśród bardzo dużej liczby chorych (32 000) ich zachowania, takie jak palenie papierosów, jakość oraz częstota spożywanych posiłków oraz aktywność fizyczną. Celem badania była także ocena stanu zdrowia uczestników — powód wizyt u lekarza, badanie przedmiotowe przeprowadzone przez lekarza, ocena glikemii i gospodarki lipidowej, a także wydolności nerek, stosowana terapia hipoglikemiczna i hipolipemizująca. Tak szeroka ocena chorego pozwala oszacować ryzyko sercowo-naczyniowe, umożliwia określenie częstości i rodzaju stosowanej terapii i zaburzeń lipidowych u chorych zagrożonych rozwojem cukrzycy lub z jawną cukrzycą. Pacjenci ze stanem przedcukrzycowym, cukrzycą lub zespołem metabolicznym często prezentują podwyższone stęże-

►► Populację szczególnie zagrożoną wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych stanowią chorzy z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym ◀◀

► Raport
zaprezentowany
przez PTKD
objął ogółem
31 975 pacjentów.
Jest to jedna
z największych
analiz dokonanych
w Polsce ◀◀



Rycina 1. Struktura wieku respondentów

nie cholesterolu frakcji LDL, spadek cholesterolu frakcji HDL, a także hipertriglicydemię. Wymienione parametry biochemiczne indukują rozwój miażdżycy, a w konsekwencji chorobę wieńcową stabilną bądź ostre zespoły wieńcowe. Wyrównanie glikemii, obniżenie cholesterolu frakcji LDL do 70 mg/dl, normalizacja ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mm Hg, redukcja masy ciała w sposób istotny modyfikują częstość rozwoju cukrzycy pełnoobjawowej i powikłań kardiologicznych. Wszczęcie postępowania prewencyjnego stanowi jedyną i konieczną drogę postępowania dla chorego i lekarza. Uzyskane dane ankietowe przedstawiają obraz prewencji i terapii w chwili obecnej, a także wskazują na dalsze kierunki postępowania.

WYNIKI BADANIA PRECUK

W badaniu ankietowym PRECUK wzięło udział 1600 lekarzy, w większości lekarzy chorób wewnętrznych oraz lekarzy rodzinnych. Warto podkreślić, że prawie 90% ankietowanych lekarzy miało duże doświadczenie praktyczne, bowiem pracowało ponad 10 lat w swoim zawodzie. Ma to istotne znaczenie, pozwala bowiem określić metody postępowania stosowane powszechnie w środowisku lekarskim. W badaniu uczestniczyli lekarze z różnych województw, co obrazuje sposoby prewencji i terapii na terenie naszego kraju.

Raport zaprezentowany przez PTKD objął ogółem 31 975 pacjentów, w tym 16 613 kobiet i 15 362 mężczyzn. Tak duża populacja ankietowanych osób pozwala na wysunięcie wiarygodnych wniosków. Jest to jedna z największych analiz dokonanych w naszym kraju. Respondenci mieścili się w przedziale wiekowym 18–100 lat, jednak najwięcej chorych liczyło 50–74 lat. Fakt ten jest zgodny z obserwacjami, że najczęściej dyslipidemia, cukrzyca, zespół metaboliczny, spostrzegane są w starszym wieku. Strukturę wieku respondentów zobrazowano na rycinie 1. Mimo że zgodnie z analizowanym raportem, koszty terapii nie stanowią czynnika decydującego o wyborze terapii, to jednak u około 30% ankietowanych, mają one istotne znaczenie. Powyższą obserwację może tłumaczyć fakt, że wśród respondentów przeważały osoby starsze, będące emerytami. Sytuacja zawodowa respondentów wywiera zatem wpływ na stosowaną terapię. Wśród badanych tylko 31% osób pracowało w pełnym wymiarze czasu, co istotnie modyfikuje ich sytuację finansową, a pośrednio wpływa na podjęcie określonego postępowania.

Zdecydowana większość pacjentów uczestniczących w badaniu PRECUK to chorzy dużego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaburzeniom lipidowym (tab. 2) występującym u prawie wszystkich ankietowanych (31 924 osób) w 40,8% przy-

Tabela 2

Typ rozpoznanych zaburzeń lipidowych

Typ rozpoznanych zaburzeń lipidowych	Liczba respondentów	Procent
Hipercholesterolemia (LDL > 130 mg/dl)	13 706	42,93%
Hipertriglicydemia (TG > 150 mg/dl)	3081	9,65%
Hiperlipidemia mieszana (LDL > 130 mg/dl i TG > 150 mg/dl)	15 137	47,42%

LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości

Tabela 3

Choroby współistniejące

Choroby współistniejące	Liczba wskazań	Procent respondentów N = 13 971
Leczone nadciśnienie tętnicze	26 717	83,57%
Cukrzyca w rodzinie	8800	27,52%
Choroba wieńcowa bez zawału i zabiegu rewaskularyzacji w wywiadzie	8019	25,08%
Hipercholesterolemia rodzinna	4826	15,09%
Niewydolność serca	4739	14,82%
Przedwczesna choroba wieńcowa w wywiadzie rodzinnym	4260	13,32%
Miażdżycza tętnic obwodowych	4194	13,12%
Przebyty zawał — po zabiegu rewaskularyzacji w wywiadzie	4159	13,01%
Migotanie przedsionków	3454	10,80%
Miażdżycza tętnic szyjnych	2333	7,30%
Przebyty udar mózgu	2051	6,42%
Przewlekła choroba nerek	1970	6,16%
Przemijający atak niedokrwienny	1770	5,54%
Przebyty zawał — bez zabiegu rewaskularyzacji w wywiadzie	1602	5,01%
Wszczepiony rozrusznik serca	781	2,44%
Tętniak aorty brzusznej	357	1,12%
Ogółem	80 032	

padków (13 051 osób) towarzyszyła cukrzyca. Wśród chorób współistniejących w populacji poddanej badaniu PRECUK ankietowani pacjenci wymieniali między innymi leczone nadciśnienie tętnicze, występowanie cukrzycy w rodzinie czy chorobę wieńcową, jak również miażdżycę tętnic obwodowych, przebyty zawał, migotanie przedsionków czy też TIA (*transient ischemic attack*) (tab. 3). W badaniu PRECUK uczestniczyli pacjenci z już rozpoznaną i leczoną dyslipidemią. Dyslipidemia leczona przez okres 6 miesię-

cy stanowiła bowiem podstawowe kryterium włączenia do badania. Najczęściej występującym wśród ankietowanych zaburzeniem gospodarki lipidowej była hiperlipidemia mieszana (LDL > 130 mg/dl i TG > 150 mg/dl) — występowała ona u 47,42% badanych, czyli u 15 137 osób. Nieco rzadziej zaobserwować można było jedynie wzrost cholesterolu frakcji LDL (LDL > 130 mg/dl) — odnotowano go w 13 706 przypadkach, co stanowi 42,93% ogółu ankietowanych. Najrzadszy typ zaburzeń lipidowych stanowiła

►► Najczęściej występującym wśród ankietowanych zaburzeniem gospodarki lipidowej była hiperlipidemia mieszana ◀◀

izolowana hipertriglicerydemia (TG > 150mg/dl) — występowała ona u zaledwie 9,65% ankietowanych (3081 osób). Częstość występowania hipercholesterolemii pokrywała się z wynikami innego ogólnopolskiego badania — NATPOL. Oszacowano w nim, że hipercholesterolemia występuje u 59,5% mężczyzn i 62% kobiet. Z kolei badanie WOBASZ wykazało odpowiednio 67% i 64%, a w populacji powyżej 74. rż. (WOBASZ Senior) — na 43% i 62%. Na podstawie wyników badania NATPOL wiadomo, że w Polsce hipertriglicerydemia częściej występuje u mężczyzn (M: 38%, K: 23%; łącznie w całej populacji: 30%). W badaniu PRECUK uczestniczyło 13 051 osób (40,80% ankietowanych) chorych na cukrzycę oraz 18 923 osób (59,20% ankietowanych) niedotkniętych tą chorobą. Wśród ankietowanych dotkniętych zaburzeniami gospodarki węglowodanowej najczęściej rozpoznawano cukrzycę typu 2 (95,20% odpowiedzi, tj. 12 336 osób).

Wszystkich ankietowanych pacjentów pytano również o konsumpcję alkoholu i używanie wyrobów tytoniowych, a także o stosowanie właściwej diety i aktywności fizycznej w ramach zaleceń nefarmakologicznych. Analizując spożycie alkoholu, w populacji osób biorących udział w badaniu PRECUK, można było zaobserwować dwie główne grupy — respondenci, którzy spożywali od 1 do 19 drinków na tydzień (49,55% wskazań, tj. 15 830 osób), oraz osoby, które nie spożywają alkoholu w ogóle (46,51% tj. 14 860 osób). U ponad tysiąca osób, przy liczbie spożytych drinków wynoszącej 20–40 oraz więcej na tydzień, można było podejrzewać zagrożenie rozwojem nałogu alkoholowego.

Prawie połowa ankietowanych deklarowała, że nigdy nie paliła tytoniu (45,44% tj. 14 526 osób), ponad jedna trzecia przyznaje się do palenia tytoniu w przeszłości (36,04%, tj. 11 523 osób). Pozostałe 18,52% (tj. 5920 osób) wskazało, że pali obecnie. Wśród ankietowanych którzy palili w przeszłości, największy odsetek stanowią osoby, które zerwały z nałogiem ponad 5 lat wcześniej (44,98%, tj. 5137 osób), 21% respondentów, a dokładnie 2420 osób, zerwało z na-

łogiem nikotynowym ponad rok wcześniej. Należy zwrócić uwagę, że pozytywny wywiad dotyczący używania wyrobów tytoniowych w przeszłości uznawany jest za jeden z czynników ryzyka mogących przyczynić się do rozwoju choroby niedokrwiennej serca.

Według zebranych odpowiedzi dotyczących konsumpcji napojów bezalkoholowych w badanej populacji najczęściej spożywanym napojem była herbata. Wskazało ją 23 679 respondentów, co stanowi 74,09% badanej populacji. Kawę wybrało 7819, czyli 24,46% badanych. Z przeprowadzonych badań w części dotyczącej nawyków dietetycznych wynika, że największy odsetek respondentów (18 776 osób, czyli 58,86% badanej populacji) spożywa 3 główne posiłki. Tylko 9424 osoby czyli 29,54% badanych wypełnia sformułowane zalecenia i spożywa 4 lub więcej posiłków w ciągu dnia. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na małe spożycie warzyw w ankietowanej populacji. Największa grupa badanych osób (13 141 osób czyli 41,14%) spożywa warzywa tylko raz dziennie. A tylko 4953, czyli 15,5% osób uwzględnia warzywa w każdym z podstawowych posiłków w ciągu dnia.

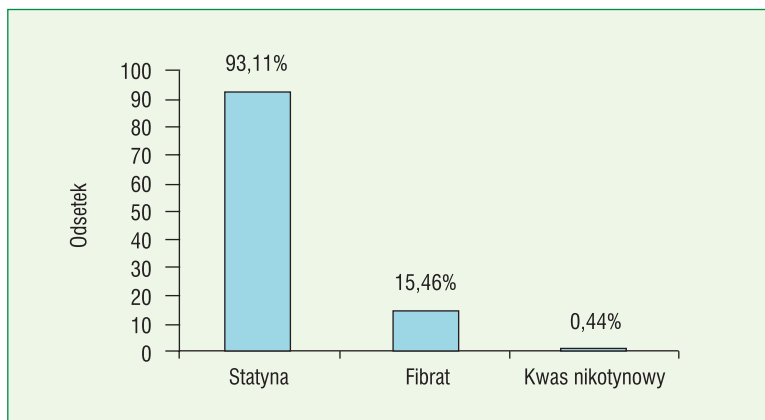
Wyniki badania PRECUK wskazują, że jedynie niecałe 20% pacjentów stosuje się do zaleceń dotyczących aktywności fizycznej.

Według rekomendacji zarówno europejskich, jak i amerykańskich głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest redukcja cholesterolu frakcji LDL. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz PTKD z 2012 roku jako lek pierwszego rzutu w terapii zaburzeń gospodarki lipidowej powinno zastosować się statynę. Leki te hamują reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*), która jest jednym z kluczowych enzymów biorących udział w syntezie cholesterolu. Prowadzą one do zmniejszenia frakcji LDL średnio o 30–60% od poziomu wyjściowego, zmniejszenia stężenia triglicerydów o 20–45% oraz zwiększenia cholesterolu HDL

▶▶ 29,54% badanych wypełnia sformułowane zalecenia i spożywa 4 lub więcej posiłków w ciągu dnia ◀◀

▶▶ Wyniki badania PRECUK wskazują, że jedynie niecałe 20% pacjentów stosuje się do zaleceń dotyczących aktywności fizycznej ◀◀

o 5–15%. Poza działaniem hipolipemizującym posiadają one działanie plejotropowe, wykazują działanie przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwzkrzepowe. Wyniki licznych badań pokazują, że statyny zmniejszają chorobowość oraz śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Ich używanie potwierdziło 93,11% respondentów (29 714 osób). Statyna stosowana była w monoterapii przez 84,07% wszystkich ankietowanych — 26 873 osób, zaś w połączeniu z fibratem przez 8,63% badanych. Jako lek hipolipemizujący fibrat stosowany był w przypadku 15,46% badanych (4933 osoby), z czego u 6,70% (2141 osób) był to jedyny preparat obniżający wartości parametrów gospodarki lipidowej. Zażycie kwasu nikotynowego wskazało 0,44% respondentów (tj. 142 osoby), częściej był on stosowany w terapii skojarzonej wraz ze statyną (0,20%, tj. 64 osoby) niż jako jedyny lek (0,13%, tj. 43 osoby) (ryc. 2). Powyższe obserwacje dowodzą, że statyn nie otrzymują wszyscy badani, zaś czas ich stosowania jest zbyt krótki. Wskazuje to na zbyt późne wdrażanie terapii dyslipidemii w porównaniu z czasem trwania cukrzycy. Średni czas trwania dyslipidemii wśród ankietowanych wynosił ponad 5 lat (32,14% odpowiedzi, tj. 10 361 pacjentów). 24,32% respondentów, tj. 7773 osoby zgłosiły okres trwania dyslipidemii wynoszący od roku do 3 lat. Ponad 1/4 ankietowanych — 25,53%, tj. 8162 pacjentów pozostawała pod kontrolą lekarską oraz stosowała terapię hipolipemizującą przez



Rycina 2. Leki hipolipemiczne stosowane przez chorego w ostatnich 3 miesiącach

okres przekraczający 12 miesięcy ale nie dłuższy niż 3 lata. Następną co do wielkości grupę stanowiła populacja osób, u której leczenie farmakologiczne wdrożono przed 5 laty lub wcześniej — 23,84% tj. 7621 osób.

Najniższe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL (< 100 mg/dl) uzyskało 19,69% ankietowanych (tj. 5 230 osób). Przedział 100–130 mg/dl był najczęściej wskazywanym przez uczestników ankiety, zawiera się w nim 42,47% ankietowanych (11 279 osób). Wartości powyżej 130 mg/dl wskazało 37,84% respondentów (10 049 osób), z czego 28,70% wskazało przedział 130–160 mg/dl (7621 ankietowanych), zaś przedział najwyższy — powyżej 160 mg/dl — wystąpił u 9,14% (tj. 2428 osób). Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Zdecydowaną większość pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu PRECUK stanowili chorzy dużego lub umiarkowanego ryzyka

► Wyniki licznych badań pokazują, że statyny zmniejszają chorobowość oraz śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych ◀◀

► Statyn nie otrzymują wszyscy badani, zaś czas ich stosowania jest zbyt krótki ◀◀

Tabela 4

Stężenie cholesterolu frakcji LDL

Cholesterol frakcji LDL	Liczba respondentów	Procent	Procent skumulowany
< 100 mg/dl (5,5 mmol/l)	5230	19,69%	19,69%
100–130 mg/dl (5,5–7,2 mmol/l)	11 279	42,47%	62,16%
130–160 mg/dl (7,2–8,8 mmol/l)	7621	28,70%	90,86%
> 160 mg/dl (8,8 mmol/l)	2428	9,14%	100,00%
Ogółem	26 558	100,00%	

LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości

▶▶ Przy wyborze statyny niezwykle ważne są dowody z badań klinicznych, które potwierdziły wcześniej korzyści z zastosowania danej statyny w odpowiedniej dawce w konkretnej grupie pacjentów ◀◀

▶▶ Należy jednoznacznie podkreślić, że celów terapeutycznych w zakresie cholesterolu frakcji LDL nie osiągnęła ponad połowa badanych pacjentów ◀◀

sercowo-naczyniowego, u których stężenia cholesterolu frakcji LDL powinny być niższe odpowiednio od 100 mg/dl lub 115 mg/dl. Znaczna część chorych to pacjenci bardzo dużego ryzyka. Należy przypomnieć, że ponad 40% badanych pacjentów miało rozpoznaną cukrzycę typu 2, u ponad 25% pacjentów rozpoznano chorobę niedokrwienną serca, miażdżycę naczyń obwodowych potwierdzono u ponad 13% chorych, u ponad 7% miażdżycę tętnic szyjnych, 6% stanowiły osoby po udarze. Tymczasem wyniki badania wskazują, że prawie 30% pacjentów, leczonych przez okres co najmniej 6 miesięcy, charakteryzują stężenia cholesterolu frakcji LDL powyżej 130 mg/dl. U ponad 40% chorych wartości te mieszczą się w przedziale 100–130 mg/dl. Należy jednoznacznie podkreślić, że celów terapeutycznych w zakresie cholesterolu frakcji LDL nie osiągnęła ponad połowa badanych pacjentów. Analizując drugorzędowe cele terapeutyczne — stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL, należy stwierdzić, że docelowe i rekomendowane wartości osiągnęła jedynie połowa badanych pacjentów, których — co warto jeszcze raz podkreślić, cechowało w znaczącym procencie duże lub bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe.

Aktualne dowody naukowe wskazują, że korzyści kliniczne zależą w dużej mierze od stopnia redukcji LDL cholesterolu. Im większe obniżenie wyjściowego cholesterolu frakcji LDL, tym większe korzyści kliniczne odnosi pacjent. Pozostaje zatem postawienie pytania, dlaczego w codziennej praktyce klinicznej w tak wielu przypadkach ciągle nie osiągamy postawionego sobie celu, jakim jest redukcja frakcji LDL?

Proponowany schemat postępowania terapeutycznego obejmuje kolejno ocenę całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, identyfikację docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL dla danego poziomu ryzyka, wyliczenie odsetka wymaganej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL do osiągnię-

cia tego celu, a następnie wybór statyny, która przeciętnie zapewnia takie obniżenie stężenia oraz zwiększenie dawki statyny w przypadku nie osiągnięcia wartości docelowych. Ponadto, jeśli dzięki leczeniu statyną nie można osiągnąć wartości docelowych, to należy rozważyć stosowanie leczenia skojarzonego.

Przy wyborze statyny niezwykle ważne są dowody z badań klinicznych, które potwierdziły wcześniej korzyści z zastosowania danej statyny w odpowiedniej dawce w konkretnej grupie pacjentów. Obniżenie cholesterolu frakcji LDL, które uzyskano i utrzymano w czasie za pomocą stosowania tych dawek, było gwarancją skutecznej ochrony układu sercowo-naczyniowego, a przez to życia i zdrowia pacjentów. Odniesienie w tym zakresie do codziennej praktyki wydaje się oczywiste. Na podstawie coraz większej liczby dowodów rozważa się, aby u szczególnie zagrożonych pacjentów stosować duże dawki statyn. W metaanalizie 6 dużych badań klinicznych, w których porównywano stosowanie statyn w dużej dawce dobowej (m.in. atorwastyna) zastosowaniem ich w średnich dawkach, wykazano, że u wszystkich pacjentów z chorobą niedokrwienną serca intensywna terapia statyną zmniejsza między innymi częstość poważnych incydentów sercowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, ostry zespół wieńcowy, udar mózgu) oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W dużych randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono skuteczność statyn zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu krążenia. Redukcję częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem tej statyny obserwowano jednak również u chorych z prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Wskazuje to pośrednio na fakt, że korzystne działanie tych leków na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza efekt hipolipemizujący. Ist-

nieją dowody wskazujące, że efekt plejotropowy jest odmienny dla różnych statyn, a jego siła wiąże się ze stosowaną dawką. Gwarancją uzyskania satysfakcjonujących efektów pozalipidowych, które przekładają się na wymierne korzyści kliniczne, jest stosowanie dawek statyn, dla których korzyści te udowodniono w dużych badaniach klinicznych. W raporcie badania PRECUK brak sukcesu terapeutycznego u ponad połowy ankietowanych chorych mógł być zależny nie tylko od dawki stosowanej statyny, lecz również jej rodzaju oraz czasu leczenia. Należy podkreślić, że korzyści wynikające z leczenia statynami, wyrażone między innymi spadkiem incydentów sercowo-naczyniowych, są tym większe, im większe jest zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL i im dłuższy okres leczenia. W świetle obecnej wiedzy zaleca się u niemal wszystkich pacjentów z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych bezterminowe leczenie statyną wraz z monitorowaniem lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co pół roku i/lub po każdej zmianie dawki.

Niewątpliwie odpowiedź pacjentów na leczenie statynami może również wynikać z predyspozycji genetycznych. Reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, której hamowanie jest głównym mechanizmem działania statyn, może u chorych występować w różnych izoformach mniej lub bardziej wrażliwych na działanie różnych rodzajów statyn. Mniejszą wrażliwością na terapię statynami stwierdzono także w przypadku posiadania określonego haplotypu receptora dla LDL, jakkolwiek zależność tę potwierdzono dotychczas jedynie w populacji rasy czarnej.

Również nieprzestrzeganie zaleceń farmakologicznych oraz nefarmakologicznych może stanowić wyjaśnienie, dlaczego w codziennej praktyce klinicznej efekty terapeutyczne leczenia hipolipemizującego są zdecydowanie mniej spektakularne niż ma to

miejsce w przypadku badań klinicznych. W jednym z raportów przedstawiającym przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych w Polsce, które obejmowało osoby z chorobami o charakterze przewlekłym, między innymi miażdżycą, aż 35% pacjentów zażywało przepisane leki nieregularnie lub modyfikowało samodzielnie dawkę zażywanego leku. Co czwartemu przewlekłe choremu zdarzało się również nie wykorzystywać całego przepisanego opakowania leku. W innym badaniu obejmującym 255 pacjentów z hiperlipidemią 10,2% chorych mimo zaleceń w ogóle nie rozpoczęło leczenia, 7,8% przerwało leczenie po pierwszym opakowaniu, 13,7% chorych pomijało bądź przyjmowało lek sporadycznie. W analizie retrospektywnej przeprowadzonej w celu oceny stopnia realizacji zaleceń lekarskich przez pacjentów leczonych statynami na podstawie danych dotyczących realizacji recept na leki refundowane gromadzonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w województwie lubuskim wykazano, że jedynie 12% pacjentów poddanych terapii hipolipemizującej właściwie przestrzegało zaleceń terapeutycznych zarówno w zakresie odsetka przyjmowanych dawek, jak i ciągłości stosowania leku. Warto zaznaczyć, że pozafarmakologiczne zalecenia są postrzegane przez pacjentów jako opcjonalny dodatek do terapii farmakologicznej, co rzutuje na ich przestrzeganie.

W podsumowaniu można stwierdzić, że na brak sukcesu terapeutycznego w leczeniu zaburzeń lipidowych u chorych o dużym lub bardzo dużym ryzyku powikłań kardiologicznych może mieć wpływ kilka czynników. W poprawie skuteczność terapii dyslipidemii u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w codziennej praktyce klinicznej konieczna jest weryfikacja zarówno stopnia przestrzegania zaleceń nefarmakologicznych i farmakologicznych przez pacjentów jak i podjęcie działań zmierzających do intensyfikacji działań terapeutycznych obejmujących wybór odpo-

►► Korzystne działanie tych leków na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza efekt hipolipemizujący. Istnieją dowody wskazujące, że efekt plejotropowy jest odmienny dla różnych statyn ◀◀

wiedniej statyny i jej dawki oraz ewentualne rozważenie terapii skojarzonej.

Warto też zwrócić uwagę na pojawienie się nowych dawek statyn (np. 30 i 60 mg atorwastatyny oraz 15 i 30 mg rosuwastatyny) — większa dostępność dawek może wpłynąć na optymalizację leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Dysponowanie pełnym zakresem dawek umożliwi ich dopasowanie do indywidualnych potrzeb danego pacjenta.

SUGEROWANE PIŚMIENNICTWO:

- De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004; 173 (2): 381–391.
- Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce — badanie NATPOL 2011. IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im Prof. F. Venuleta. Warszawa 09.12.2011.
- 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 (14): 1769–1818.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth 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.* 2007; 28: 2375–2414.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Cooney M., Dudina A., Bacquer D.D. i wsp. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009; 16: 304–314.
- LaRosa J.C. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 291–293.
- Medina M.W., Gao F., Ruan W. i wsp. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. *Circulation.* 2008; 118: 355–362.
- Mangravite L.M., Medina M.W., Cui J. i wsp. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1485–1492.
- Polskiego Pacjenta Portret Własny. Raport o przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez polskich pacjentów.
- Kardas P. Reasons for non-compliance with lipid lowering medication. *J. Clin. Lipidology* 2008; 2: S70–71.
- <http://www.who.int>
- Filipiak K.J., Cybulska B., Dudek D. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8: 1–4.
- Michalak M., Koltowski., Jaworski R. i wsp. Czy pacjenci z hipercholesterolemią są leczeni optymalnie? Wyniki badania oceniającego stan leczenia hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2010; 12: 207–211.
- Wiśniowska B., Skowron A. Ocena przestrzegania zaleceń lekarskich w terapii hipercholesterolemii. *Farm. Przegl. Nauk.* 2009; 11: 42–47.
- Kozłowski D. Statyny w praktyce klinicznej — komu? jaka? *Folia Cardiologica Excerpta* 2010; 5: 196–205.