

Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka

Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Current issues in management of dyslipidemia — Declaration of Sopot
Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group
on Cardiovascular Pharmacotherapy

Krzysztof J. Filipiak¹, Barbara Cybulska^{2, 3}, Dariusz Dudek⁴, Stefan Grajek⁵, Janusz Gumprecht⁶, Jacek Imiela¹, Piotr Jankowski⁴, Jarosław D. Kasprzak⁷, Artur Mamcarz¹, Krzysztof Narkiewicz⁸, Andrzej Rynkiewicz⁸, Janusz Siebert⁸, Andrzej Tykarski⁵, Beata Woźniakowska-Kapłon⁹, Tomasz Zdrojewski⁸

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie

³Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁴Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze

⁷Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁸Gdański Uniwersytet Medyczny

⁹Uniwersytet Humanistyczno-Przyrodniczy im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Ekspertsi zebrani w Sopocie na I Zimowym Spotkaniu Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, analizując aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce, w trosce o jakość jej wykrywania i leczenia, sformułowali wnioski dotyczące tego zagadnienia, z perspektywy przełomu 2010 i 2011 roku. Wnioski te, poparte przez innych ekspertów, brzmią następująco:

- 1) **zaburzenia lipidowe stanowią główny, modyfikowalny czynnik ryzyka** chorób układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce między innymi nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Interwencje terapeutyczne (niefarmakologiczne i farmakologiczne), których celem jest modyfikacja profilu lipidowego, cechuje korzystny współczynnik efektywności kosztowej, a z punktu widzenia populacyjnego, w wybranych przedziałach wiekowych z uwzględnieniem płci, modyfikacja taka wiąże się z największym efektem prozdrowotnym w stosunku do modyfikacji innych czynników ryzyka;
- 2) **wykrywanie zaburzeń lipidowych w praktyce klinicznej jest w Polsce niedostateczne** — nie tylko zbyt rzadko przeprowadza się kontrolne badania lipidogramu, ale także ogranicza się oznaczanie po-

szczególnych frakcji cholesterolu. Pełny lipidogram (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy) powinien być oznaczany w ramach panelu badań podstawowych u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz u osób z grupy podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W Polsce zaburzenia lipidowe stanowią ważny problem zdrowotny dzieci i młodzieży oraz dorosłych w wieku produkcyjnym i poprodukcyjnym. Dlatego niezbędne jest wnikliwe i systematyczne monitorowanie sytuacji epidemiologicznej w populacji ogólnej i w grupach wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. Wyniki przekrojowych i prospektywnych badań epidemiologicznych powinny zostać wykorzystane do intensywnych analiz ryzyka sercowo-naczyniowego, modelowania efektów interwencji populacyjnych i w grupach wysokiego ryzyka oraz do szczegółowych analiz ekonomicznych. U każdej zdrowej osoby, najpóźniej w 40. roku życia, powinno zostać oznaczone przynajmniej stężenie cholesterolu całkowitego (optymalnie — pełny lipidogram) w celu oszacowania jej ryzyka w zalecanym przez *European Society of Cardiology* systemie SCORE. Badaniu stężenia cholesterolu całkowitego należy również poddać osoby

nieobjęte jeszcze systemem SCORE, preferencyjnie w 20. roku życia, a w przypadku stwierdzenia jego podwyższonych stężeń należy wykonać pełny lipidogram. Coraz więcej danych przemawia za celowością poszerzenia w przyszłości badania lipidowego o oznaczenie stężeń apolipoproteiny A oraz apolipoproteiny B;

- 3) **z punktu widzenia lekarza praktyka podstawowymi zaburzeniami lipidowymi są: hipercholesterolemia** (zbyt wysokie stężenia cholesterolu frakcji LDL), **dyslipidemia aterogenna** (złożone zaburzenia lipidowe obejmujące: obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, podwyższone stężenie triglicerydów, niekorzystne zmiany w subfrakcjach cholesterolu frakcji LDL — zwiększenie stężenia małych, gęstych, aterogennych cząsteczek frakcji LDL) oraz **dyslipidemia mieszana**, gdy podwyższonemu stężeniu triglicerydów i obniżonemu stężeniu cholesterolu frakcji HDL towarzyszy podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL. Inne, ugruntowane podziały zaburzeń lipidowych tracą obecnie na znaczeniu i nie mają istotnych implikacji w codziennej praktyce klinicznej;
- 4) **w zakresie terapii hipercholesterolemii podstawowe znaczenie mają inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny). W Polsce podstawowym problemem terapii statynowej jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy** (średnie dawki simwastatyny — 20 mg/d., atorwastatyny — 20 mg/d.), nieodpowiadających dawkom o udowodnionych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych korzyściach terapeutycznych. Zbyt rzadko sięga się w Polsce po najsilniejsze statyny, a ponadto nie jest dostatecznie rozpowszechnione przekonanie o konieczności długotrwałej terapii tymi lekami. **W świetle obecnej wiedzy u niemal wszystkich pacjentów leczenie statyną powinno być bezterminowe** i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby, zwykle co 6 miesięcy i/lub po każdej zmianie dawki. Błędem jest nieumotywowane odstawienie statyny wyłącznie w celu weryfikacji stężeń cholesterolu u pacjenta nieprzyjmującego leków. Należy podkreślić konieczność stosowania statyn u wszystkich pacjentów z cho-

robą wieńcową lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym, bez względu na stężenie cholesterolu, oraz przestrzegania paradygmatu obniżania stężenia **cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)** w tej grupie pacjentów. U osób szczególnie zagrożonych, z udokumentowaną chorobą wieńcową, obciążonych kilkoma współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i/lub cukrzycą, celowe jest obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL do wartości **poniżej 80 mg/dl (< 2 mmol/l)**. Należy stale przypominać, że **statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej;**

- 5) **alternatywną metodą osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL, poza stosowaniem silniejszych pod względem hipolipemizującym statyn, w większych niż praktykowane obecnie dawkach, może być dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu.** Lek ten można łączyć z każdą ze statyn, a jego silne, synergistyczne ze statynami działanie hipolipemizujące umożliwia skuteczne obniżanie stężeń cholesterolu frakcji LDL przy podawaniu mniejszych dawek leków podstawowych (statyn). Jest to szczególnie korzystne u chorych nietolerujących większych dawek statyn, wykazujących działania niepożądane tych leków oraz u tych, u których maksymalne tolerowane dawki statyn wciąż nie umożliwiają osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych w zakresie wartości cholesterolu frakcji LDL (ciężka hipercholesterolemia, w szczególności uwarunkowana genetycznie). Szczególnie praktyczne jest stosowanie, niedostępnych na polskim rynku, złożonych preparatów statyn (simwastatyny) z ezetimibem w jednej tabletkie. Połączenie simwastatyny z ezetimibem korzystnie modyfikuje rokowanie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie SHARP). Znaczenie takiej terapii skojarzonej w populacji osób po zawale serca zostanie zweryfikowane w prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym IMPROVE-IT;

- 6) **zbyt małe dawki statyn, wybór statyn o słabym działaniu hipolipemizującymi, zbyt krótki okres ich podawania łącznie z nieuzasadnionym zaprzestaniem terapii, a także rzadkie stosowanie w Polsce terapii skojarzonej (statyny z ezetimibem) skutkuje obserwowaną od wielu lat małą skutecznością osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL.** Na podstawie wielu badań epidemiologicznych, obejmujących łącznie populację ponad 100 000 dorosłych Polaków (STOK, SPOK, Rejestr Ezetrol, 3 ST-POL), można szacować, że wśród leczonych w Polsce osób, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL powinno zostać obniżone do wartości poniżej 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l), **udaje się to osiągnąć zaledwie u 12%.** Istnieje pilna potrzeba takiej modyfikacji polityki refundacyjnej leków, wraz z wdrożeniem dodatkowych programów terapeutycznych, która przełoży się na wyraźną poprawę tego odsetka;
- 7) **w zakresie terapii dyslipidemii aterogennej mogą mieć zastosowanie fibraty i preferowany obecnie lek z tej grupy — fenofibrat,** cechujący się najniższym ryzykiem wywołania rabdomiolizy. Szczególnie ważna w tym typie dyslipidemii jest prozdrowotna zmiana stylu życia z modyfikacją diety i intensyfikacją aktywności fizycznej. Równocześnie konieczna jest normalizacja stężeń cholesterolu frakcji LDL — według ogólnych zasad, do czego zwykle niezbędna jest statyna. Osiąganie docelowych stężeń cholesterolu frakcji LDL nadal pozostaje pierwszorzędowym celem terapii także w tym typie zaburzeń lipidowych, chociaż koncepcja tak zwanego **ryzyka rezydualnego** (wciąż podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe pomimo właściwej kontroli wartości cholesterolu frakcji LDL) sugeruje korzyści z dodatkowej modyfikacji stężeń cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. W związku z tym **w ostatnich latach można zaobserwować poszerzenie się wskazań do terapii skojarzonej statyną (simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna) i fibratem,** chociaż w wielu sytuacjach zaleca się inne leki — zarówno obniżające stężenie triglicerydów (kwasy omega-3 w odpowiednio dużych dawkach), jak i podwyższające stężenie cholesterolu frakcji HDL (kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu, obecnie niedostępny w Polsce). Każda terapia skojarzona 2 i 3 lekami hipolipemizującymi niesie ze sobą wyższe ryzyko działań niepożądanych, w tym rabdomiolizy, jednak nie jest to powód do uznania jej *a priori* za przeciwwskazaną. Przykładowy sposób sugerowanego kojarzenia dostępnych obecnie na świecie leków hipolipemizujących podano w tabeli.
- 8) **widoczne jest stałe poszerzanie się możliwości zarówno różnych modeli terapii skojarzonej w zaburzeniach lipidowych, jak i oferty komercyjnej w zakresie wygodnych, skutecznych leków złożonych.** Niestety, w odróżnieniu od złożonych leków hipotensyjnych, w Polsce złożone leki hipolipemizujące nie są dostępne ani refundowane (złożone preparaty simwastatyny z ezetimibem, złożone preparaty statyn z kwasem nikotynowym lub fenofibratem). W tym zakresie polscy pacjenci są pozbawieni dostępu do nowoczesnego leczenia;
- 9) **badane obecnie nowe leki hipolipemizujące rozszerzą w przyszłości armamentarium środków farmaceutycznych do walki z dyslipidemią, a dołączone do już stosowanych schematów farmakoterapii ugruntują paradygmat leczenia skojarzonego.** Inhibitory CEPT (anacetrapib, dalcetrapib), zwiększające stężenie cholesterolu frakcji HDL, oraz inhibitory fosfolipazy A2 (warespladib), a także inne procedury terapeutyczne (testowane we wstępnych badaniach klinicznych szczepionki anti-CEPT, wlewy z apolipoproteiny A) mogą stać się w przyszłości cennym uzupełnieniem terapii statynowej, chociaż ich ostateczne miejsce w farmakoterapii zostanie zweryfikowane w prospektywnych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach;
- 10) **zarówno szersze stosowanie nowoczesnego leczenia dyslipidemii oraz wdrażanie nowych schematów terapeutycznych, jak i działania na rzecz większej dostępności do złożonych leków hipolipemizujących w Polsce powinno być przedmiotem wspólnych działań lekarzy wielu specjalności, w tym: internistów, kardiologów, hipertensjologów, diabetologów, nefrologów, neurologów i lekarzy rodzinnych.**

Tabela. Przykładowe sposoby kojarzenia leków hipolipemizujących dostępnych na świecie

	Statyna	Fibrat (fenofibrat)	Ezetimib	Kwas nikotynowy	Kwas omega-3	Ezetimib/kwas nikotynowy
Statyna		Możliwość uzyskania dodatkowych korzyści w przypadku terapii skojarzonej w określonej subpopulacji osób — dyslipidemia mieszana, dyslipidemia aterogenna (badanie ACCORD LIPID)	Korzyści terapeutyczne w grupie osób z przewlekłą chorobą nerek (SHARP); bardziej skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL — stosować w razie niemożności uzyskania docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL poprzez monoterapię statyną (brak badań dotyczących zastosowania w prewencji wtórnej)	Potencjalnie korzystne efekty przeciwniażdżycowe — silne podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżanie stężenia triglicerydów (ARBITER 6-HALTS)	Pacjenci po zawale serca z towarzyszącą hipertriglicerydemią lub chorzy z kardiomiopatią niedokrwienną, wskazaniami do przyjmowania statyn i cechami objawowej niewydolności serca	Połączenie trójlekowe o szczególnie korzystnym wpływie na podwyższenie stężenia cholesterolu subfrakcji HDL: HDL2a, HDL2b, HDL3a
Fibrat (fenofibrat)	Patrz wyżej		Sugerowane u chorych nietolerujących żadnych, nawet małych, dawek statyn	Sugerowane u chorych z cechami zespołu metabolicznego, niskimi stężeniami cholesterolu frakcji HDL i wysokimi stężeniami triglicerydów (dyslipidemia aterogenna)	Sugerowane u chorych z podwyższonymi stężeniami triglicerydów	Połączenie trójlekowe — sugerowane u chorych z ciężką dyslipidemią mieszaną, nietolerujących żadnych, nawet małych, dawek statyn
Ezetimib	Patrz wyżej	Patrz wyżej		Sugerowane u chorych z dyslipidemią mieszaną, nietolerujących żadnych, nawet małych, dawek statyn	Sugerowane u chorych z dyslipidemią mieszaną i wysokimi stężeniami triglicerydów, nietolerujących statyn	
Kwas nikotynowy	Patrz wyżej	Patrz wyżej	Patrz wyżej		Dyslipidemia aterogenna	
Kwas omega-3	Patrz wyżej	Patrz wyżej	Patrz wyżej	Patrz wyżej		Połączenie trójlekowe — brak doniesień, dyslipidemia mieszana z nietolerancją statyn