

# Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca

Przemysław Mitkowski<sup>1</sup>, Adam Witkowski<sup>2</sup>, Janina Stępińska<sup>3</sup>, Maciej Banach<sup>4,5</sup>, Piotr Jankowski<sup>6</sup>, Mariusz Gąsior<sup>7</sup>, Krystian Wita<sup>8</sup>, Stanisław Bartuś<sup>9</sup>, Paweł Burchardt<sup>10,11</sup>, Michał M. Farkowski<sup>12,13</sup>, Marek Gierlotka<sup>14</sup>, Robert Gil<sup>12</sup>, Przemysław Leszek<sup>15</sup>, Maciej Sterliński<sup>16</sup>, Piotr Szymański<sup>17</sup>, Mateusz Tajstra<sup>7</sup>, Agnieszka Tycińska<sup>18</sup>, Wojciech Wojakowski<sup>19</sup>

**Recenzenci:** Maciej Haberka<sup>20</sup>, Maciej Lesiak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>3</sup> Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>5</sup> Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore, Maryland, Stany Zjednoczone

<sup>6</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>7</sup> III Katedra i Oddział Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu

<sup>8</sup> Klinika Kardiologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>9</sup> II Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

<sup>10</sup> Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Pracownia Biologii Zaburzeń Lipidowych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>11</sup> Oddział Kardiologiczny, Pracownia Serca i Naczyń, Szpital im. J. Strusia w Poznaniu

<sup>12</sup> Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

<sup>13</sup> III Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>14</sup> Klinika i Oddział Kardiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski

<sup>15</sup> Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego, Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

<sup>16</sup> Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Narodowy Instytut Kardiologii w Warszawie

<sup>17</sup> Centrum Kardiologii Klinicznej, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

<sup>18</sup> Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>19</sup> Klinika Kardiologii i Chorób Strukturalnych Serca, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>20</sup> Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Jak cytować / How to cite:

Mitkowski P, Witkowski A, Stępińska J et al. Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions. *Kardiol Pol.* 2023; 81(7–8): 818–823, doi: 10.33963/KPa.2023.0162

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med.  
Przemysław Mitkowski,  
I Klinika Kardiologii,  
Uniwersytet Medyczny im.  
Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu,  
ul. Długa 1/2,  
61-848 Poznań,  
e-mail: przemyslaw.  
mitkowski@ump.edu.pl

Copyright © by the Polish  
Cardiac Society, 2023

**STRESZCZENIE**

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią przyczynę 43% zgonów w Polsce. Pandemia COVID-19 zwiększyła liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych aż o 16,7%. Zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane są u około 20 milionów Polaków. Przebiegając bezobjawowo, powodują znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. U 20% pacjentów, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy, może pojawić się ponowne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu roku, a ponowna hospitalizacja może dotyczyć nawet 40% pacjentów z tej grupy. W ciągu 5 lat po zawale serca 18% pacjentów doznaje ponownego zawału, a 13% udaru mózgu. Leczenie hipolipemizujące stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, a jego głównym celem jest zapobieganie lub wydłużenie czasu do pojawienia się choroby serca i naczyń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Chory po przebyciu ostrego zespołu wieńcowym (OZW) należy do grupy bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy. W tej grupie chorych należy dążyć do osiągnięcia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (LDL-C) poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l). Wiele wytycznych definiuje grupę ekstremalnego ryzyka, do której należą nie tylko pacjenci po dwóch epizodach naczyniowych w ciągu dwóch lat, ale także pacjenci po przebyciu OZW z chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową (miażdżycą wielopoziomową) lub wielonaczyniową chorobą wieńcową, rodzinną hipercholesterolemią, cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka: podwyższonym stężeniem lipoproteiny a >50 mg/dl lub białka C-reaktywnego oznaczanego metodą o dużej czułości >3 mg/l, lub przewlekłą chorobą nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). W tej grupie chorych należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 40 mg/dl (1,0 mmol/l). Osiągnięcie celów terapeutycznych u chorych po OZW powinno następować jak najszybciej. W tym celu należy w momencie rozpoznania włączyć do terapii silnie działającą statynę w dużej dawce i w przypadku nieosiągnięcia celu po 4–6 tygodniach dołączenie ezetymibu. Terapię skojarzoną można rozważyć u wybranych pacjentów od samego początku. Po 4–6 tygodniach leczenia skojarzonego, jeżeli w dalszym ciągu nie osiągnięto celu, należy rozważyć dołączenie inhibitora białka PCSK9 lub inkłisiranu. W celu zwiększenia przestrzegania zaleceń Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego proponuje się zapisy w karcie wypisowej pacjenta po zawale mięśnia sercowego, jasno określające, jakie leki powinny być stosowane i jakie wartości LDL-C należy osiągnąć. Konieczna jest współpraca pomiędzy pacjentem a lekarzem, stosowanie się do zaleceń i regularne przyjmowanie leków, aby osiągnąć i utrzymać cele terapeutyczne.

**Słowa kluczowe:** ezetymib, hipercholesterolemia, inhibitory PCSK9, inkłisiran, profilaktyka wtórna, statyny, zawał serca

Choroby układu krążenia od wielu lat uznawane są za główną przyczynę śmierci wśród Polaków — stanowią aż 43% wszystkich zgonów w naszym kraju [1]. Pandemia COVID-19 dodatkowo istotnie zwiększyła „dług kardiologiczny” wynikający z braku dobrze funkcjonujących programów profilaktycznych (szczególnie w prewencji pierwotnej), problemów z dostępnością do ośrodków specjalistycznych czy gabinetów lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS). Spowodowany także obawami pacjentów związanymi z ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 w trakcie wizyt w placówkach ochrony zdrowia oraz nasileniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wśród Polaków, w tym zaburzeń lipidowych, które mogą dotyczyć nawet ponad 60% populacji i uznawane są za najczęstszy czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w naszym kraju [2].

W 2020 roku (pierwszym roku pandemii COVID-19) zanotowano wzrost liczby zgonów o ponad 67 tysięcy w porównaniu do 2019 roku. Część z nich była spowodowana bezpośrednio zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, pozostałą grupę stanowią zgony z powodu powikłań cho-

rób przewlekłych. W kategoriach wspomnianych chorób przewlekłych największy przyrost zgonów w 2020 roku w porównaniu do 2019 roku zanotowano w kardiologii (wzrost o 16,7%), a także wśród pacjentów chorujących na cukrzycę (wzrost o 15,9%) [3]. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2021 roku liczba zgonów była o 154 tysiące wyższa niż średnia z ostatnich 50 lat i o ponad 42 tysiące wyższa niż w roku 2020 — różnica ta była spowodowana zarówno wzrostem zgonów z powodu zakażenia SARS-CoV-2 (24,9%), jak i chorób przewlekłych, w tym przede wszystkim chorób sercowo-naczyniowych (17,2%) [4].

Znacząco wyższe ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia dotyczy osób z nieleczoną hipercholesterolemią, która w większości przypadków przebiega bezobjawowo, aż do momentu pojawienia się pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego, takiego jak zawał serca, udar mózgu czy choroba naczyń obwodowych [5]. W Polsce liczbę osób z hipercholesterolemią ocenia się na około 20 milionów [6]. Większość pacjentów pozostaje nieświadoma występowania u nich tego zaburzenia. Szacuje się, że na

**Tabela 1.** Definicja kategorii ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym [6]

Kategoria ryzyka	Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021
Ekstremalne	<p>Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE &gt;20%.</p> <p>Stan po ostrym zespole wieńcowym (OZW) oraz jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inny incydent naczyniowy w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie</li> <li>• choroba naczyń obwodowych lub choroba wielołożyskowa (miażdżycza wielopoziomowa)</li> <li>• wielonaczyniowa choroba wieńcowa</li> <li>• rodzinna hipercholesterolemia</li> <li>• cukrzyca i co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka (podwyższone Lp(a) &gt;50 mg/dl lub hsCRP &gt;3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>])</li> </ul>

Skróty: eGFR (*estimated glomerular filtration rate*), szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*), białko C-reaktywne oznaczone metodą o dużej czułości; Lp(a) (*lipoprotein (a)*), lipoproteina (a); OZW, ostry zespół wieńcowy

rodzinną hipercholesterolemię choruje około 140 tysięcy Polaków, a rozpoznano ją dotychczas tylko u około 5% pacjentów [6, 7].

Pacjenci, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (OZW), są obciążeni wyższym ryzykiem ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Polsce może to dotyczyć nawet 20% chorych w ciągu roku po incydencie, a ryzyko ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku po zawale serca wynosi ponad 40% [6, 8]. Roczna śmiertelność liczona od początku hospitalizacji z powodu zawału serca wynosi w Polsce 17,3%, śmiertelność trzyletnia sięga 28,2% [8, 9], a pięcioletnia — 35% [10]. W ciągu 5 lat po zawale serca 18% pacjentów doznaje ponownego zawału, a 13% udaru mózgu [10]. Warto odnotować, iż zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych, Polacy należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a hipercholesterolemia, występująca u prawie 60% społeczeństwa, jest najważniejszym modyfikowalnym i jednocześnie najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [11–13].

Leczenie hipolipemizujące stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, a jego głównym celem jest zapobieganie lub wydłużenie czasu do pojawienia się choroby serca i naczyń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [14–16].

Rekomendacje Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP, *International Expert Lipid Panel*) oraz wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT z 2021 roku, opierając się na dostępnych danych, dodatkowo uzupełniają — w porównaniu do wspomnianych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego i ESC z 2019 roku [13, 17] — definicję ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która zgodnie z nimi obejmuje nie tylko chorych po dwóch incydentach naczyniowych występujących w okresie ostatnich 2 lat, ale także pacjentów po pierwszym OZW z dodatkowymi kryteriami klinicznymi (tab. 1) [6]. Podobnie rekomendacje Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK), zawarte w III i IV

Deklaracji Sopockiej, wyodrębniają grupę pacjentów obarczonych ekstremalnie wysokim ryzykiem, u których zaleca się osiągnięcie jeszcze niższego celu terapii dla cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) — poniżej 35 mg/dl (0,9 mmol/l). Do grupy tej zalicza się osoby po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach, z wielonaczyniową chorobą wieńcową, po angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej, z miażdżycą wielu łożysk naczyniowych lub progresją choroby wieńcowej pomimo utrzymywania LDL-C <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) [18].

Aktualne wytyczne ESC dotyczące prewencji oraz dyslipidemii u chorych obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rekomendują obniżenie LDL-C o co najmniej 50% oraz poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l). Co więcej, u osób z kolejnym incydentem naczyniowym w ciągu 2 lat można rozważyć redukcję LDL-C do wartości poniżej 40 mg/dl (1,0 mmol/l) [11]. Dotyczy to także wspomnianych powyżej pacjentów ekstremalnego ryzyka definiowanego zgodnie z wytycznymi PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021. Uzupełniają one definicję ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która nie dotyczy tylko chorych po dwóch incydentach naczyniowych, ale także pacjentów w prewencji pierwotnej oraz po OZW z dodatkowymi kryteriami klinicznymi (tab. 1) [6].

Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 jednoznacznie proponują jaką terapię należy wdrożyć pacjentom z poszczególnych grup ryzyka (tab. 2) [6].

Można zauważyć, że u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, do których należą chorzy po OZW, dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej, a w niektórych przypadkach — natychmiast po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych (tab. 3) [6, 11]. Dodatkowo wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT po raz pierwszy jasno rekomendują rozważenie u tego typu pacjentów stosowania leku złożonego (FDC, *fixed dose combination*) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia [6]. U osób obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem, zwłaszcza utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymal-

**Tabela 2.** Proponowana terapia hipolipemizująca u chorych ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [6]

Grupa ryzyka	LDL-C	Nie-HDL-C	Rodzaj terapii według wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021
Ekstremalnie wysokie ryzyko	<40 mg/dl (1,0 mmol/l)	<70 mg/dl (1,8 mmol/l)	<b>Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C o 80%–85%)</b> Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + elirokumab/ewolokumab Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inklisiran 300 mg/co 3/6 miesiące <sup>a</sup> Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inklisiran 300 mg/co 3/6 miesiące <sup>a</sup>
Bardzo wysokie ryzyko	<55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥50%	<85 mg/dl (<2,2 mmol/l)	<b>Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C o 60%–80%)</b> Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. <sup>b</sup> Atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran <sup>a</sup> Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran <sup>a</sup> Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/inklisiran <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Zalecana dawka to 300 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy;

<sup>b</sup>W monoterapii lub w postaci leku złożonego

Skróty: HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

**Tabela 3.** Spodziewany efekt obniżenia stężenia LDL-C w zależności od zastosowanej kombinacji leków hipolipemizujących [11]

Leczenie	Przeciętne zmniejszenie LDL-C
Leczenie statyną o umiarkowanej intensywności	≈30%
Leczenie statyną o dużej intensywności	≈50%
Leczenie statyną o dużej intensywności + ezetymib	≈65%
Inhibitor PCSK9	≈60%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności	≈75%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności + ezetymib	≈85%

Skróty: LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*), konwertaza białkowej subtylizyny/keksyny typu 9

nej tolerowanej dawce, zaleca się dodanie ezetymibu już po 4–6 tygodniach (w tym celu rutynowo należy oceniać parametry lipidogramu w 4.–6. tygodniu po wypisie ze szpitala), a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych, zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (alirokumabu, ewolokumabu)/inklisiranu po kolejnych 4–6 tygodniach.

U większości pacjentów bardzo wysokiego ryzyka jest to bowiem jedyna szansa, by osiągnąć cel terapeutyczny zgodnie z zasadami potocznie określanymi „im niżej, tym lepiej”, a także w myśl reguły „im szybciej, tym lepiej” [6]. Należy zwrócić uwagę, że w Polsce rzadko stosowane są maksymalne tolerowane dawki statyn (<5%), a w pełni refundowana i optymalna standardowa terapia, czyli statyna w dużej dawce w połączeniu z ezetymibem, powodująca obniżenie LDL-C o około 65%, stosowana jest jedynie u 18%

chorych w ciągu pierwszego roku po zawale serca, według najnowszych wyników badania KOS-LIPID [19].

Wyniki badania POLASPIRE wskazują, że w Polsce w grupie pacjentów z OZW częstość zalecania statyn w dużej dawce przy wypisie z oddziałów kardiologicznych wynosi jedynie 68% [20]. W efekcie tylko 38% pacjentów po roku od hospitalizacji osiągało stężenie LDL-C poniżej 1,8 mmol/l (<70 mg/dl), a 16% — poniżej 1,4 mmol/l (<55 mg/dl) [20].

Skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych to przede wszystkim uzyskanie docelowych wartości stężenia LDL-C. Sukces leczenia wyraża się przez liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, których uniknięto. Kluczowe dla powodzenia terapii dyslipidemii jest stworzenie właściwych relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, co pozwala choremu zrozumieć, czym jest choroba, a także poznać cel i oczekiwane efekty leczenia. Dane z badania WOBASZ II

wskazują, że w odniesieniu do ogólnej populacji Polski jedynie 6% osób z hipercholesterolemią jest leczonych skutecznie, 15% jest leczonych nieskutecznie, a pozostałe osoby albo nie wiedzą o chorobie, albo wcale nie otrzymują leczenia farmakologicznego [6, 21]. By zwiększyć skuteczność terapii oraz liczbę pacjentów bardzo wysokiego ryzyka znajdujących się w celu terapeutycznym, zaleca się obecnie natychmiastowe leczenie skojarzone statyną z ezetymibem, najlepiej w postaci tabletki złożonej [6]. Już w kwietniu 2021 roku ILEP zaproponował, by dla pacjentów po OZW z wyjściowym wysokim stężeniem LDL-C (odpowiednio >100 [2,5 mmol/l] dla pacjentów wcześniej nieoptymalnie leczonych oraz >120 [3 mmol/l] dla nieleczonych), chorych z rodzinną hipercholesterolemią oraz z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rekomendować natychmiastowe leczenie skojarzone, by przyspieszyć osiągnięcie celu terapeutycznego LDL-C oraz zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [17]. To podejście zostało następnie przyjęte zarówno przez *Task Force EAS*, wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 oraz w licznych opiniach ekspertów, którzy proponują jego implementację u wszystkich pacjentów bardzo wysokiego ryzyka [6, 22–24].

W codziennej praktyce efektywne obniżenie stężenia LDL-C i osiąganie zakładanych celów terapii stanowi ogromne wyzwanie. Przykładem jest wielośrodkowe obserwacyjne badanie DA VINCI, przeprowadzone w latach 2017–2018 w 18 krajach, w tym w Polsce. Do badania włączono 5888 pacjentów i oceniano osiągnięcie celów terapeutycznych zgodnych z wytycznymi ESC z 2016 i 2019 roku [25]. W Polsce w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego cel terapii dla LDL-C, według obowiązujących wytycznych z 2019 roku, osiągnięto zaledwie u 17% pacjentów [2]. Przyczyną tak niezadowalających wyników bez wątpienia było zbyt rzadkie stosowanie wysokich dawek statyn oraz leczenia skojarzonego z ezetymibem. Wyniki tego rejestru wskazują, iż w codziennej praktyce, aby osiągnąć cel terapii, niezbędne jest stosowanie terapii skojarzonej statyną z innymi lekami hipolipemizującymi. Pośród innych potencjalnych przyczyn tak niskiego odsetka osiągniętych celów terapii dla LDL-C można wskazać: po stronie lekarza — inercję diagnostyczną i terapeutyczną, a po stronie pacjenta — niską adherencję, niechęć do stosowania dużych dawek statyn oraz terapii skojarzonej, obawę przed wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze statynami oraz wysoki koszt leków, takich jak inhibitory PCSK9 (alirokumab, ewolokumab) czy inkilisiran oraz ograniczone wskazania refundacyjne [14, 26].

Z brakiem adherencji wiąże się zjawisko nietolerancji statyn, którego częstość występowania według wyników metaanalizy, obejmującej dane prawie 4,2 miliona pacjentów na świecie wynosi 9,1%, a jeśli nietolerancja jest rozpoznawana z wykorzystaniem istniejących definicji, w tym definicji ILEP, jej częstość wynosi od 5,9% do 7% [27, 28]. Szacuje się, że pełna nietolerancja statyn dotyczy tylko 2% pacjentów [29].

Upraszczając, nietolerancję statyn należy definiować jako brak możliwości stosowania odpowiedniej terapii statynami, zarówno co do preparatu, jak i dawki, adekwatnie do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego [30]. Reasumując, nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi, ale także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt „słabej statyny” w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego [30, 31].

Zaburzenia lipidowe wciąż stanowią wyzwanie diagnostyczne, ale przede wszystkim terapeutyczne. Trudność sprawia zarówno właściwa ocena ryzyka pacjentów, jak i włączenie odpowiedniego leczenia, przestrzeganie zaleceń farmakologicznych oraz niefarmakologicznych: odpowiednia dieta, redukcja masy ciała, czy regularny wysiłek fizyczny [32]. Dołącza się do tego inercja terapeutyczna. Polega ona na niewłaściwym doborze terapii — najczęściej niewystarczająco intensywnym leczeniu statynami i niestosowaniu leczenia skojarzonego. Do tego dochodzi zmniejszanie dawki statyny (deeskalacja terapii), na przykład w trakcie dodawania kolejnego leku niestatynowego, co potwierdził wynik badania KOS-LIPID [19]. Zbyt często zdarzają się także błędy polegające na zmniejszeniu dawki czy zaniechaniu terapii po uzyskaniu celu terapeutycznego [33]. Jest to zjawisko niebezpieczne, ponieważ, szczególnie u osób z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, zwiększa prawdopodobieństwo ponownego incydentu sercowo-naczyniowego [11, 30].

Konieczne jest zatem ściśle monitorowanie stosowania się do zaleceń, zwłaszcza u chorych po przebytych zdarzeniach sercowo-wieńcowym lub naczyniowo-mózgowym. Wykazano, że ściśle, ponad 90-procentowe stosowanie się do zaleceń stosowania statyn, w porównaniu ze stosowaniem się do zaleceń <50% (ocenianym przy użyciu wskaźnika posiadania leku), związane jest z 30-procentowym zmniejszeniem ryzyka zgonu w niespełna 3-letniej obserwacji [34]. Ważna jest również edukacja pacjentów i obecność skutecznie działających programów profilaktycznych w tym zakresie.

W celu zwiększenia przestrzegania zaleceń PTK i PTL proponują zapisy w karcie wypisowej pacjenta po zawale mięśnia sercowego, jasno określające, jakie leki powinny być stosowane i jakie wartości LDL-C należy osiągnąć (załącznik 1). Następnie, jeżeli docelowe stężenia LDL-C nie zostaną osiągnięte, wskazują, których pacjentów można kierować do programu leczenia zaburzeń lipidowych (programu lekowego B.101).

#### **Leczenie hipolipemizujące u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) — podsumowanie wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 [6]:**

- U każdego chorego z OZW należy jak najszybciej włączyć maksymalną tolerowaną dawkę statyny dla osiągnięcia celu terapeutycznego.
- U każdego chorego z OZW można rozważyć także natychmiastową terapię złożoną statyną z ezetymi-

bem, najlepiej w postaci preparatu złożonego, by jak najszybciej uzyskać cel terapeutyczny dla LDL-C.

- U każdego chorego z OZW należy rozważyć podanie nasycającej dawki silnej statyny (atorwastatyna, rosuvastatyna) przed przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*).
- U każdego chorego należy ocenić stężenie LDL-C w 4.–6. tygodniu po wypisie ze szpitala.
- U każdego chorego po OZW należy dążyć do osiągnięcia, możliwie jak najszybciej, stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl), w celu skutecznej prewencji kolejnych incydentów.
- U każdego chorego spełniającego definicję ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dążyć do osiągnięcia stężenia LDL-C <1,0 mmol/l (<40 mg/dl).
- U każdego chorego po OZW leczenie hipolipemizujące należy prowadzić dożywno.

- Duży odsetek chorych po OZW wymaga leczenia skojarzonego w celu uzyskania celu terapeutycznego.
- Pomocne w leczeniu, w tym służące poprawie współpracy z chorym, są dostępne na rynku preparaty łączone.

Kontrola stężenia cholesterolu LDL we krwi to praca zespołowa. Konieczna jest współpraca pomiędzy pacjentem a lekarzem, stosowanie się do zaleceń i regularne przyjmowanie leków, osiągnięcie i utrzymanie celów terapeutycznych. Ważnym elementem współpracy jest ciągłe, nieustające doszkadzanie lekarzy oraz edukacja pacjentów dotycząca celów terapii, sposobów osiągnięcia celów i korzyści z kontynuacji leczenia. Szczególnej opieki i stałej kontroli stężenia poziomu LDL-C wymagają pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz chorzy, którzy nie odpowiadają na leczenie, gdyż w ich przypadku zaniechanie bądź niewłaściwe leczenie może mieć szczególnie poważne konsekwencje [35].

## ZAŁĄCZNIK 1.

### Propozycja wpisu do karty pacjenta informacji o celach terapeutycznych leczenia hipercholesterolemii po zawale serca

Jest Pani/Pan pacjentką/pacjentem po zawale serca. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kolejnego zawału serca, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu czy miażdżycy tętnic kończyn dolnych (objawiającej się bólami łydek lub ud podczas chodzenia), która może prowadzić do amputacji kończyny, należy przestrzegać zaleceń ustalonych przez międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe.

Po przebyciu zawału serca należy regularnie kontrolować stężenie cholesterolu frakcji LDL i **osiągnąć docelowe wartości stężenia cholesterolu LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l)**. Cel ten można osiągnąć poprzez:

- Przyjmowanie jak największych dawek, o ile są dobrze tolerowane, silnych statyn, takich jak atorwastatyna lub rosuvastatyna. (Jeśli wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest bardzo wysokie należy od razu włączyć leczenie statynami z ezetymibem).
- Jeśli po 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wynosi powyżej 55 mg/dl, natychmiastowe dołączenie do atorwastatyny lub rosuvastatyny **ezetymib w dawce 10 mg/dobę**.
- Jeżeli po kolejnych 4–6 tygodniach stężenie cholesterolu LDL wciąż nie jest niższe niż 55 mg/dl, dołączenie do statyny i ezetymibu nowoczesnego i skutecznego **inhibitora białka PCSK9 (alirokumab, ewelokumab — zastrzyk podskórny co 2–4 tygodnie, lub inkilisiran — zastrzyk podskórny podawany 2 razy do roku)**.

**UWAGA!** Pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka uprawnieni są do nieodpłatnego otrzymania tych leków w ramach programu finansowanego przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia (program leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi B101). O możliwość uczestniczenia w tym programie należy **zawsze zapytać swojego lekarza** rodzinnego lub kardiologa w przychodni.

- Poza obniżeniem cholesterolu **LDL <55 mg/dl (<1,4 mmol/l)** — należy również zmienić styl życia (dieta z niską zawartością cholesterolu, regularna aktywność fizyczna o indywidualnie dobranej intensywności) oraz kontrolowanie innych czynników ryzyka miażdżycy (skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, zaprzestanie palenia papierosów i nieużywanie innych produktów tytoniowych).

### Informacje o artykule

**Konflikt interesów:** PM — Amgen, Novartis, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Aventis, Servier; AW — Amgen, Novartis, Sanofi-Aventis; JS — Polpharma, Novartis; PJ — Amgen, KRKA, Polpharma, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Zentiva; MB — Amgen, Daichii Sankyo, KRKA, Polpharma, Novartis,

Sanofi-Aventis, Teva, Zentiva; MS — Adamed, Novartis, Pfizer. Inni autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

Piśmiennictwo znajduje się w Kardiologii Polskiej: *Kardiologia Polska* 2023; 81(7–8): 818–823.