

Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotka

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**

Przedrukowano z: Choroby Serca i Naczyń 2011, tom 8, nr 1, strony 1–4

Eksperci 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, dystan-

sując 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 stosun-

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 Wożakowska-Kapton⁹,
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

ku 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 poszczególnych 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 lipi-
- dowego o oznaczanie 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 chorobą 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 najszerszej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania 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 chole-

sterolu 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 aterogenicnej mogą mieć zastosowanie fibraty i preferowany obecnie lek z tej grupy — fenofibrat,** cechujący się najniższym ryzykiem wywoływania rabdomiolizy. Szczególnie ważna w tym typie dyslipidemii jest prozdrowotna zmiana stylu życia z modyfikacją diety i intensyfikacją ak-

tywności fizycznej. Równocześnie konieczna jest normalizacja stężeń cholesterolu frakcji LDL — według ogólnych zasad, do czego zwykle niezbędna jest statyna. Osiągnięcie 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 poszerzanie się wskazań do terapii skojarzonej statyną (simwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna) i fibratem**, chociaż w wielu sytuacjach zaleca się inne leki — zarówno obniżające stężenie triglicerydów (kwas 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 rhabdomyolizy, 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 anty-CEPT, wlewy z apolipoproteiny A) mogą stać się w przyszłości cennym uzupełnieniem terapii statynowej, chociaż ich ostateczne miejsce w farmakoterapii zostanie zweryfikowane w perspektywnych, 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 przeciwnadciężycowe — silne podwyższanie 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 podwyższanie 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