

Leczenie dyslipidemii w dobie pandemii COVID-19 – co nowego?

Lipid-lowering therapy during COVID-19 pandemic: what has changed?

Filip M. Szymański¹, Anna E. Płatek²,
Beata Chełstowska³,
Agnieszka Mickiewicz⁴

¹Katedra Chorób Cywilizacyjnych, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

²Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Zakład Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁴Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

W dobie pandemii COVID-19 zmagamy się z problemem oznaczenia kontrolnych lipidogramów oraz nieosiąganiem zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C). Ma to szczególne znaczenie u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy. U tych chorych, dotychczas bez leków hypolipemizujących przy stężeniu LDL-C ≥ 100 mg/dl można obecnie zalecić włączenie w pierwszym rzucie statyny o wysokiej intensywności obejmujących atorwastatinę 40–80 mg/d. lub rosuvastatinę 20–40 mg/d. w połączeniu z ezetimibem. Kolejną linię leczenia stanowią inhibitory PCSK-9, szczególnie przy współistniejącym czynniku ryzyka, a w warunkach polskich zgodnie z kryteriami programu lekowego: dla chorych po zawale serca do 12 miesięcy, z wywiadem przebytego zawału serca i wielonaczyniową chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic innych niż wieńcowe (tętnic obwodowych lub udarem mózgu/przejściowym niedokrwieniem mózgu). Alternatywę do przeciwciał monoklonalnych dawkowanych co 2 tygodnie może stanowić zarejestrowany już inkalisiran, lek podawany dwa razy do roku, będący obecnie w 3 fazie badań klinicznych ukierunkowanych na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych.

Słowa kluczowe: pandemia COVID-19, terapia hipolipemizująca, statyny, ezetimib, inhibitory PCSK-9

Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (3), 116–120

ABSTRACT

During COVID-19 pandemic, we are struggling with the problem of control blood tests of lipidogram and not achieving the recommended concentration of LDL-cholesterol (LDL-C). This is particularly important in patients with a high risk of atherosclerotic cardiovascular diseases. In these patients, previously without lipid-lowering drugs with LDL-C ≥ 100 mg/dl, it is now recommended to use high-intensity statins as the first line treatment including atorvastatin 40–80 mg daily or rosuvastatin 20–40 mg daily in combination with ezetimibe. The next line treatment are PCSK-9 inhibitors, especially in patients with a concomitant risk factor. In Poland, according to the criteria of the drug program PCSK-9 may be considered in patients up to 12 months after myocardial infarction, with a history of myocardial infarction and multivessel coronary disease or atherosclerosis of non-coronary arteries (peripheral artery diseases or stroke/transient ischemic attack). An alternative to monoclonal antibodies dosed every 2 weeks may be the already registered inkalisiran, a drug administered twice a year, which is currently tested in the phase 3 of clinical trial aimed at reducing cardiovascular events.

Key words: COVID-19 pandemic, lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe, PCSK-9 inhibitors

Kardiol. Inwazyjna 2021, 16 (3), 116–120

Wstęp

Dyslipidemia to jeden z najszerzej rozpowszechnionych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób serca i naczyń w Polsce. Niestety nadal zbyt mały odsetek chorych z dyslipidemią jest leczonych optymalnie, a co za tym idzie zbyt mały odsetek osiąga docelowe wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C,

low-density lipoprotein cholesterol), przy których ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym ryzyko zgonu, jest najmniejsze.

Dodatkowo, w dobie pandemii COVID-19 zaobserwowano istotny spadek wykonywanych badań biochemicznych, w tym lipidogramów.

W ostatnim czasie opublikowano kilka ważnych dokumentów, które mogą się przyczynić do poprawy opieki nad chorym z dyslipidemią. Jednym z nich jest interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce, IV Deklaracja Sopocka [1]. W świetle dokumentu, w celu zaplanowania leczenia hipolipemizującego istotna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta uwzględniająca występowanie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z nowymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczącymi prewencji chorób serca i naczyń do oceny ryzyka zostały wprowadzone jako aktualnie obowiązujące skale SCORE2 i SCORE2-OP [2].

Po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego należy odpowiednio zaplanować interwencję. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie docelowego LDL-C uzależnionego od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Docelowe wartości LDL-C oraz pozostałych celów terapeutycznych: cholesterolu nie-HDL (*non-HDL, non-high-density lipoprotein*) i triglicerydów zaprezentowano w tabeli 1.

Wyniki najnowszych badań i metaanaliz wskazują, że istotna redukcja stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka dużych incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [3, 4]. Za cel drugorzędowy,

po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, należy uznać osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu *non-HDL*. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn obserwuje się istotny wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia *non-HDL* cholesterolu.

Podstawę interwencji w dyslipidemii stanowi postępowanie niefarmakologiczne, które przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawę rokowania oraz funkcjonowania pacjentów. Zmiana sposobu odżywiania jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwi redukcję lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C. Inny przykład postępowania niefarmakologicznego odnosi się do wysiłku fizycznego (> 7 tysięcy kroków/dobę), prawidłowej higieny snu (6–8 godzin/dobę/osobę dorosłą), zmniejszenia ekspozycji na zanieczyszczenie powietrza czy rzucenia palenia.

Podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii są statyny, które stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich wpływ na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsukuteczniejsze działanie hipolipemizujące

Tabela 1. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL-C, cholesterolu nie-HDL oraz triglicerydów w zależności od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego

Kategoria ryzyka	Cel I-rzędowy – LDL-C	Cel II-rzędowy – non-HDL-C	Cel dodatkowy – TG
EKSTREMALNIE WYSOKIE	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	< 65 mg/dl	< 150 mg/dl
BARDZO WYSOKIE	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 85 mg/dl	< 150 mg/dl
WYSOKIE	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 150 mg/dl
UMIARKOWANE	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl	< 150 mg/dl
NISKIE	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 145 mg/dl	< 150 mg/dl

HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości

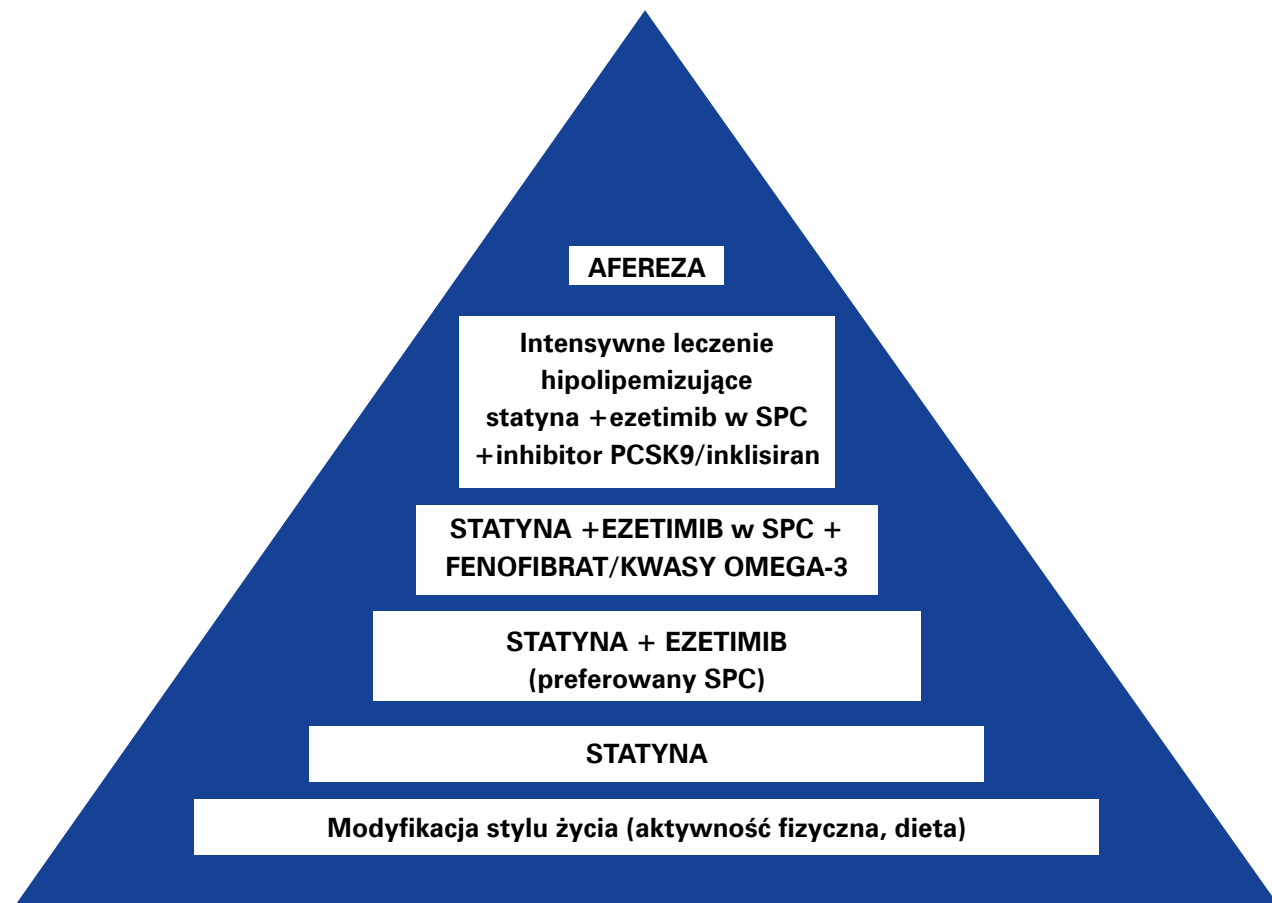
mają rosuvastatyna i atorvastatyna. Najmniejsza zalecana dawka rosuvastatyny 5–10 mg jest równoważna co do siły działania hipolipemizującego z 20–30 mg atorvastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rosuvastatyny do atorvastatyny odpowiada bardziej stosunkowi 1:3 niż 1:2. Dlatego też dostępność dawek rosuvastatyny 15 mg i 30 mg zwiększa możliwość ich stosowania u pacjentów, którzy dotychczas przyjmowali, odpowiednio, 40 mg i 80 mg atorvastatyny. Pośrednie dawki statyn umożliwiają skuteczniejsze osiągnięcie docelowych wartości LDL-C poprzez indywidualizację terapii. Wszystkie statyny, także najsukuczniejsze — atorvastatyna oraz rosuvastatyna są bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów, a częstość występowania swoistych działań niepożądanych jest rzadka. Grupa statyn jest jednak obciążona silnym efektem nocebo — częstość zgłaszanych objawów ubocznych nie jest zwiększona przy zaślepionym podawaniu leku w stosunku do placebo, co udowodniono m.in. w niedawnym badaniu SAMSON. Następnym krokiem jest terapia skojarzona statyny w połączeniu z ezetimibem (ryc. 1).

W ostatnim czasie dzięki rozwojowi farmakoterapii dostępnych jest coraz więcej metod, które potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami

i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiągnięciu docelowych wartości stężeń lipidów. Należy tu wymienić zwłaszcza preparaty zawierające pośrednie dawki statyn (rosuvastatyny 15/30 mg) pozwalające na miareczkowanie efektu hipolipemizującego i wyliczenie optymalnej dla leczonego pacjenta dawki oraz preparaty złożone (SPC, *single-pill combination*). Zwłaszcza te ostatnie stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym. Obecnie w Polsce dostępne są SPC zawierające w jednej tabletkę dwa leki hipolipemizujące: atorvastatynę i ezetimib oraz rosuvastatynę i ezetimib.

W obecnej sytuacji, w dobie COVID-19, szczególnie u chorych bardzo wysokiego ryzyka nie można czekać kilka tygodni na osiągnięcie celu lipidowego. W takich wypadkach warto od razu przepisać terapię skojarzoną: statynę z ezetimibem i po kilku tygodniach oznaczyć lipidogram oraz rozważyć inhibitor PCSK9 (alirokumab/ewolokumab) lub inklisiran.

Zgodnie z nowym stanowiskiem grupy roboczej *European Atherosclerosis Society* w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*), ze stężeniem cholesterolu LDL ≥ 100 mg/dl, którzy dotychczas nie otrzymywali farmakoterapii hipolipemizującej (w tym statyny



SPC (*single-pill combinations*) — preparaty złożone

Rycina 1. Piramida farmakoterapii hipolipemizującej

w monoterapii) terapia skojarzona statyną o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetimibem jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru. W przypadku chorych z ASCVD otrzymujących już statynę, ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl należy zamienić terapię na statynę o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetimibem. W następnym etapie, po kontroli lipidogramu na terapii skojarzonej, u chorych nie osiągających celu terapii z dodatkowym czynnikiem ryzyka (miażdżycy wielu łożysk naczyniowych, choroba tętnic obwodowych, stan po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych, cukrzyca, stężenie lipoproteiny (a) > 50 mg/dl, hipercholesterolemia rodzinna) należy dodać inhibitor PCSK-9 [5].

Należy wspomnieć, że w ostatnich miesiącach rozszerzono program leczenia hipercholesterolemii inhibitorami PCSK-9 (alirokumab i ewelokumab) o pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Kryteria włączenia do programu lekowego pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wszystkie kryteria 1–3 muszą być spełnione) to:

- wiek > 18 . roku życia;
- LDL-C > 100 mg/dl pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetimibem przez okres co najmniej 3 miesięcy (leczenie skojarzone statyną i ezetimibem przez co najmniej miesiąc);
- przebyty zawał serca, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu oraz:
 - dodatkowo przebyty w wywiadzie zawał serca i stwierdzona wielonaczyniowa choroba wieńcowa (wielonaczyniowa oznacza zwężenie stwierdzone w koronarografii $>50\%$ w co najmniej 2 tętnicach wieńcowych)

lub

- miażdżycę tętnic innych niż wieńcowe, czyli:
 - miażdżycę tętnic obwodowych oznacza chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka–ramię (ABI, *ankle-brachial index*) $< 0,85$ lub przebytą rewaskularyzację tętnic obwodowych, czyli na przykład stenty w tętnicach kończyn dolnych lub stan po amputacji kończyny z powodu miażdżycy;
 - choroba tętnic mózgowych oznacza przebyty udar mózgu lub przemijający incydent niedokrwienny.

Ponadto w programie lekowym dotyczącym hipercholesterolemii rodzinnej obniżono próg LDL-C ze 160 do 100 mg/dl.

Poza przeciwciałami monoklonalnymi przeciw białku PCSK-9, do dyspozycji są obecnie także zarejestrowany w grudniu 2020 przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicine Agency*) inklisiran. Jest

to lek należący do siRNA (*small interfering RNA*), krótkie interferujące RNA — dwuniciowa cząsteczka RNA o długości około 20–25 par zasad, który poprzez interferowanie z RNA hamuje translację białka PCSK-9, obniżając stężenie LDL-C o około 50%. Warto nadmienić rewolucyjny sposób podawania leku. Inkisiran jest podawany przez personel medyczny podskórnie, dwa razy do roku, co znacznie poprawia adherencję. Lek ten charakteryzuje także bardzo niski odsetek objawów niepożądanych, są to głównie łagodne odczyny w miejscu wkłucia. W toku pozostają badania 3 fazy dotyczące wpływu na incydenty sercowo-naczyniowe (VICTORION) [6].

Podsumowując, w dobie pandemii COVID-19 zmagamy się z problemem oznaczania kontrolnych lipidogramów oraz nie osiąganiem zalecanego stężenia LDL-C. Ma to szczególne znaczenie u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy. U tych chorych, dotychczas bez leków hypolipemizujących przy stężeniu LDL-C ≥ 100 mg/dl można obecnie zalecić włączenie w pierwszym rzucie statyny o wysokiej intensywności (atorwastatyna 40–80 mg/d. lub rosuwastatyna 20–40 mg/d.) w połączeniu z ezetimibem. Kolejną linię leczenia stanowią inhibitory PCSK-9, szczególnie przy współistniejącym czynnikiem ryzyka, a w warunkach polskich zgodnie z kryteriami programu lekowego: dla chorych po zawale serca do 12 miesięcy z wywiadem przebytego zawału serca i wielonaczyniową chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic innych niż wieńcowe (tętnic obwodowych lub udarem mózgu/przemijającym atakiem niedokrwiennym). Alternatywę do przeciwciał monoklonalnych dawkowanych co 2 tygodnie może stanowić zarejestrowany już inkisiran, lek podawany dwa razy do roku, będący obecnie w 3 fazie badań klinicznych ukierunkowanych na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych.

Piśmiennictwo:

1. IV Deklaracja Sopocka, publikacja w trakcie.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484, indexed in Pubmed: 34458905.
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2017 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 207–238, doi: 10.4158/EP161682.CS, indexed in Pubmed: 28095040.
4. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(5): 471–482, doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.037, indexed in Pubmed: 28153102.

5. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*. 2021; 325: 99–109, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039, indexed in Pubmed: 33892925.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl*

J Med. 2020; 382(16): 1507–1519, doi: 10.1056/NEJMoa1912387, indexed in Pubmed: 32187462.

Adres do korespondencji:

Filip M. Szymański
Katedra Chorób Cywilizacyjnych
Wydział Medyczny, Collegium Medicum,
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie
e-mail: f.szymanski@uksw.edu.pl