

Strategia terapii dyslipidemii u pacjenta z nieprawidłowym profilem metabolicznym — opis przypadku

Strategy of dyslipidemia treatment in patient with impaired metabolic balance — case report

STRESZCZENIE

Pierwszy etap leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej powinna stanowić dieta wraz ze współtowarzyszącą modyfikacją stylu życia. Jednocześnie należy pamiętać, aby u chorego obciążonego wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego oraz dyslipidemią możliwie wcześnie wdrożyć terapię farmakologiczną. Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w terapii hipercholesterolemii są statyny. Wynik badania PRECUK obejmującego populację 32 000 Polaków, wykazał że u ponad 25% respondentów farmakoterapię rozpoczęto po ponad 12 miesiącach od momentu rozpoznania dyslipidemii a kolejne blisko 24% po raz pierwszy zażyło lek dopiero po 5 latach trwania zaburzeń. Podczas terapii należy regularnie monitorować funkcję wątroby, aby w razie potrzeby odstawić preparat. W chwili obecnej nie istnieje jedna wspólna norma stężenia cholesterolu frakcji LDL dla całej populacji. Za docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL w grupie osób z już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub cukrzycą przyjmuje się wartości < 100 mg/dl, a optymalnie, jeśli jest to możliwe < 70 mg/dl. Alternatywną opcją dla maksymalnej dawki statyny stanowić terapia skojarzona oparta na statynie i ezetymibie. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2013, tom 4, nr 3, 155–159)

Słowa kluczowe: cholesterol frakcji LDL, dyslipidemia, statyny

ABSTRACT

First choice treatment, as far as dyslipidemia is concerned, should be diet and changes in live style. At the same time we should kept in mind that pharmacotherapy should be initiate as quick as it is possible. Statins are most common drugs, that are used in therapy of hypercholesterolemia. According to the PRECUK Study — almost 25% respondents implement treatment after more than one year. At the same time almost 24% patients start using drugs after more than 5 years from moment when dyslipidemia had been diagnosed. During the therapy liver function should be controlled regularly. Nowadays, in Poland there is no one common LDL — cholesterol norm covering the whole population. Among patient with diagnosed cardiovascular

**Katarzyna Musialik,
Paweł Bogdański**

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

Adres do korespondencji:

Dr n. med. med. Katarzyna Musialik,
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: 61 854 93 77, faks: 61 847 85 29
e-mail: kasia-musialik@wp.pl

Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 2081–2450

►► Dyslipidemia stanowi integralną część zespołu metabolicznego (ZM). Szacuje się, że w chwili obecnej około 8 mln dorosłych Polaków reprezentuje cechy ZM ◀◀

►► Masa ciała 110 kg; wzrost 175 cm; BMI 36 kg/m²; obwód pasa 108 cm. Oprócz tego wartości RR 160/110 mm Hg; HR 82/min; w EKG obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych ◀◀

disease or diabetes mellitus LDL — cholesterol levels should be < 100 mg/dl and optimally, if it is possible, < 70 mg/dl. An alternative option for maximal statin dose could be combined therapy — statin and ezetimib. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2013, vol. 4, nr 3, 155–159)

Key words: LDL cholesterol, dyslipidemia, statins

WSTĘP

Dyslipidemia stanowi integralną część zespołu metabolicznego (ZM). Szacuje się, że w chwili obecnej około 8 mln dorosłych Polaków reprezentuje cechy ZM. Zespół metaboliczny kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka sercowo naczyniowego [1, 2]. W tej populacji należy dążyć do obniżenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) < 100 mg/dl. W populacji ogólnej (charakteryzującej się niskim ryzykiem rozwoju choroby sercowo naczyniowej) za docelowy poziom wartości uznaje się wartości LDL-C < 115 mg/dl [3]. Według aktualnych danych terapia hipolipemizująca zostaje wdrożona u ponad 70% Polaków zbyt późno. Jednocześnie 8 na 10 osób, które przebyły już incydent sercowo-naczyniowy nie osiąga pożądanego celu terapii jakim jest wartość LDL-C < 100 mg/dl [4].

OPIS PRZYPADKU:

Wizyta I

Do Poradni Zaburzeń Metabolicznych zgłosił się 56-letni pacjent (mężczyzna), leczący się z powodu nadciśnienia tętniczego (NT). Chory od wielu lat nieregularnie zażywa różne leki hipotensyjne. Aktualnie przyjmuje hydrochlorotajzyd 25 mg 1 × 1 tabl. rano.

Podczas zbierania wywiadu podał, że w ostatnim okresie zaobserwował pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego oraz okresowo występujące duszności wraz z współtowarzyszącym uciskiem za mostkiem. Dolegliwości te wiązał z siedzącym trybem życia oraz charakterem wykonywanej pracy (jest

Tabela 1

Wyniki wyjściowe badań laboratoryjnych

LDL 170 mg/dl
HDL 35 mg/dl
TG 280 mg/dl
OGTT cukrzyca
Funkcja wątroby i nerek — prawidłowa

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny dużej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

kierowcą autobusu). Nie leczy się z powodu żadnych chorób przewlekłych. W wywiadzie rodzinnym: ojciec chorował na NT i cukrzycę; matka zmarła w przebiegu choroby nowotworowej (rak endometrium). Zlecono wykonanie badań laboratoryjnych (tab. 1). W badaniu przedmiotowym wykazano: masa ciała 110 kg; wzrost 175 cm; BMI 36 kg/m²; obwód pasa 108 cm. Oprócz tego wartości RR 160/110 mm Hg; HR 82/min; w EKG obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych.

JAKĄ TERAPIĘ NALEŻY ZASTOSOWAĆ?

Zalecono dietę + modyfikację stylu życia, zgodnie z wytycznymi zarówno Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego jak Diabetologicznego [3, 5].

Ze względu na występowanie wielu czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (NT, cukrzyca, otyłość, obciążony wywiad rodzinny) oraz niewielki stopień motywacji pacjenta do zastosowania się do zaleceń nefarmakologicznych zdecydowano się od razu wdrożyć farmakoterapię.

— włączono atorwastatynę w dawce 20 mg 1 × 1 tabl. Wieczorem, zgodnie

- z Europejskimi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok [6];
- włączono metforminę w początkowej dawce 500 mg 1 × 1 na dobę, według obowiązujących obecnie zasad Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego jest to pierwszy lek, który powinno się zastosować po rozpoznaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej;
 - hydrochlorotiazyd zamieniono na indapamid oraz dodatkowo włączono ramipril (jako preparaty o korzystniejszym profilu metabolicznym). Hydrochlorotiazyd powoduje zwiększenie wydalania potasu z moczem, co prowadzi do rozwoju hipokalemii, która nasila insulinoporność oraz pogarsza przebieg cukrzycy. Dodatkowo ten preparat tiazydowy może powodować hiperurykemię, a to w konsekwencji może prowadzić do rozwoju kamicy moczanej.
 - przed kolejną wizytą zlecono kontrolę glikemii, gospodarki lipidowej, transaminaz oraz elektrolitów.

Wizyta II

Badania laboratoryjne (tab. 2). W badaniu przedmiotowym wykazano: masa ciała 105 kg (utrata masy ciała ok. 5 kg). Wartości RR

Tabela 2

Wyniki badań laboratoryjnych po I wizycie

Glikemia na czczo 125 mg/dl (2 ×)

HbA_{1c} 7,3%

K 4,0 mg/dl; Na 142 mg/dl

ALAT i ASPAT < 40 mg/dl (n)

Cholesterol całkowity 235 mg/dl

LDL 150 mg/dl

HDL 35 mg/dl

TG 250 mg/dl

ALAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; ASPAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny dużej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

150/100 mm Hg; HR 80/min; w EKG obniżenie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych.

Ze względu na nie zadowalające wartości gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej podwojono dawki atorwastatyny oraz metforminy.

Wytyczne — w przypadku gdy pacjent ma już rozpoznaną cukrzycę oraz można podejrzewać u niego współistnienie choroby niedokrwiennej serca (objawy podane podczas wizyty I) w pierwszej kolejności zaleca się zwiększenie dawki statyny.

Cele terapeutyczne wyznaczone przez międzynarodowe towarzystwa naukowe stają się coraz trudniejsze do osiągnięcia. Obecnie nie istnieje jedna wspólna norma stężenia LDL-C dla całej populacji. Docelowe stężenia LDL ustala się indywidualnie, biorąc pod uwagę całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe. Docelowe stężenie LDL-C w grupie osób z bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub cukrzycą powinno wynosić < 100 mg/dl, a optymalnie, jeśli jest to możliwe < 70 mg/dl [7, 8]. W celu dalszego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego zamiast indapamidu zastosowano diuver w dawce 5 mg 1 × 1 tabletkę. Przed następną wizytą po raz kolejny zlecono kontrolę glikemii, gospodarki lipidowej, transaminaz oraz elektrolitów.

Wizyta III

Badania laboratoryjne (tab. 3). W badaniu przedmiotowym wykazano: masa ciała 100 kg (chory zmniejszył masę ciała o kolejne 5 kg — w sumie około 10 kg od momentu wizyty I).

Wartości RR 140/90 mm Hg; HR 80/min; w EKG obniżenia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych.

W celu dalszego obniżenia wartości LDL-C, można podwoić statyny z 40 do 80 mg lub dołączyć ezetymib w dawce 10 mg 1 × 1 tabletkę.

W tym przypadku właściwym rozwiązaniem jest podanie dodatkowego leku, a nie kolejne

►► Docelowe stężenie LDL-C w grupie osób z bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub cukrzycą powinno wynosić < 100 mg/dl, a optymalnie, jeśli jest to możliwe < 70 mg/dl ◀◀

Tabela 3

Wyniki badań laboratoryjnych po II wizycie

Glikemia na czczo 120 mg/dl

HbA_{1c} 7,2%

K 4,1 mg/dl; Na 140 mg/dl

ALAT i ASPAT < 40 mg/dl

Cholesterol całkowity 181 mg/dl

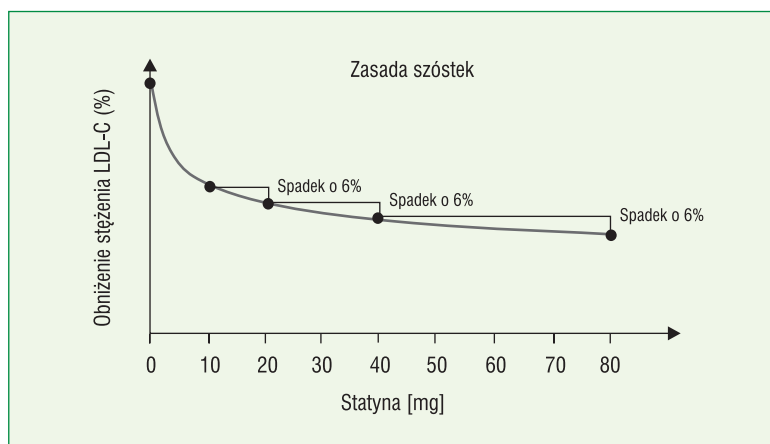
LDL 105 mg/dl

HDL 40 mg/dl

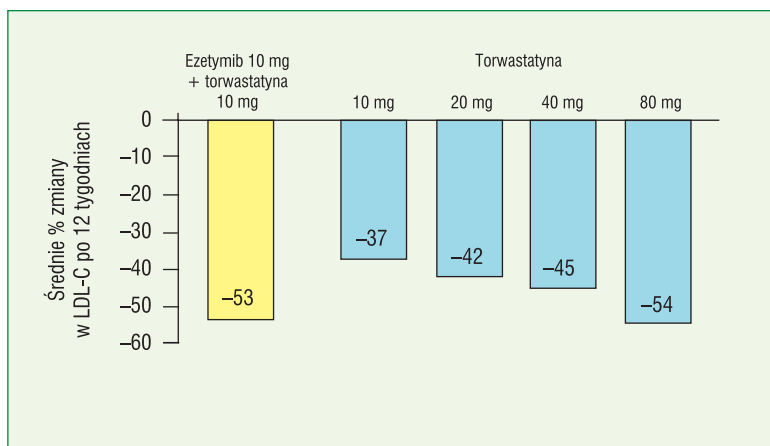
TG 180 mg/dl

Objaśnienia skrótów pod tabelą 2

podwajanie dawki preparatu już przyjmowanego. Dowód potwierdzający słuszność takiego postępowania stanowi „reguła szóstek”.



Rycina 1. Zasada szóstek



Rycina 2. Porównanie skuteczności ezetymibu + atorwastatyny z atorwastatyną. Na podstawie [12]

stek”. Zgodnie z tą zasadą podwojenie dawki statyny powoduje zaledwie 6-procentowy spadek wartości LDL-C (ryc. 1) [9–11].

Dodatkowy dowód potwierdzający tą tezę stanowią badania Ballantyne’a i wsp. Dowodzą one, że jednoczesne stosowanie ezetymibu i atorwastatyny w niewielkiej dawce przynosi takie same rezultaty terapeutyczne, jak sama atorwastatyna stosowana w najwyższej dawce. Doskonale wiadomo również, że zwiększanie dawki leku niesie ze sobą wzmożone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ryc. 2) [12].

Nie modyfikowano leczenia hipotensyjnego. Aktualnie pacjent oczekuje na kolejną wizytę w Poradni Zaburzeń Metabolicznych. W chwili obecnej za główny — dalszy cel terapii uważa się:

- utrzymanie uzyskanych dotychczas efektów leczenia,
- wzrost wartości HDL-C,
- normalizację wartości glikemii,
- dalszą redukcję masy ciała [13, 14].

PODSUMOWANIE

Pierwszy etap leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej powinna stanowić dieta wraz z współtowarzyszącą modyfikacją stylu życia. Jednocześnie należy pamiętać, aby u chorego obciążonego wieloma czynnikami ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego oraz dyslipidemią możliwie wcześniej wdrożyć terapię farmakologiczną [15, 16]. Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w terapii hipercholesterolemii są statyny. W badaniu PRECUK obejmującym populację 32 000 Polaków (przy udziale grantu firmy KRKA) wykazano, że u 25,53% respondowanych farmakoterapię rozpoczęto po ponad 12 miesiącach od momentu rozpoznania dyslipidemii a kolejne 23,84% po raz pierwszy zażyło lek dopiero po 5 latach trwania zaburzeń [4]. Podczas terapii należy regularnie monitorować funkcję wątroby, aby w razie potrzeby odstawić preparat. W chwili obecnej nie istnieje jedna wspólna

norma stężenia LDL-C dla całej populacji. Za docelowe stężenie LDL-C w grupie osób z dużym lub bardzo dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowym lub cukrzycą, przyjmuje się wartości < 100 mg/dl, a optymalnie, jeśli jest to możliwe < 70 mg/dl [17, 18]. Gdy nie osiąga się celu (LDL-C < 100 mg/dl lub opcjonalnie LDL < 70 mg/dl), nie należy zwiększać dawki statyny do maksymalnej, ale wdrożyć leczenie skojarzone z ezetimibem — co zmniejszy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z podawaniem maksymalnych dawek statyny [19]. Kolejny cel terapii — wzrost HDL-C jest trudny do realizacji. Statyna skojarzona z ezetimibem wywiera jedynie nieznaczny wpływ na stężenie tej frakcji cholesterolu. Do rozważenia pozostaje wdrożenie terapii niacyną (kwasem nikotynowym), jednak możliwość wystąpienia działań niepożądanych ogranicza bardzo taki sposób postępowania. W tej sytuacji do szczególnie nacisk należy położyć na dalszą redukcję masy ciała i zwiększenie regularnej aktywności fizycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Grundy S., Brewer H., Cleeman J. i wsp. Conference Participants: Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
2. Mamcarz A., Podolec P., Kopeć G. i wsp. Konsensus Grupy Roboczej PFP dotyczący zespołu metabolicznego. *Forum Profilaktyki* 2009; 3: 1.
3. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS) *Kardiologia Polska* 2011; 69 (supl. IV).
4. Bogdański P., Musiałik K., Pupek-Musiałik D. Skuteczność terapii zaburzeń lipidowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w codziennej praktyce klinicznej w świetle wyników badania PRECUK. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* tom 2013; 4 (1): 1–12.
5. Zalecenia PTD 2013 — co nowego? *Diabetologia Kliniczna* 2013; tom 1 (supl. A).
6. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Piąta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Innych Towarzystw Naukowych ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej (Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) utworzona przez przedstawicieli dziewięciu towarzystw oraz zaproszonych ekspertów. Opracowane z szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Prewencji i Rehabilitacji Sercowo-Naczyniowej (EACPR, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation); *Kardiologia Polska* 2012; 70 (supl. I): 1–100.
7. 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.
8. Mora S., Glynn R.J., Ridker P.M. High-density lipoprotein cholesterol, size, particle number, and residual vascular risk after statin therapy. *Circulation* 2013; 128 (11): 1189–1197.
9. Avellone G., Di Garbo V., Guarnotta V. i wsp. Efficacy and safety of long-term ezetimibe /simvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Int. Angiol.* 2010; 29: 514–524.
10. Knopp R.H., Gitter H., Truitt T. i wsp. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 729–741.
11. Kozłowski D., Sominka D., Kozłowska M. i wsp. Aggressive treatment of the hypercholesterolemia with ezetimibe and simvastatin. *Geriatrics* 2008; 2: 105–111.
12. Ballantyne C.M., Houry J., Notarbartolo A. i wsp. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
13. Imiela T., Grabowski M. Postępowanie w dyslipidemii. *Cardiovascular Forum* 2007; 12 (1–2): 23–31.
14. Chapman M., Ginsberg H., Pierre Amarenco P. i wsp. The European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1345–1361.
15. Chan D., Watts G. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 13–30.
16. Havel R.J. Triglyceride-rich lipoproteins and plasma lipid transport. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 9–19.
17. Fukuta H., Sane D.C., Brucks S. i wsp. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure a preliminary report. *Circulation* 2005; 112: 357–363.
18. Martin S., Blumenthal R., Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med. Clin. North Am.* 2012; 96 (1): 13–26.
19. Reckless J., Henry P., Pomykaj T. Skuteczność połączenia ezetimibu/simwastatyny w dawkach 10/40 mg w porównaniu z podwójną dawką statyny u pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego incydentu wieńcowego: badanie INFORCE; *Folia Cardiologica Excerpta* 2009; 4 (supl. A): 1–20.