

# Terapia zaburzeń lipidowych w codziennej praktyce lekarskiej — analiza przypadków

## Hypolipemic treatment in everyday clinical practice — case analysis

### STRESZCZENIE

Dobrze udokumentowano znaczenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego. Coraz częściej lekarze w codziennej praktyce lekarskiej spotykają się z pacjentami, u których trudno jest uzyskać docelowe stężenia lipidów. Często są to chorzy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy wymagają intensywnej terapii hipolipemicznej, aby osiągnąć coraz bardziej rygorystyczne cele. Jak skutecznie leczyć pacjentów, by zmniejszyć ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych? Na czym należy opierać decyzje terapeutyczne? Jaką statynę i w jakiej dawce powinno się zastosować? Co zrobić, kiedy stosowanie monoterapii statyną nie wystarcza? Poniżej przedstawiono dwa przypadki kliniczne, wymagające terapii hipolipemicznej w ramach prewencji wtórnej choroby niedokrwiennej serca. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, tom 1, nr 4, 185–195)

**słowa kluczowe:** miażdżycza, leczenie hipolipemiczne, simwastatyna, ezetymib

### ABSTRACT

The role of LDL cholesterol in the atherosclerosis progression is well documented. There are more and more patients in clinical practice in whom goals of lipid treatment are hard to achieve. Many of them are high risk patients who need intensive hypolipemic treatment to reach optimal lipid concentration. How to treat patients sufficiently to reduce risk of cardiovascular incidences? Where are the proofs for the therapeutic decision? Which statin and which dose to choose? What to do if statin monotherapy is not sufficient enough? In two cases presented below hypolipemic treatment was needed as secondary prevention of coronary heart disease. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2010, vol. 1, no 4, 185–195)

**key words:** atherosclerosis, hypolipemic treatment, simvastatin, ezetimibe

**Paweł Bogdański,  
Danuta Pupek-Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia  
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego  
w Poznaniu  
Pracownia Diagnostyki, Edukacji  
i Leczenia Otyłości

### Adres do korespondencji:

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

Copyright © 2010 Via Medica  
ISSN 2081–2450

## WSTĘP

Cholesterol frakcji LDL to uznany czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednoznacznie udowodniono, że wraz ze wzrostem tej frakcji lipidowej rośnie ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych, a jednocześnie, co bardziej istotne, przedstawiono liczne dowody wskazujące, że skuteczne obniżenie stężenia cholesterolu tej frakcji prowadzi do zmniejszenia częstości zawałów, udarów, konieczności rewaskularyzacji, a także śmiertelności sercowo-naczyniowej. Cholesterol frakcji LDL spełnia więc wszystkie wymogi stawiane w klasycznej definicji czynników ryzyka: „im wyżej, tym gorzej, im niżej, tym lepiej”. Bezdyskusyjne i niepodważalne dowody potwierdzające celowość redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL znalazły swoje odzwierciedlenie w obowiązujących standardach i rekomendacjach. Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL zależą od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli im jest ono wyższe, tym większe również wymagania co do obniżenia cholesterolu. Do oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, powinno się używać karty ryzyka SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) [1].

Jeśli zagrożenie zgonem sercowo-naczyniowym w ciągu 10 lat jest małe, to znaczy mniejsze niż 5%, to docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno być mniejsze

niż 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l), a cholesterolu całkowitego < 190 mg/dl (5,0 mmol/l).

W przypadku dużego zagrożenia, wynikającego z obecności choroby wieńcowej, choroby innych tętnic na tle miażdżycy, cukrzycy lub ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego  $\geq 5\%$ , stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno być mniejsze niż 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l), a cholesterolu całkowitego < 175 mg/dl (< 4,0 mmol/l).

W ostatnich wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaproponowano dodatkowo, dla pacjentów z dużym ryzykiem, stężenie cholesterolu frakcji LDL < 80 mg/dl (< 2,0 mmol/l) jako opcję terapeutyczną [2].

Należy podkreślić, że tabela ryzyka SCORE służy do **oceny ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego wyłącznie u osób bez objawów (prewencja pierwotna)**. U pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą innych tętnic niż wieńcowe lub cukrzycą występuje *a priori* duże ryzyko i nie trzeba w takich przypadkach korzystać do jego oceny z tabeli SCORE. Osiągnięcie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL u tych pacjentów, pacjentów z najwyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zgodnie z zaleceniami towarzystw zarówno amerykańskich, jak i europejskich, to jedna z najważniejszych interwencji w tej grupie chorych [2, 3] (ryc. 1).

### Przypadek 1.

Mężczyzna w wieku 50 lat zgłosił się do poradni nadciśnienia tętniczego z powodu wysokich wartości ciśnienia tętniczego niereagujących na dotychczasowe leczenie hipotensyjne. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano 4 lata temu. Trzy lata temu na podstawie badania koronarograficznego, w którym stwierdzono rozsiane zmiany miażdżycowe w prawej tętnicy wieńcowej zwięzające naczynie do 60%, rozpoznano chorobę niedokrwinną serca. Pacjenta leczono zachowawczo. Obecnie nie występowały u niego dolegliwości wieńcowe. Przez 15 lat palił ty-

» Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL zależą od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

Nowelizacja raportu ATP III (2004)	Wspólne wytyczne europejskie: Fourth Joint European Societies Guidelines 2007
Cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem	Cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem
Cholesterol frakcji LDL < 70 mg/dl opcjonalnie u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem	Cholesterol frakcji LDL < 80 mg/dl zalecane jako cel opcjonalny, jeśli istnieje możliwość jego realizacji

ATP = Adult Treatment Panel

Rycina 1. Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z wysokim ryzykiem

**Tabela 1**

**Nieprawidłowości w zakresie parametrów gospodarki lipidowej**

Cholesterol całkowity [mmol/l]	Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	Triglicerydy [mmol/l]
5,5	1,32	4,07	0,75

**Tabela 2**

**Kontrolne wyniki parametrów gospodarki lipidowej po 3 miesiącach terapii**

Cholesterol całkowity [mmol/l]	Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	Triglicerydy [mmol/l]
4,35	1,23	2,95	0,47

toń — około 15 papierosów dziennie. Od czasu rozpoznania choroby niedokrwiennej serca przestał palić. Wywiad rodzinny nieobciążony.

W badaniu przedmiotowym z odchyłeń stwierdzono nadwagę [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 29,3 kg/m<sup>2</sup>; obwód pasa 98 cm] oraz podwyższone wartości ciśnienia tętniczego 154/90 mm Hg.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie glukozy na czczo 111 mg/dl oraz 125 mg/dl w 2. godzinie w wykonanej próbie obciążenia glukozą; nieznacznie podwyższone stężenie kwasu moczowego; transaminazy w granicach normy. W tabeli 1 przedstawiono nieprawidłowości w zakresie parametrów gospodarki lipidowej.

W ciągu ostatnich 6 miesięcy poza bisoprololem w dawce 5 mg oraz kwasem acetylosalicylowym nie stosował żadnych innych leków. Lek na obniżenie cholesterolu, którego nazwy ani dawki pacjent nie pamiętał, odstawił rok temu, ponieważ twierdził, że kontrolne stężenia cholesterolu były w normie.

Pacjentowi zalecono:

- dietę z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych oraz cukrów prostych — wydano materiały edukacyjne;
- regularną tlenową aktywność fizyczną przez większość dni w tygodniu;
- regularne stosowanie leków:

- kwas acetylosalicylowy (w dawce 75 mg),
- bisoprolol (w dawce 5 mg),
- ramipryl (w dawce 5 mg),
- simwastatyna (w dawce 40 mg).

Ponadto uzyskano kontrolne wyniki parametrów gospodarki lipidowej po 3 miesiącach terapii (tab. 2).

### DYSKUSJA

Przestawiony pacjent to typowy przykład chorego z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ze względu na udokumentowaną chorobę niedokrwienną serca działania terapeutyczne wpisują się w obszar **prewencji wtórnej**. Poprawa kontroli ciśnienia tętniczego i osiągnięcie docelowych wartości < 140/90 mm Hg wymagają dołączenia kolejnego leku hipotensyjnego. U chorego zdecydowano o włączeniu ramiprylu w dawce 5 mg i dalszej kontroli wartości ciśnienia tętniczego.

W przypadku analizowanego pacjenta niezwykle ważna była kompleksowa edukacja dotycząca znaczenia regularnego i stałego przyjmowania zaleconych leków. Niestety, wiedza i postępowanie części pacjentów w tym zakresie budzą uzasadnione zastrzeżenia. Decydując się na terapię hipolipemiczną, należy w każdym przypadku w sposób dobitny poinformować chorego, że wdrożony lek musi być stosowany przez nie-

go regularnie i bezterminowo, a osiągnięcie stężeń docelowych nie jest powodem do odstawienia leku.

U pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej za każdym razem należy w zrozumiały sposób przekazać najważniejsze zalecenia dotyczące odpowiedniego sposobu odżywiania, zwracając uwagę na ograniczenia w zakresie tłuszczów zwierzęcych oraz cukrów prostych, zwiększenie ilości warzyw i owoców w diecie, regularny rozkład posiłków w ciągu dnia oraz odpowiednią ilość płynów obojętnych. Weryfikacji wymaga również poziom aktywności fizycznej. Współpracę z pacjentem poprawia wydanie zaleceń w formie pisemnej. Cenne uzupełnienie stanowią materiały edukacyjne, które przed wydaniem należy wspólnie z chorym przeanalizować.

**Podczas wizyty włączono simwastatynę w dawce 40 mg. Dlaczego tę statynę i dlaczego w takiej dawce?**

Niezwykle silna pozycja simwastatyny wśród prewencji wtórnej wynika z jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność terapeutyczną w tej grupie chorych. Simwastatyna nie tylko skutecznie obniża cholesterol frakcji LDL, ale także charakteryzuje się korzyściami klinicznymi, uzyskanymi już w wyniku stosowania. Wyniki badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group* (4S) z simwastatyną zakończyły dyskusję dotyczącą celowości stosowania statyn w prewencji wtórnej. Celem badania była ocena wpływu długotrwałej terapii simwastatyną na zmniejszenie śmiertelności całkowitej i liczby epizodów wieńcowych u pacjentów po zawale serca oraz z chorobą wieńcową [4]. Badanie 4S zaprojektowane jako badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo, spełniało wszystkie wymogi medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence based medicine*). Do badania włączono 4444 chorych w wieku 35–70 lat z rozpoznaną chorobą wieńcową, z których 62% stanowili chorzy po zawale serca.

Ponad 5-letni okres terapii simwastatyną spowodował redukcję stężenia cholesterolu

frakcji LDL średnio o 35%. Uzyskano niezwyczajnie korzystne efekty kliniczne:

- 30-procentową redukcję śmiertelności ogólnej w grupie leczonej simwastatyną;
- 42-procentową redukcję śmiertelności wieńcowej;
- 34-procentową redukcję głównych incydentów wieńcowych (zawały serca niezakończone zgonem i zgony z przyczyn wieńcowych).

Obserwowane korzyści wśród chorych stosujących simwastatynę były niezależne od płci, wieku pacjentów, dotyczyły pacjentów poddawanych zabiegowi rewaskularyzacji wieńcowej oraz pacjentów z cukrzycą.

Było to pierwsze badanie, w którym w **prewencji wtórnej choroby wieńcowej** ponad wszelką wątpliwość wykazano, że długotrwałe stosowanie statyn (simwastatyny) wydłuża pacjentom życie. Korzyści obserwowano już po okresie rocznej terapii i zwiększały się w czasie prowadzonej obserwacji. Podczas całego badania 4S wystarczyło leczyć zaledwie 12 pacjentów, aby uratować jednemu z nich życie.

Nieco później przedstawiono wyniki kolejnego badania, które bez wątpienia można zaliczyć do badań stanowiących swoiste „kamienie milowe” w terapii hipolipemicznej — badanie *Heart Protection Study* (HPS). Założeniem badania była weryfikacja hipotezy, że obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, niezależnie od jego wyjściowego stężenia, przynosi korzyści pacjentom z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [5]. Badanie to przeprowadzono w grupie osób, u których stężenia cholesterolu frakcji LDL były względnie niskie (116 mg/dl).

Podstawowym celem badania była ocena odległych korzyści stosowania simwastatyny niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu, w różnych grupach pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zarówno z rozpoznaną, jak i nierozpoznaną chorobą wieńcową. Ostatecznie w badaniu uczestniczyło ponad 20 tysięcy pacjentów w wieku 40–80 lat, których cechowało:

▶▶ Simwastatyna nie tylko skutecznie obniża cholesterol frakcji LDL, ale także charakteryzuje się korzyściami klinicznymi, uzyskanymi już w wyniku stosowania ◀◀

- zwiększone 5-letnie ryzyko zgonu wieńcowego z powodu:
  - cukrzycy lub leczonego nadciśnienia tętniczego,
  - choroby naczyń mózgowych lub obwodowych,
  - przebytego zawału serca lub innej postaci choroby wieńcowej;
- stężenie cholesterolu całkowitego  $\geq 3,5$  mmol/l;
- niestosowanie statyny przed włączeniem do badania.

Po 5 latach obserwacji w grupie chorych otrzymujących statynę obserwowano redukcję cholesterolu frakcji LDL o 29%. Skuteczna terapia simwastatyną przełożyła się na zmniejszenie:

- śmiertelności ogólnej o 13%;
- częstości występowania zawałów serca niezakończonych zgonem o 37%;
- częstości występowania wszystkich udarów mózgowych o 25%;
- częstości wszystkich rewaskularyzacji o 25%.

Obniżanie cholesterolu za pomocą simwastatyny w dawce dobowej 40 mg przyniosło korzyści wszystkim pacjentom z wysokim ryzykiem — niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego, płci, wieku, wyjściowych obciążeń i przyjmowanych leków. Leczenie oparte na stosowaniu tej statyny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w ciągu 5 lat pozwoliło zapobiec 70–100 głównym incydentom sercowo-naczyniowym na każde 1000 aktywnie leczonych osób. Wyniki badania wpłynęły na modyfikację standardów terapeutycznych u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Decydując się na wybór statyny u przedstawionego pacjenta, kierowano się również względami bezpieczeństwa. Simwastatyna jest jedną z najlepiej przebadanych — pod kątem bezpieczeństwa lekowego — statyn. Odnacza się ona bardzo dobrym profilem tolerancji. W badaniu 4S u 4444 włączonych do niego chorych odnotowano identyczną 6-

procentową częstość działań niepożądanych zmuszających do zakończenia udziału w programie badawczym, zarówno w grupie aktywnie leczonej, jak i w grupie przyjmującej placebo. Przypadki rabdomiolizy, wzrostu stężenia kinazy keratynowej 10-krotnie powyżej górnej granicy normy wartości prawidłowych oraz wzrostu stężenia aminotransferaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy wartości prawidłowych również nie różniły się istotnie statystycznie między grupą leczoną simwastatyną a grupą otrzymującą placebo. Duże bezpieczeństwo terapii simwastatyną potwierdziły również wyniki badania HPS, w którym uczestniczyło ponad 20 tysięcy chorych. W badaniu tym:

- nie stwierdzono różnic w częstości przerwania terapii z powodu działań niepożądanych między grupą przyjmującą simwastatynę i grupą otrzymującą placebo (4,8% v. 5,1%);
- roczny wzrost ryzyka miopatii, definiowany jako 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy dla kinazy fosfokreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*), nie był wyższy niż 0,01%;
- pomiędzy grupami leczonymi statyną a grupą otrzymującą placebo nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w odniesieniu do wzrostu stężeń transaminaz (0,4% v. 0,3%).

#### **Dlaczego wdrożono statynę w dawce 40 mg?**

Po pierwsze, dawka ta charakteryzuje się skutecznością terapeutyczną, co zwiększa szanse na osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL, gwarantując osiągnięcie podobnych korzyści klinicznych jak w dużych badaniach klinicznych, czyli 4S czy HPS, wyrażonych redukcją śmiertelności oraz głównych incydentów sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL uzyskane i utrzymane w czasie dzięki tym dawkom było gwarancją skutecznej ochrony układu sercowo-naczyniowego, a przez to życia i zdrowia pacjentów. Odniesienie w tym za-

►► Simwastatyna jest jedną z najlepiej przebadanych — pod kątem bezpieczeństwa lekowego — statyn ◀◀

► Udowodniono, że stosowanie simwastatyny w dawce 40 mg prowadziło do redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych również u chorych z prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL ◀◀

kresie do codziennej praktyki wydaje się oczywiste.

Po drugie, udowodniono, że stosowanie simwastatyny w dawce 40 mg prowadziło do redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych również u chorych z prawidłowymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL. Wskazuje to pośrednio, że korzystne działanie tych leków na układ sercowo-naczyniowy wykracza poza efekt hipolipemizujący. Oprócz działania hipolipemizującego uwzględnia się wiele działań wykraczających poza redukcję stężenia cholesterolu — tak zwane działania plejotropowe. Istnieją dowody wskazujące, że stosowanie statyn może prowadzić do zmian jakościowych w strukturze blaszki miażdżycowej, dzięki którym staje się ona mniej podatna na destabilizację. Zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w modelach klinicznych wykazano, że statyny poprawiają funkcję śródbłonna, wpływając między innymi na metabolizm tlenu azotu, wykazują właściwości przeciwzapalne, zwiększają gęstość kapilar w tkance mięśniowej, stymulują angiogenezę (m.in. przez mobilizację angioblastycznych komórek macierzystych szpiku), hamują patologiczny przerost mięśnia sercowego i jego przebudowę, zmniejszają aktywność metaloproteinaz macierzy w mięśniu sercowym, zmniejszają aktywację układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz częściowo normalizują zaburzoną równowagę pomiędzy układami współczulnym i przywspółczulnym [6–9].

Istnieją dowody na to, że efekt plejotropowy jest różny dla różnych statyn, a jego siła wiąże się z dawką stosowanej statyny. 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 przypadku simwastatyny optymalna dawka to 40 mg.

## Przypadek 2.

Chory w wieku 58 lat został skierowany przez kardiologa do poradni zaburzeń metabolicznych w celu kontynuacji hipercholesterolemii. Zaburzenia gospodarki lipidowej rozpoznano w maju 2007 roku w czasie hospitalizacji z powodu dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Cholesterol frakcji LDL wynosił 215 mg/dl (tab. 3). W trakcie hospitalizacji wykonano badanie koronarograficzne, stwierdzając 50-procentowe zwężenie w tętnicy zstępującej przedniej i 30-procentowe zwężenie w tętnicy okalającej. W celu redukcji stężenia cholesterolu rozpoczęto terapię fluwastatyną w dawce 80 mg. W kontrolnych badaniach gospodarki lipidowej wykonanych 3 miesiące po hospitalizacji wykazano redukcję cholesterolu frakcji LDL o około 30% (tab. 3). Ze względu na nieznacznie podwyższone stężenia triglicerydów włączono dodatkowo fenofibrat.

Przez kolejny rok nie kontrolowano stężenia lipidów. We wrześniu 2008 roku nastąpiła kolejna hospitalizacja z powodu nasilenia dolegliwości bólowych w klatce piersiowej. Po koronarografii wykonano angioplastykę tętnicy zstępującej przedniej z implantacją stentu. Stężenie cholesterolu frakcji LDL z okresu hospitalizacji wynosiło 165 mg/dl (tab. 3). W karcie wypisowej zalecono zmianę dotychczasowej terapii hipolipemicznej — wdrożono atorwastatynę w dawce 40 mg. W kontrolnych badaniach po 3 miesiącach stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosiło 153 mg/dl. Zwiększono dawkę atorwastatyny do 80 mg oraz zalecono stosowanie Benecolu. Po 3 miesiącach terapii stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosiły 145 mg/dl, a pacjent skarżył się na dolegliwości bólowe mięśni. Skontrolowano stężenia transaminaz oraz kinazy kreatyninowej — nie stwierdzono istotnych odchyleń. Po rozmowie z pacjentem lekarz prowadzący obniżył dawkę atorwastatyny do 40 mg, zalecił kontynuowanie Benecolu oraz włączył fenofibrat w dawce 200 mg.

**Tabela 3**

tytuł?

Data	Cholesterol całkowity [mg/dl]	Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	Triglicerydy [mg/dl]	Leczenie — stosowane preparaty
Maj 2007 roku	287	42	215	150	Lescol XL
Sierpień 2007 roku	223	38	145	200	Lescol XL, Lipanthyl
Wrzesień 2008 roku	241	43	165	165	Sortis 40 mg
Styczeń 2009 roku	227	40	153	172	Sortis 80 mg
Kwiecień 2009 roku	221	41	145	176	Sortis 80 mg, Benecol
Lipiec 2009 roku	233	36	160	187	Sortis 40 mg, Benecol, Lipanthyl 200 mg
Maj 2010 roku	239	44	163	162	Sortis 80 mg
Sierpień 2010 roku	231	43	150	161	Zocor 40 mg, Ezetrol 10 mg
Wrzesień 2010 roku	173	46	97	151	Zocor 40 mg, Ezetrol 10 mg

W badaniach kontrolnych wykonanych w lipcu 2009 roku stężenie cholesterolu frakcji LDL wzrosło do 160 mg/dl. Lekarz zalecił zwiększenie aktywności fizycznej oraz stosowanie bardziej restrykcyjnej diety.

W maju 2010 roku nastąpiła ponowna hospitalizacja — rozpoznano zawał serca z uniesieniem odcinka ST. Stężenie cholesterolu frakcji LDL przekraczało 160 mg/dl. Odstawiano fenofibrat, zwiększono dawkę atorwastatyny do 80 mg i zalecono kontrolę w poradni zaburzeń metabolicznych.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stężenia cholesterolu frakcji LDL wyniosły 150 mg/dl.

W trakcie wizyty w poradni:

- wykonano kompleksowe badania w celu wykluczenia wtórnych przyczyn hipercholesterolemii;
- przeprowadzono edukację w zakresie sposobu odżywiania; wydano materiały edukacyjne oraz umówiono konsultację dietetyczną;
- wdrożono skojarzone leczenie hipolipemiczne oparte na simwastatynie w dawce 40 mg oraz ezetymibie;

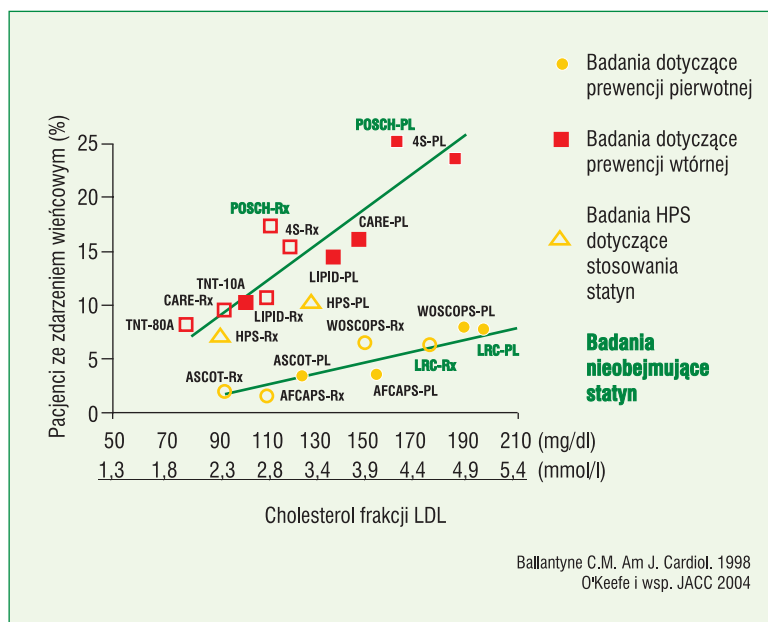
— zlecono kontrolne badania gospodarki lipidowej i transaminaz za 3 miesiące.

Stężenie cholesterolu frakcji LDL w badaniach kontrolnych obniżyło się do wartości 97 mg/dl. Stężenia transaminaz mieściły się w granicach normy.

### DYSKUSJA

Kluczową rolę zarówno w zapoczątkowaniu, jak i progresji miażdżycy oraz w wystąpieniu jej konsekwencji klinicznych, takich jak zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych i niewydolność serca, odgrywa cholesterol. Choć zidentyfikowano liczne czynniki genetyczne i środowiskowe, które modulują powstawanie zmian miażdżycowych w modelach zwierzęcych, to miażdżycy nie pojawia się w tych modelach, jeśli stężenie cholesterolu nie jest znacznie podwyższone. Miażdżycopodobne incydenty kliniczne występują rzadko u osób z utrzymującym się przez całe życie bardzo małym stężeniem cholesterolu w osoczu [10].

Najwięcej jednoznacznych dowodów na proaterogenne właściwości przedstawiono



Rycina 2. Korzyści dla układu krążenia wynikające z intensywnego leczenia obniżającego stężenie lipidów

►► Im szybciej osiągniemy docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL, tym lepiej ◀◀

►► Lekami, które najsilniej obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL w monoterapii, są statyny ◀◀

dla podwyższonych stężeń cholesterolu frakcji LDL.

Prawdopodobnie jednym z najważniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój choroby niedokrwiennej serca u omawianego pacjenta były przewlekłe podwyższone stężenia cholesterolu frakcji LDL. Pierwszy dowód pochodzi z maja 2007 roku, kiedy stężenia cholesterolu frakcji LDL przekraczały 200 mg/dl, co w przekonujący sposób potwierdza postawioną wyżej tezę. Prawdopodobnie patologiczne stężenia tej frakcji lipidowej występowały u analizowanego pacjenta znacznie wcześniej, prowadząc do nasilonej progresji zmian miażdżycowych.

W każdym przypadku rozpoznania zaburzeń gospodarki lipidowej należy wykluczyć wszystkie wtórne, potencjalnie usuwalne przyczyny. Do najważniejszych należą:

- cukrzyca;
- niedoczynność tarczycy;
- przewlekła niewydolność nerek;
- zespół nerczycowy;
- zespół Cushinga;
- palenie tytoniu, lipodystrofia;

— ciąża i różne leki [m.in. glikokortykosteroidy, beta-adrenolityki, retinoidy, estrogeny doustne (nie w postaci przezskórnej), tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS].

Omawiany pacjent należy do grupy z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Docelowe wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL powinny wynosić zatem < 100 mg/dl. Redukcja cholesterolu tej frakcji to pierwszorzędowy cel terapii. Oznacza to, że dopiero po jego osiągnięciu można się koncentrować na obniżaniu stężenia triglicerydów oraz zwiększaniu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Wyjątek stanowi sytuacja, w której stężenia triglicerydów przekraczają 500 mg/dl. Ze względu na zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki pierwszorzędowym celem staje się wtedy redukcja triglicerydów. Uznanie cholesterolu frakcji LDL za pierwszorzędowy cel terapii wynika z faktu, że ponad wszelką wątpliwość udowodniono, iż skuteczne obniżenie tej frakcji lipidowej przekłada się na wymierne korzyści kliniczne. Im niższe wartości LDL, tym lepiej (ryc. 2)

Należy poszukiwać najbardziej skutecznej opcji terapeutycznej. Trzeba zaznaczyć, że istotne znaczenie ma czas. Im szybciej osiągniemy docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL, tym lepiej. Wybór początkowej terapii nie budzi wątpliwości. „Testowanie” nie do końca uznanych metod wydłuża czas, w którym zostaje zmniejszona promiażdżycowa siła tego uznanego czynnika ryzyka, a pacjent zostaje niepotrzebnie narażony na niebezpieczeństwo klinicznych konsekwencji miażdżycy — incydentów sercowo-naczyniowych.

Lekami, które najsilniej obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL w monoterapii, są statyny [11]. Należy zdać sobie jednak sprawę, że mimo faktu, iż statyny w największym stopniu obniżają stężenie cholesterolu frakcji LDL w monoterapii, to niestety podwojenie dawki każdej statyny, nawet najsilniejszej, wiąże się z dalszym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL jedynie o 6% [12].



W przypadku analizowanego pacjenta przewidywany efekt hipolipemiczny przy podwojeniu dawki atorwastatyny do 80 mg przy wyjściowych wartościach cholesterolu frakcji LDL 150 mg/dl to jedynie 7–8 mg/dl. Ważna jest również świadomość, że stosowanie maksymalnych dawek statyn w istotny sposób zwiększa ryzyko działań niepożądanych. (ryc. 3)

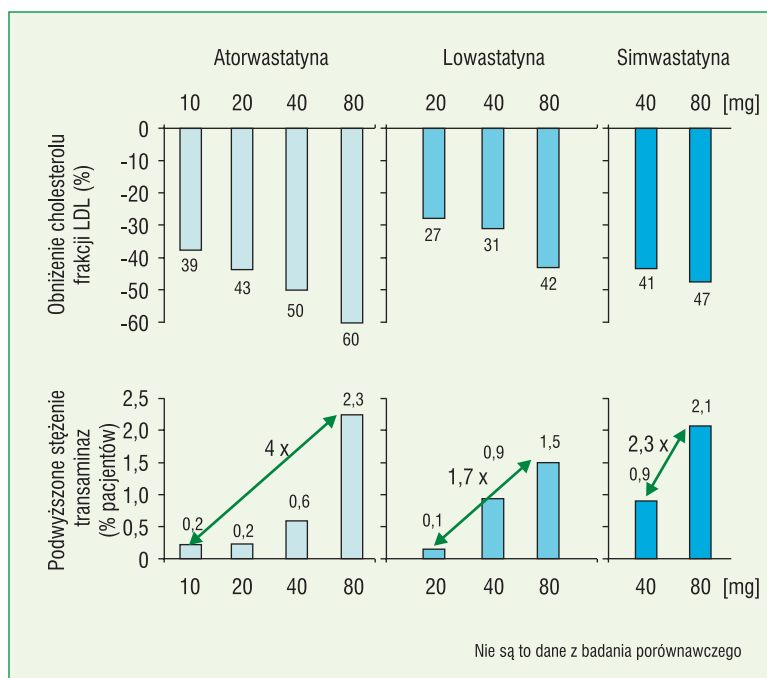
Podobnie jak w przypadku leczenia innych chorób przewlekłych, na przykład nadciśnienia tętniczego, należy skorzystać z synergistycznego efektu dwóch różnych grup leków.

Najbardziej skutecznym połączeniem leków hipolipemicznych, obecnie dostępnym, który daje największe szanse na uzyskanie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, jest skojarzenie statyny z ezetymibem.

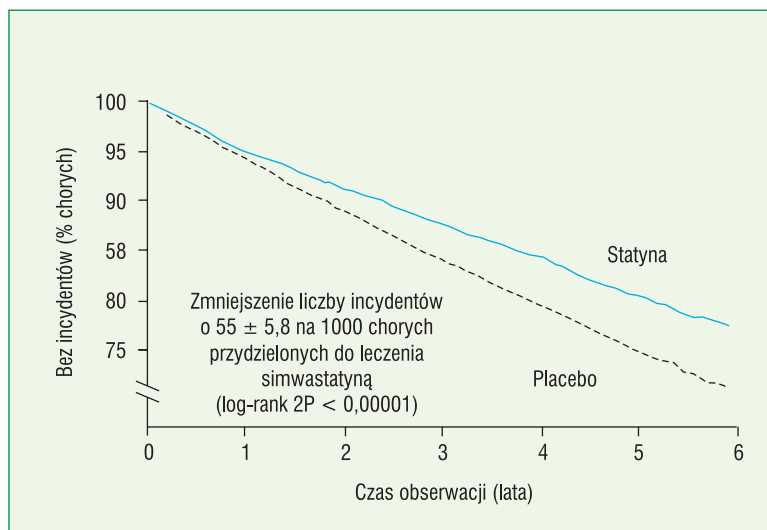
W analizowanym przypadku zdecydowano o wdrożeniu skojarzonej terapii hipolipemicznej — włączono simwastatynę w dawce 40 mg oraz ezetymib. Przy wyborze statyny kierowano się wysokim profilem bezpieczeństwa simwastatyny, potwierdzonym w licznych badaniach klinicznych. Leczenie hipolipemiczne jest leczeniem przewlekłym, w którym korzyści kliniczne stają się coraz bardziej widoczne wraz z upływem czasu, co wykazano między innymi w badaniu HPS (ryc. 4).

W zawiązku z tym zastosowanie statyny skutecznej, bezpiecznej i dobrze tolerowanej ma bardzo istotne znaczenie. Przedstawionemu pacjentowi do statyny dołączono ezetymib w dawce 10 mg.

Mechanizm działania ezetymibu polega na hamowaniu wchłaniania cholesterolu w jelicie cienkim, w wyniku czego następuje zmniejszenie dopływu cholesterolu do wątroby. Prowadzi to do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu „endogenego” związanego z cząsteczkami LDL [13]. Zastosowanie skojarzonego leczenia statyny z ezetymibem to bardzo atrakcyjna i coraz powszechniej stosowana opcja terapeutyczna. Skuteczność, a także bezpie-



**Rycina 3.** Stosunek ryzyka do korzyści dla stopniowego zwiększania dawki statyn. Dane pochodzą z opisu produktu leczniczego dla atorwastatyny, lowastatyny i simwastatyny



**Rycina 4.** Zmniejszenie częstości incydentów sercowo-naczyniowych w czasie (badanie HPS)

czeństwo takiego połączenia potwierdzono w kombinacji z różnymi statynami (simwastatyną, atorwastatyną, lowastatyną oraz rosuvastatyną) [14–16].

Należy zaznaczyć, że najwięcej z tych badań przeprowadzono, stosując leczenie skojarzone ezetymibu z simwastatyną. Le-

» Zastosowanie skojarzonego leczenia statyny z ezetymibem to bardzo atrakcyjna i coraz powszechniej stosowana opcja terapeutyczna ◀◀

czenie to prowadziło do istotnej, dalszej redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 25%. Ezetymib równocześnie korzystnie wpływał na inne frakcje lipidowe — zmniejszenie stężenia triglicerydów o 7–13%, wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL o 2–5% w porównaniu z leczeniem statyną w monoterapii. Na podstawie leczenia skojarzonego ezetymibem i najmniejszą dawką statyny wykazywano podobny (a nawet lepszy) wpływ hipolipemizujący w porównaniu z maksymalną dawką poszczególnych statyn. Korzyści w postaci redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL u omawianego pacjenta z zastosowania terapii skojarzonej — ezetymib plus simwastatyna — nie podlegają dyskusji. Szkoda tylko, że tak późno. Być może skuteczna kontrola tego często lekceważonego czynnika ryzyka zapobiegłaby postępowi miażdżycy i jej klinicznej manifestacji — zawałowi.

### PODSUMOWANIE

Ocena pełnego lipidogramu, w tym stężenia cholesterolu frakcji LDL, należy do podstawowych i obowiązkowych badań u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Skuteczne obniżenie cholesterolu frakcji LDL jest pierwszorzędowym celem terapii hipolipemicznej, ponieważ udowodniono, że przekłada się ono na wymierne korzyści kliniczne. Docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny wynosić < 100 mg/dl lub opcjonalnie < 70 mg/dl.

W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości cholesterolu frakcji LDL lekiem z wyboru są statyny w dawce, dla której wykazano korzyści wyrażone redukcją śmiertelności oraz incydentów sercowo-naczyniowych, a także wysoki profil bezpieczeństwa. W przypadku simwastatyny, najlepiej dotychczas przebadanej statyny, należy zastosować dawkę 40 mg.

U wszystkich chorych z bardzo dużym ryzykiem w celu jeszcze większej prewencji zawałów serca i innych zdarzeń związanych z destabilizacją blaszki miażdżycowej warto rozważyć w ramach indywidualizacji terapii dawki 80 mg.

W przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL, mimo stosowania optymalnej dawki statyny, należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej statyny z ezetymibem. Połączenie tych leków powinno się preferować możliwie jak najszybciej ze względu na najsilniejszy wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz udowodnione bezpieczeństwo terapeutyczne. Skuteczna redukcja cholesterolu frakcji LDL w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowi jeden z najważniejszych elementów prewencji kardiologicznej.

### PIŚMIENICTWO

1. Conroy R., Pyorala K., Fitzgerald A. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
2. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
5. RC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360 (9326): 7–22.
6. Tousoulis D., Charakida M., Stefanadi E. i wsp. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115: 144–150.
7. Lipinski M., Abbate A., Fuster V., Vetrovec G. Drug insight: statins for nonischemic heart failure — evidence and potential mechanisms. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4: 196–205.
8. Leite-Moreira A., Castro-Chaves P. Heart failure: statins for all? *Heart* 2006; 92: 1537–1538.

9. Almuti K., Rimawi R., Spevack D., Otfeld R. Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109: 7–15.
10. Cohen M., Boerwinkle E., Mosley T., Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1264–1272.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
12. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 106–107.
13. Bays H. Ezetimibe. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 2002; 11: 1587–1604.
14. Ballantyne C., Weiss R., Moccetti T. i wsp. EXPLORER Study Investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 673–680.
15. Ballantyne C., Houry J., Notarbartolo A. i wsp. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
16. Davidson M., McGarry T., Bettis R. i wsp. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 2125–2134.