

# Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland — 2<sup>nd</sup> Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy

Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2</sup>, Artur Mamcarz<sup>3</sup>, Marcin Barylski<sup>4</sup>, Barbara Cybulska<sup>5</sup>, Rafał Dąbrowski<sup>6</sup>, Jarosław Drożdż<sup>7</sup>, Dariusz Dudek<sup>8</sup>, Grzegorz Dzida<sup>9</sup>, Edward Franek<sup>10, 11</sup>, Jerzy Górny<sup>12</sup>, Stefan Grajek<sup>13</sup>, Maciej Haberka<sup>14</sup>, Jacek Imiela<sup>15</sup>, Piotr Jankowski<sup>16</sup>, Jarosław D. Kasprzak<sup>17</sup>, Marek Koziński<sup>18</sup>, Dariusz Kozłowski<sup>19</sup>, Katarzyna Mizia-Stec<sup>20</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>21</sup>, Janusz Siebert<sup>22</sup>, Władysław Sinkiewicz<sup>23</sup>, Andrzej Tykarski<sup>24</sup>, Krystyna Widecka<sup>25</sup>, Tomasz Zdrojewski<sup>26</sup>

<sup>1</sup>I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>4</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>5</sup>Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa

<sup>6</sup>II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>7</sup>Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>8</sup>II Oddział Kliniczny Kardiologii oraz Interwencji Sercowo-Naczyniowych, Szpital Uniwersytecki, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>9</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

<sup>10</sup>Zakład Kliniczno-Badawczy Epigenetyki, Instytut Medycyny Klinicznej i Doświadczalnej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

<sup>11</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW, Warszawa

<sup>12</sup>Oddział Kardiologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Olsztyn

<sup>13</sup>I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>14</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>15</sup>Międzyzleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>16</sup>Instytut Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

<sup>17</sup>Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>18</sup>Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

<sup>19</sup>Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>20</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

<sup>21</sup>Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>22</sup>Międzyzucelniane Centrum Kardiologii, Katedra Medycyny Rodzinnej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

<sup>23</sup>II Katedra Kardiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

<sup>24</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>25</sup>Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>26</sup>Zakład Prewencji i Dydaktyki, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

Recenzenci dokumentu:

prof. dr hab. n. med. Longina Kłosiewicz-Latoszek (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa,

tel: +48 22 599 18 18, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Na przełomie roku minęły 4 lata od czasu opublikowania stanowiska Ekspertów Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) dotyczącego problemów terapii dyslipidemii w Polsce [1]. Inicjatywa ta stanowiła pokłosie dyskusji ekspertów podczas Zimowego Spotkania SFSN PTK w Sopocie w grudniu 2010 r. Sformułowano wówczas 10 wniosków, które wielokrotnie stanowiły punkt odniesienia w debatach, spotkaniach i sympozjach dotyczących terapii zaburzeń lipidowych i prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Popularność dokumentu, która przerosła oczekiwania autorów, oraz istotne wydarzenia, które miały miejsce w ciągu ostatnich lat, stanowią uzasadnienie dla podjęcia próby aktualizacji ówczesnego stanowiska grupy ekspertów w przedstawionej II Deklaracji Sopockiej. Odnosi się ona do obecnych krajowych realiów, zagadnień poruszanych w I Deklaracji Sopockiej, zawiera elementy komentarza do zaleceń europejskich i amerykańskich, które ukazały się w okresie między pojawieniem się I oraz II Deklaracji Sopockiej, przytacza wyniki opublikowanych w ostatnich latach badań klinicznych dotyczących dyslipidemii. Wzorem I Deklaracji Sopockiej najistotniejsze zagadnienia ujęto w postaci krótkich i zwięzłych punktów. Autorzy niniejszego dokumentu to eksperci SFSN PTK, współautorzy I Deklaracji Sopockiej oraz zaproszeni do jej sygnowania szczególnie aktywni gospodarze organizowanych w ciągu ostatnich 3 lat konferencji naukowo-dydaktycznych SFSN PTK: Lipidologia 2012, Lipidologia 2013, Lipidologia 2014. Zgodnie z tradycją powoływania grupy ekspertów — corocznego, Zimowego Spotkania SFSN PTK w Sopocie pozostawiono nazwę dokumentu „Deklaracja Sopocka”.

**1. Zaburzenia lipidowe nadal pozostają głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, dystansując pod względem częstości występowania w Polsce m.in. nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej.** Wstępne wyniki badania NATPOL 2011 ujawniły, że hipercholesterolemia występuje u 61% (18 mln) dorosłych Polaków (w wieku 18–79 lat). Aż w 65% przypadków hipercholesterolemia pozostaje nierozpoznana, a jedynie u 8% pacjentów jest leczona skutecznie. Porównując te dane z wynikami badania NATPOL z 2002 r., należy stwierdzić, że rozpowszechnienie hipercholesterolemii w ciągu ostatniej dekady zmniejszyło się nieznacznie, bo o 1%, a stężenie cholesterolu (w latach 1991–2005) zmniejszyło się u mieszkańców Polski średnio o 16 mg/dl (0,4 mmol/l). Jednocześnie w 2 ostatnich dekadach średnia długość życia Polaków wydłużyła się o 6 lat i wynosi ok. 73 lata u mężczyzn i 81 lat u kobiet. W dużej mierze za wydłużenie życia w naszym kraju odpowiada redukcja śmiertelności z powodu choroby wieńcowej. W badaniu IMPACT wykazano, że czynnikami, które zdecydowały o zmniejszeniu

śmiertelności z powodu choroby wieńcowej w Polsce w latach 1991–2005 była w 54% modyfikacja czynników ryzyka, a w 39% korzystna zmiana średniego stężenia cholesterolu w polskiej populacji [2]. Obrazuje to korzystny trend zachodzących zmian w naszym kraju, a jednocześnie stanowi dowód na celowość podejmowania starań zmierzających do modyfikacji stężenia cholesterolu na poziomie jednostkowym i populacyjnym. Podstawy nowoczesnej prewencji chorób serca i naczyń stanowią: strategia postępowania w grupie dużego i bardzo dużego ryzyka oraz strategia populacyjna.

**2. Ocena profilu lipidowego wg obowiązujących europejskich wytycznych powinna być przeprowadzana u osób z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, obciążonych rodzinnie przedwczesną miażdżycą, otyłych, palących tytoń, z przewlekłą chorobą zapalną, przewlekłą chorobą nerek (CKD), rodzinną dyslipidemią w wywiadzie. Badanie powinno się również rozważyć u mężczyzn powyżej 40. rż. i u kobiet powyżej 50. rż.** Poza podstawowym panelem badań: stężenie cholesterolu całkowitego (TC), frakcji cholesterolu LDL (LDL-C) i HDL (HDL-C) oraz triglicerydów (TG) można rozważać oznaczanie apolipoproteiny B (apoB) u osób charakteryzujących się dużym ryzykiem lub obciążonych rodzinnie oraz wyliczenie wartości cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C) w przypadku dyslipidemii mieszanej, cukrzycy, zespołu metabolicznego, CKD [3].

**3. Klasyfikacja kliniczna zaburzeń lipidowych obejmuje:**

- **hipercholesterolemię** [zwiększone stężenie LDL-C w osoczu, LDL  $\geq 115$  mg/dl (3,0 mmol/l), TC  $\geq 190$  mg/dl (5,0 mmol/l)];
- **aterogenną dyslipidemię** [współistnienie zwiększonego stężenia TG  $\geq 150$  mg/dl (1,7 mmol/l), małego stężenia HDL-C  $< 40$  mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i  $< 45$  mmol/dl (1,2 mmol/l) u kobiet oraz nieprawidłowych cząstek LDL, tzw. małych gęstych LDL-C]. Stężenie LDL-C może być w tym przypadku prawidłowe lub podwyższone, co określa się wówczas jako **dyslipidemię mieszaną** lub **złożoną**. Aterogenna dyslipidemia jest ważnym czynnikiem sprzyjającym ryzyku rezydualnemu powstawania zmian makroangiopatycznych;
- **hipertriglicerydemię** charakteryzującą się różnego stopnia zwiększonym stężeniem TG, poczynając od wartości  $> 150$  mg/dl (1,7 mmol/l), przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C. Podwyższenie stężenia TG stanowi składową aterogennej dyslipidemii i zespołu metabolicznego, może być ona markerem przewlekłego stanu zapalnego, insulinooporności, stanu prozakrzepowego

i zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Przy znacznej hipertriglicydemii ( $> 500$  mg/dl) występuje zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki.

Hipercholesterolemia występuje w jednej z trzech postaci:

- **hipercholesterolemii rodzinnej** (FH, *familial hypercholesterolemia*) — postać homozygotyczna: 1 przypadek na milion osób w populacji — 1/160 000 do 1/1 000 000, postać heterozygotyczna: 1/200 do 1/500;
- **rodzinnego defektu apolipoproteiny B-100** (apoB-100; 1/700–800);
- **hipercholesterolemii wielogenowej** (1/10–20; uwarunkowana licznymi polimorfizmami genetycznymi i nieprawidłową dietą).

Śmiertelność z powodu choroby wieńcowej wśród młodych dorosłych z FH przed erą leczenia statynami była kilkadziesiąt razy wyższa w porównaniu z osobami zdrowymi. Obecnie, gdy dostępne są skuteczne i bezpieczne leki hipolipemizujące, istnieje szansa na znaczne wydłużenie przeżycia tych chorych. Dlatego tak ważna jest ich identyfikacja w jak najmłodszym wieku i wczesne rozpoczęcie leczenia [4]. W celu rozpoznania FH (w postaci homozygotycznej stężenie TC wynosi 700–1200 mg/dl, w postaci heterozygotycznej FH i rodzinnym defekcie apoB-100 stężenie TC wynosi 350–500 mg/dl) należy wykazać duże stężenie LDL-C również u krewnych pierwszego stopnia lub potwierdzić kliniczny obraz przedwczesnych schorzeń miażdżycowych.

**4. Głównym celem leczenia w dyslipidemiach**, opierając się na wytycznych europejskich z 2011 r. [3], jest zmniejszenie stężenia LDL-C obligatoryjnie do wartości docelowych, które wynoszą:

- dla osób o **bardzo dużym ryzyku sercowo-naczyniowym (CV)** (udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi, CKD z przeszacowaniem kłębuszkowym (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, SCORE  $\geq 10\%$ )  **$< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l)**;
- dla osób o **dużym ryzyku CV** (znacznie podwyższony poziom pojedynczego czynnika ryzyka, SCORE  $\geq 5$  i  $< 10\%$ )  **$< 100$  mg/dl ( $< 2,5$  mmol/l)**;
- dla osób o **umiarkowanym ryzyku CV** (SCORE  $\geq 1$  i  $< 5\%$ )  **$< 115$  mg/dl (3 mmol/l)**.

Należy podkreślić, że powyższe, jasne, klarowne i spójne wytyczne europejskie obowiązujące na naszym kontynencie, również w Polsce, i wprowadzane do praktyki klinicznej od 2011 r. pozostają w sprzeczności z wytycznymi amerykańskimi [5]. Te ostatnie europejskim wyrazistym wartościom docelowym terapii przeciwstawiają mało precyzyjne zalecenie „intensywnej” i „umiarkowanej

intensywnej” terapii hipercholesterolemii za pomocą statyn, nie formułując konkretnych celów leczenia. Jedyną sprecyzowaną granicą, wokół której oscylują wartości docelowe, jest zalecenie obniżenia stężenia LDL-C o 50% w stosunku do wartości wyjściowej przy opcji intensywnej terapii statynami. Amerykański dokument przyjmuje określenie pierwotnej i wtórnej prewencji, a to rozróżnienie ustępuje miejsca w wytycznych europejskich grupom bardzo dużego, dużego, umiarkowanego i małego ryzyka CV. Kolejnym mało zrozumiałym punktem amerykańskiego dokumentu jest praktycznie ograniczanie zaleceń do grupy wiekowej 40–75 lat z mało przekonującą argumentacją na brak dowodów klinicznych dla innych grup wiekowych. Choć oba, europejski i amerykański, dokumenty wskazują na możliwość terapii skojarzonej przy nieosiąganiu celu lub nietolerancji statyn, to jednak wytyczne amerykańskie w istocie koncentrują się na leczeniu statynami, ignorując inne metody terapii dyslipidemii. Te istotne różnice cechujące oba dokumenty spowodowały, że Europejskie Towarzystwo Miażdżycy wskazało na konieczność stosowania na kontynencie europejskim wytycznych EAS/ESC z 2011 r. [3], odnosząc się z rezerwą do zaleceń amerykańskich. Nieczęsto zdarza się, aby europejskie towarzystwa naukowe tak *expressis verbis* dystansowały się od dokumentów pochodzących z drugiej półkuli. Warto pamiętać o tym, obserwując kampanię promocji amerykańskich wytycznych prowadzoną przez *National Lipid Association* i jego afiliowane narodowe oddziały. Sygnatariusze II Deklaracji Sopotckiej wspierają wytyczne europejskie, posługując się określeniem indywidualnego ryzyka i celów leczenia opartych na oznaczeniu LDL-C.

**5. Statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii.** Stanowią 91% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, ich zastosowanie systematycznie wzrasta. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji CV, a ich wpływ na redukcję śmiertelności z przyczyn CV udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Bezsprzecznie spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najsilniejsze działanie hipolipemizujące mają **rosuwastatyna** i **atorwastatyna**. Zważywszy na ograniczenia dotyczące większych dawek simwastatyny [w 2011 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) negatywnie zaopiniowała stosowanie 80 mg simwastatyny i skojarzeń jej większych dawek (40 mg, 20 mg) np. z amiodaronem, werapamilem czy cyklosporyną ze względu na zwiększone ryzyko miopatii], założenia terapii faktycznie można realizować za pomocą dwóch wymienionych poprzednio

statyn, dopasowując ich dawkę do celu leczenia i wyjściowego stężenia LDL-C. Najmniejsza zalecana dawka rosuvastatyny 5–10 mg jest równoważna co do siły działania hipolipemizującego z 20–30 mg atorwastatyny i 30–40 mg simwastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rosuvastatyny do atorwastatyny odpowiada bardziej ilorazowi 1 : 3 niż 1 : 2. Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rosuvastatyna zaś jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Różnice te są ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rosuvastatyny są bardzo rzadkie. Rosuvastatyna jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W badaniach wykazano, że rosuvastatyna nie wykazywała niekorzystnego działania na funkcję nerek u osób bez występującej wcześniej zaawansowanej choroby nerek [6]. Następstwem leczenia silnymi statynami może być białkomocz, który nie ma znaczenia predykcyjnego dla przewidywania ostrej bądź postępującej choroby nerek. Chociaż mnemotechniczne rozróżnienie: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla nerek” — „rosuvastatyna bezpieczniejsza dla wątroby” (wyniki badań PLANET I oraz PLANET II nadal nie doczekały się publikacji) stanowi w warunkach klinicznych ułatwienie przy wyborze terapii, nie byłoby rozsądnym, zbytnio upraszczając to hasło w praktyce, pozbawiać najsukureczniejszego leku hipolipemizującego na naszym rynku chorych, u których funkcja nerek na to pozwala (tj. przy eGFR > 30 ml/min) [7, 8].

**Nadrzędnym celem, co dobitnie podkreślono w obowiązującym europejskim dokumencie dotyczącym postępowania w dyslipidemii, jest uzyskanie docelowego stężenia LDL-C przy użyciu statyny, która taki wynik gwarantuje lub pozwala się do niego zbliżyć.** Jeśli nie osiąga się celu terapii, należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na silniejszą. W wytycznych nie wskazano konkretnej statyny nawet u chorych po ostrym zespole wieńcowym czy po angioplastyce wieńcowej. W przypadku atorwastatyny i rosuvastatyny, stosowanych w maksymalnych dawkach, dowiedziono regresji objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (ASTEROID, SATURN) [9, 10]. Chociaż w ostatnich latach występuje korzystna tendencja udziału w rynku i wzrostu zastosowania silniejszych statyn (atorwastatyna 43%, rosuvastatyna 18%), to nadal aż 31% przepisywanych leków hipolipemizujących to słabiej działające statyny.

W badaniach dotyczących statyn (występuje tu efekt klasy) zidentyfikowano niewielkie, ale wykrywalne ryzyko pojawienia się świeżej cukrzycy wśród osób stosujących te leki, szacowane na 9% w ciągu 4-letniej

obserwacji [11, 12]. Należy bardzo mocno podkreślić, że całkowite korzyści z terapii statynami dla rokowania sercowo-naczyniowego przeważają nad tym ryzykiem. W metaanalizach wykazano, że 4-letnie leczenie statynami 255 pacjentów spowoduje 1 przypadek cukrzycy i zapobiegnie 5,4 zgonom sercowym lub zawałom serca na każde zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l. Zwraca się uwagę, że ryzyko to jest nieco większe u osób stosujących silne statyny w dużych dawkach [13]. Z kolei ryzyko rozwoju cukrzycy podczas stosowania rosuvastatyny w próbie JUPITER ograniczało się do tych uczestników badania, u których występowały biochemiczne cechy upośledzonej tolerancji glukozy na czczo lub kilka elementów składowych zespołu metabolicznego, a więc już wyjściowo zagrożonych zwiększonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę [14]. U pacjentów z hipertriglicerydemią, dyslipidemią mieszaną, cukrzycą, zespołem metabolicznym, przewlekłą chorobą nerek, jeżeli kwalifikują się do grupy bardzo dużego ryzyka, należy rozważyć jako cel terapii zmniejszenie stężenia cholesterolu aterogenego, jakim jest nie-HDL-C, poniżej 100 mg/dl, a jeżeli kwalifikują się do grupy dużego ryzyka — poniżej 130 mg/dl. Stężenie nie-HDL-C stanowi różnicę między stężeniem TC i stężeniem HDL-C. Pewną wskazówką dotyczącą występowania insulinooporności u osób z nadwagą i otyłością może być iloraz TG/HDL wyższy od 2,27 u osób rasy białej.

6. **Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągnięcia celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu.** Lek można łączyć z każdą ze statyn; synergistyczne działanie takiego skojarzenia umożliwia osiągnięcie celu terapii przy stosowaniu mniejszych dawek statyn. Mimo korzystnego wpływu skojarzonej terapii simwastatyną z ezetimibem na rokowanie pacjentów z CKD w próbie SHARP [15], ze względu na protokół badania niepozwalający na sformułowanie jednoznacznych wniosków na temat wyższości skojarzonej terapii simwastatyny z ezetimibem nad monoterapią simwastatyną, FDA wydała negatywną opinię co do rejestracji leku złożonego z simwastatyny i ezetimibu (Vytorin®/Inegy®) u chorych z CKD. Niedługo poznamy wyniki trwającego, również w Polsce, prospektywnego, randomizowanego badania IMPROVE-IT oceniającego bezpieczeństwo i skuteczność leku złożonego z simwastatyny i ezetimibu, w porównaniu z monoterapią simwastatyną, u chorych z ostrym zespołem wieńcowym. W Stanach Zjednoczonych dostępny jest również lek złożony z atorwastatyny i ezetimibu (Liptruzet®). Terapia skojarzona (statyna z ezetimibem) jest stosowana obecnie w Polsce jedynie u nikłego odsetka chorych.



7. **W leczeniu chorych z dyslipidemią aterogenną lub hipertriglicydemią zastosowanie mają fibraty, spośród których preferowany jest**, obdarzony najmniejszym potencjałem interakcji w przypadku skojarzenia ze statyną, **fenofibrat**. Fibraty zmniejszają stężenie TG, nie-HDL-C oraz liczbę małych gęstych LDL-C. Ponadto zwiększają stężenie HDL-C we krwi. Należy podkreślić, że podwyższenie stężenia HDL-C nie stanowi celu terapii. U chorych z podwyższonym stężeniem LDL-C lekiem pierwszego wyboru jest statyna, a osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C pozostaje podstawowym celem leczenia, chyba że stężenie TG przekracza 500 mg/dl, wówczas fibrat stosuje się jako pierwszy preparat, aby zapobiec zapaleniu trzustki. W leczeniu skojarzonych zaburzeń lipidowych coraz częściej zaleca się rozważenie terapii złożonej, która w Polsce jest nadal rzadko stosowana. W badaniu *ACCORD-Lipid* [16] połączenie simwastatyny z fenofibratem przyniosło 31-procentową redukcję punktu końcowego w grupie chorych na cukrzycę ze zmniejszonym stężeniem HDL-C i podwyższonym stężeniem TG, stanowiąc potwierdzenie koncepcji istnienia ryzyka rezydualnego. Należy podkreślić, że zastosowanie leków obniżających stężenie TG można rozważać przy zwiększeniu ich poziomu we krwi powyżej 200 mg/dl. Zastosowanie fibratów jest szczególnie uzasadnione u osób z cukrzycą i zespołem metabolicznym. W badaniach *Helsinki Heart Study*, *BIP*, *VA-HIT* [17] podawanie fibratów wiązało się z redukcją ryzyka incydentów CV u pacjentów z cukrzycą lub zespołem metabolicznym. Badanie *ACCORD-EYE* [18] stanowi dowód na pozalipidowe działanie fibratów dotyczące spowalniania progresji retinopatii cukrzycowej niezależnie od intensywności kontroli pozostałych czynników ryzyka, takich jak hiperglikemia czy nadciśnienie tętnicze, potwierdzając obserwacje poczynione uprzednio w badaniu *FIELD* [19]. Wyniki te sprawiają, że wykorzystywany w obu wspomnianych badaniach fenofibrat może, oprócz modyfikacji profilu lipidowego i zmniejszania ryzyka wystąpienia incydentów makronaczyniowych u chorych na cukrzycę, znajdować również zastosowanie w leczeniu powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, w tym szczególnie retinopatii cukrzycowej. Ze względu na fakt wycofania na początku 2013 r. przez podmiot odpowiedzialny preparatów kwasu nikotynowego, co było następstwem ogłoszenia niekorzystnych wyników badań *AIM-HIGH* i *HPS2-THRIVE* [20] z udziałem tego związku, fibraty pozostają praktycznie jedynym obok wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 (PUFA  $\Omega$  3) lekiem w znaczący sposób modyfikującym stężenie TG i wpływającym na metabolizm lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Niestety nadal zastosowanie terapii skojarzonej statyną i fibratem stanowi jedynie niewielki odsetek (< 3% osób przyjmujących statyny) leczenia hi-

polipemizującego i pozostaje w ostatnich latach w Polsce praktycznie na niezmiennym poziomie. W tej sytuacji dużą nadzieję napawa perspektywa pojawienia się na polskim rynku leku złożonego z simwastatyny (20 mg, 40 mg) i fenofibratu (145 mg) w jednej tabletkie (*Cholib*<sup>®</sup>). Połączenia innych statyn (atorwastatyna, rosuvastatyna, prawastatyna) z fenofibratem są już od kilku lat dostępne na świecie i w Europie (*Statix F*<sup>®</sup>, *Bestor FN*<sup>®</sup>, *Pravafenix*<sup>®</sup>). W wybranych przypadkach należy rozważyć zastosowanie potrójnej terapii skojarzonej składającej się ze statyny, fibratu i preparatu PUFA  $\Omega$  3.

8. **Z uwagą śledzimy nowości w zakresie farmakoterapii dyslipidemii.** Duże nadzieje wiązano z inhibitorami białka transportującego estry cholesterolu (CETP). Częsteczki te powodowały istotny wzrost stężenia HDL-C i umiarkowany spadek LDL-C, co jednak ani w przypadku torcetrapibu (*ILLUMINATE*), ani dalcetrapibu (*dal-OUTCOME*) [21] nie przełożyło się na korzyści kliniczne. W przypadku torcetrapibu wystąpił nawet wzrost epizodów sercowo-naczyniowych, co tłumaczono stymulacją uwalniania aldosteronu z kory nadnerczy i wzrostem stężenia aldosteronu we krwi oraz wytwarzaniem dysfunkcyjnych cząsteczek HDL. Nadal jednak trwają badania z anacetrapibem i ewacetrapibem. Nowe, bardzo obiecujące leki to inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (inhibitory PCSK9). Są one poddawane intensywnym badaniom w wielu równoległe toczących się próbach klinicznych (badania przedrejestracyjne przechodzą: **ewolokumab** firmy Amgen, **alirokumab** firmy Sanofi/Regeneron i **bo-kocizumab** firmy Pfizer). PCSK9 bierze udział w regulacji stężenia cholesterolu poprzez stymulację endosomalnej i lizosomalnej degradacji receptorów dla LDL, skutkując podwyższeniem stężenia LDL-C we krwi. Inhibitory PCSK9, będące przeciwciałami monoklonalnymi wiążącymi się z PCSK9, przedłużają czas funkcjonowania receptora LDL i działają synergistycznie ze statynami. Selektywny inhibitor fosfolipazy A2 — *warespladib* — zwiększał ryzyko powikłań CV w grupie aktywnie leczonej, mimo skutecznego działania obniżającego LDL-C. Badaniom poddawane są także doustne leki selektywnie indukujące syntezę apoA-1 (*reswerlogix*, *RVX-208*). Inny lek, *lomitapid* (*Juxtapid*<sup>®</sup>), inhibitor białka transportującego mikrosomalne TG, zyskał status leku „sierocego” w terapii FH. Na początku 2013 r. FDA pozytywnie zarekomendowała również rejestrację *mipomersenu* (*Kynamro*<sup>®</sup> — antysensowny oligonukleotyd dla mRNA kodującego apo-B100) do stosowania u pacjentów z FH. Ze względu na dużą liczbę działań niepożądanych władze europejskiej agencji lekowej wydały jednak odmowną decyzję w sprawie rejestracji tego preparatu na naszym kontynencie. Najbliższe lata dadzą odpowiedź



**Rycina 1.** Piramida interwencji lipidowych proponowana w II Deklaracji Sopotkiej

na pytanie, czy przyszłość farmakoterapii dyslipidemii należy wiązać z dalszym intensywnym obniżaniem stężenia LDL-C przy użyciu terapii skojarzonej statyny z ezetimibem lub zastosowaniem antagonistów PCSK9, czy może jednak inhibitory CETP, działając u boku statyny (badania HPS3 TIMI55, ACCELERATE), wyznaczą nowy kierunek złożonej terapii podwyższania stężenia HDL-C przy dalszej redukcji stężenia LDL-C.

9. Niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii hipolipemizującej, u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka, a u pacjentów z niskim wyjściowym stężeniem LDL-C nawet z grupy dużego ryzyka CV, **modyfikacja stylu życia może być jedyną, a w każdej innej sytuacji podstawową interwencją, uzupełnianą kolejnymi działaniami terapeutycznymi.** Zastosowanie żywności funkcjonalnej może prowadzić do redukcji stężenia LDL-C o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami), a przy użyciu monakoliny, czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego można uzyskać redukcję LDL-C o 20%. Podstawę **piramidy modyfikacji lipidogramu** i interwencji leczniczych w dyslipidemii stanowią: aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a jej wierzchołek — intensywna terapia silnymi statynami, ewentualnie farmakoterapia skojarzona (ryc. 1).
10. **Szczególnie ważne jest identyfikowanie przyczyn tak słabej w Polsce kontroli dyslipidemii.** Osiąganie celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii jest nadal niewystarczające i nie przekracza 10% również w populacji wysokiego ryzyka. Najczęstszymi błędami

popętnianymi w terapii statynami jest nihilizm terapeutyczny, stosowanie zbyt małych dawek i preparatów zbyt słabych statyn [22]. Mimo że u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową leczenie hipolipemizujące powinno być najczęściej bezterminowe, u wielu z nich dawka statyny jest zmniejszana (najczęściej po stwierdzeniu pożądanej modyfikacji lipidogramu w badaniu kontrolnym) lub lek jest odstawiany. U chorych po udarze niedokrwiennym mózgu, przejściowych epizodach niedokrwiennych mózgu lub pacjentów z miażdżycą aorty i tętnic obwodowych oraz u osób z grupy bardzo dużego ryzyka CV wyliczonego wg skali SCORE, rzadziej niż w przypadku chorych po zawale serca, istnieje świadomość konieczności uzyskiwania podobnego celu terapii hipolipemizującej. Zjawiskiem, które istotnie utrudnia właściwą ambulatoryjną terapię hipolipemizującą, są błędne normy laboratoryjne umieszczane na wydruku wyników, podawanie (nieuprawnione) dolnych norm dla LDL-C lub też nieuświadomienie pacjentów, że norm dla przeciętnej, zdrowej populacji nie można odnosić do osoby chorej ani do grup dużego ryzyka CV. Współdziałanie diagnostów laboratoryjnych z kardiologami, internistami, lekarzami rodzinnymi, niezmiennie uświadamianie chorym znaczenia redukcji czynnika ryzyka, jakim jest hipercholesterolemia, mogłoby zapobiegać sytuacjom, kiedy uzyskanie kontrolnego wyniku TC mieszczącego się w szerokim zakresie nieprawdziwie zdefiniowanej „normy” (np. 180–220 mg/dl) uspakaja chorego, a nawet skłania do odstawienia statyny, jeżeli np. uzyskuje stężenie TC 200 mg/dl. Niewątpliwie elementem, który ze strony pacjentów może wpływać na słabą motywację do skutecznej terapii, jest lęk przed działaniami niepożądanymi statyn, wzmacniany przez nieuprawnione przekazy medialne czy niejasne stanowisko środowiska lekarskiego. Terapia statynami jest bezpieczna i dobrze tolerowana, a działania niepożądane mają charakter łagodny i przemijający. Do najczęstszych z nich należą: odwracalne objawy dyspeptyczne, zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu (u 1–3% pacjentów), bóle mięśniowe (mialgia), które ustępują po odstawieniu leku, zmianie preparatu lub zmniejszeniu dawki. Najgroźniejsze, ale bardzo rzadkie (0,04%) działanie niepożądane stanowi rabdomioliza — uszkodzenie mięśni poprzecznie prążkowanych z ryzykiem rozwoju ostrej niewydolności nerek wywołanej filtracją wolnej mioglobiny pochodzenia mięśniowego. Uzasadniona jest edukacja pacjentów w zakresie rozpoznawania pierwszych objawów miopatii, takich jak bóle i osłabienie mięśni, złe samopoczucie oraz objawy grypopodobne.

Podsumowując przedstawiony powyżej dekalog najważniejszych zagadnień i problemów związanych z terapią zaburzeń lipidowych w Polsce, pozostajemy przy niezmiennie

aktualnym wniosku powtórzonym za I Deklaracją Sopocką z 2011 r. Dotyczy on konieczności nowoczesnego i skutecznego wykrywania oraz leczenia dyslipidemii i jest zgodny z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycy, a także potrzebą współdziałania środowiska lekarskiego, mediów, władz samorządowych i centralnych oraz marketingu społecznego w celu ograniczenia występowania i niekorzystnego oddziaływania dyslipidemii na poziomie jednostkowym i populacyjnym w naszym kraju.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopocka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń*, 2011; 8: 1–4.
- Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ*, 2012; 344: d8136.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
- Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiologia Polska*, 2013; 71: 1099–1105.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 suppl. 2): S1–S45.
- Stein EA, Vidt DG, Shepherd J et al. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis*, 2012; 221: 471–477.
- deZeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.
- Abe M, Maruyama N, Okada K et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb*, 2011; 18: 1018–1028.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006; 295: 1556–1565.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*, 2011; 365: 2078–2087.
- Sattar N, Preis D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: collaborative metaanalysis of randomized statin trials. *Lancet*, 2010; 375: 735–742.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*, 2011; 305: 2556–2564.
- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 2013; 111: 1123–1130.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2195–2207.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2011; 377: 2181–2192.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563–1574.
- Barter PJ, Rye KA. Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 39–46.
- The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 233–244.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 1687–1697.
- Gielen S, Landmesser U. The Year in Cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*, 2014; 35: 307–312.
- Tariq SM, Sidhu MS, Toth PP, Boden WE. HDL hypothesis: where do we stand now? *Curr Atheroscler Rep*, 2014; 16: 398.
- Śliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M et al. Standard of Statin usage in Poland in high risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiologia Polska*, 2013; 71: 253–259.