

Poprawa skuteczności osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie docelowego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym

Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Asocjację Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Improving the effectiveness of achieving therapeutic LDL cholesterol level in patients after acute coronary syndrome

Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Association of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society

Beata Wożakowska-Kapłon^{1, 2#}, Marcin Barylski^{3*}, Artur Mamcarz^{4^}, Barbara Cybulska⁵, Zbigniew Kalarus⁶, Jacek Legutko^{7‡}, Wojciech Wożakowski^{8†}, Grzegorz Gajos⁹, Krzysztof J. Filipiak^{10#}

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świątokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁴III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁵Instytut Żywności i Żywnienia w Warszawie

⁶Oddział Kliniczny Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

⁷II Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁸III Katedra Kardiologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁹Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

¹⁰I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Intensywna terapia hipolipemizująca powoduje obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz rewaskularyzacji wieńcowej. Niestety, mimo szerokiej dostępności na rynku farmaceutycznym preparatów hipolipemizujących, nadal obserwuje się niewielką skuteczność osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL, szczególnie u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym. Poniższy dokument, będący stanowiskiem grupy ekspertów, w postaci krótkich i zwięzłych treści odnosi się do przyczyny takiego stanu rzeczy, jak również proponuje możliwe rozwiązania terapeutyczne i organizacyjne.

Słowa kluczowe: cholesterol frakcji LDL, ostre zespoły wieńcowe, statyny, ezetimib

Folia Cardiologica 2016; 11, 4: 310–317

Adres do korespondencji: dr n. med. Marcin Barylski, FESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Centralny Szpital Weteranów, Plac Hallera 1, 90–647 Łódź, tel. 42 639 30 80, faks 42 639 30 80, e-mail: mbarylski3@wp.pl

[#]Past-Prezes Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; ^{*}Prezes Elekt Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; [^]Prezes Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; [‡]Przewodniczący Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; [†]Przewodniczący Elekt Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Wstęp

Korzyści z intensywnego obniżania stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) w prewencji wtórnej po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) wykazano jednoznacznie w wielu próbach klinicznych. Intensywne leczenie hipolipemizujące powoduje obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz rewaskularyzacji wieńcowej, a statyny są główną grupą leków wskazaną w wytycznych. Statyny powinno się więc stosować w maksymalnych tolerowanych dawkach u wszystkich pacjentów z ACS, niezależnie od stężenia cholesterolu. Leczenie to należy rozpoczynać wcześniej w trakcie hospitalizacji ze względu na działania pozalipidowe statyn, a także dlatego, że zwiększa to przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów po wypisaniu ze szpitala i wiąże się z wczesnymi i długotrwałymi korzyściami klinicznymi.

Niestety, mimo szerokiej dostępności na rynku farmaceutycznym preparatów hipolipemizujących, nadal obserwuje się niewielką skuteczność osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie redukcji stężenia LDL-C. Nieprzystawanie praktyki klinicznej do wytycznych stało się przyczynkiem do sporządzenia stanowiska grupy ekspertów – dokumentu, który w postaci krótkich i zwięzłych treści odnosi się do przyczyny takiego stanu rzeczy, jak również proponuje możliwe rozwiązania terapeutyczne i organizacyjne. Autorzy sygnujący niniejszy dokument są specjalistami w dziedzinie lipidologii, farmakologii klinicznej, kardiologii zachowawczej i inwazyjnej.

Po pierwsze

Polska należy do krajów o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym (CV, *cardio-vascular*), a zaburzenia lipidowe (wysokie stężenia cholesterolu całkowitego [TC, *total cholesterol*] i LDL-C) należą do głównych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardio-vascular disease*), znacznie dystansując pod względem częstości występowania między innymi nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Wyniki badania NATPOL 2011 wykazały, że średnie stężenie TC u mężczyzn wynosi 197,1 mg/dl, a u kobiet 198,6 mg/dl, LDL-C zaś, odpowiednio, 123,6 mg/dl i 123,7 mg/dl. Stężenie TC większe lub równe 190 mg/dl stwierdzono u 54,3% badanych. Odsetki są podobne u mężczyzn (54,3%) i kobiet (54,4%). Biorąc pod uwagę również osoby leczące się z tego powodu, hipercholesterolemia (TC \geq 190 mg/dl lub terapia statynami) występuje u 61,1% dorosłych Polaków, w tym u 60,8% mężczyzn i 61,3% kobiet. Częstość występowania zwiększonego stężenia LDL-C (\geq 115 mg/dl) wśród wszystkich badanych wynosi 57,8%. Nieprawidłowe stężenia TC i LDL-C najczęściej stwierdzano

u pacjentów w wieku 40–59 lat. Wśród osób z hipercholesterolemią 58,7% było nieświadomych jej obecności, 22,0% wiedziało o tym, ale się nie leczyło, 8,1% leczyło się, ale nieskutecznie i tylko 10,9% leczyło się skutecznie (TC < 190 mg/dl). Jak wynika z porównań wyników badań NATPOL PLUS (2002) i NATPOL 2011, rozpowszechnienie hipercholesterolemii w ostatniej dekadzie zmniejszyło się nieznacznie, bo o 1%; o 8 mg/dl obniżyło się średnie stężenie TC w populacji. Jednak korzystne zmiany stężeń TC i LDL-C dotyczą osób po 60. roku życia [1].

Jednocześnie w ciągu dwóch ostatnich dekad średnia długość życia Polaków wydłużyła się o 6 lat i wynosi około 73 lat u mężczyzn i 81 lat u kobiet. W dużej mierze za wydłużenie życia w Polsce odpowiada redukcja liczby zgonów z powodu choroby wieńcowej. W badaniu IMPACT wykazano, że czynnikami decydującymi o zmniejszeniu umieralności 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 populacji [2]. Obrazuje to korzystny trend zmian zachodzących w Polsce, a jednocześnie stanowi dowód na celowość podejmowania starań zmierzających do modyfikacji stężenia cholesterolu na poziomach jednostkowym i populacyjnym. Prewencja zaburzeń lipidowych, ich wykrywanie i kontrola w Polsce wymagają jednak nadal radykalnej poprawy, zwłaszcza w grupach wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka CV, ze szczególnym uwzględnieniem chorych po przebytych ACS.

Po drugie

W Polsce nadal występuje niska skuteczność osiągnięcia celu terapeutycznego w zakresie docelowego stężenia LDL-C u pacjentów po ACS. Według danych z badania EUROASPIRE IV (6648 pacjentów hospitalizowanych z powodu incydentów spowodowanych chorobą wieńcową w 24 krajach Europy) w Polsce statynę przy wypisaniu otrzymuje 94,8% chorych. Po roku od wypisania przyjmuje ją już tylko 81% pacjentów. Statynę w dużej dawce (atorwastatyna \geq 40 mg, rosuvastatyna \geq 20 mg bądź połączenia statyn z ezetimibem) przy wypisaniu otrzymuje 47,9% chorych, a po roku odsetek ten zmniejsza się do 35% [3]. Jedynie w 6 spośród 24 krajów objętych rejestrem (nie w Polsce) intensywność leczenia hipolipemizującego wzrosła w ciągu roku. Co niezwykle ważne, w Polsce tylko 1 na 9 chorych po zawale serca osiąga cel terapeutyczny, tj. stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) mimo terapii dużą dawką statyny i dobrej tolerancji [4, 5]. Do głównych przyczyn nieosiągnięcia przez chorych docelowych wartości stężenia LDL-C po ACS należy zaliczyć: stosowanie zbyt małych dawek statyn z powodu nieuzasadnionych obaw o działania niepożądane, włącznie z odstawianiem statyny, brak regularnych wizyt kontrolnych z oceną lipidogramu, niestosowanie farmakoterapii skojarzonej

w sytuacji, w której jest ona niezbędna, a w niektórych przypadkach także ograniczoną refundację.

Do przyczyn nieosiągnięcia przez wielu chorych po ACS docelowych wartości stężenia LDL-C należy również zaliczyć **błądną interpretację lub podawanie mylnych norm laboratoryjnych umieszczanych na wydrukach wyników, podawanie (nieuprawnione) dolnych norm dla LDL-C lub też nieuświadomienie pacjentów, że norm dla przeciętnej, zdrowej populacji nie można odnosić do osób z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka CV.** Staranne uświadamianie chorym znaczenia redukcji czynnika ryzyka, jakim jest hipercholesterolemia, mogłoby znacząco wpłynąć na poprawę kontroli lipidogramu, wzmacniając jednocześnie poczucie, że terapia statynami jest bezpieczna i dobrze tolerowana, a działania niepożądane, jeżeli występują, to mają najczęściej charakter łagodny i przemijający i nie mogą uzasadniać zaprzestania terapii. Problem różnicowania stosunkowo rzadko występującej miopatii postatynowej i bólów mięśniowych innego pochodzenia oraz postępowanie w takich sytuacjach klinicznych szczegółowo omówiono w dokumencie europejskich ekspertów i odpowiednich polskich opracowaniach [6, 7]. Ogromnego znaczenia terapii statyną dowodzi stanowisko ekspertów europejskich zalecających rozważenie powrotu do terapii statyną nawet u tych chorych, u których wystąpiły objawy rabdomiolizy.

Po trzeciej

Pierwszorzędowym celem, co dobitnie podkreślono w obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) dotyczących postępowania w dyslipidemii, jest uzyskanie docelowego stężenia LDL-C za pomocą statyn, które pozostają najważniejszymi lekami w terapii hipercholesterolemii. Statyny należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji CVD, a ich wpływ na redukcję liczby zgonów z przyczyn CV udowodniono w wielu badaniach klinicznych. Podsumowanie tych obserwacji stanowi metaanaliza CTT (*Cholesterol Treatment Trialists*), która udowodniła, że przy redukcji stężenia LDL-C o każdy 1 mmol/l (38,6 mg/dl) następuje zmniejszenie liczby zgonów ogółem o 10%, zgonów z przyczyn CV o 20%, wystąpienia poważnych zdarzeń sercowych o 23%, a udarów mózgu o 17% [8]. Należy podkreślić, że we wspomnianej metaanalizie redukcja ryzyka nie zależała od wyjściowego stężenia LDL-C i była znamienna już w pierwszym roku stosowania statyn, ze wzrostem w latach kolejnych. Potwierdzono korzyści z terapii oraz osiągnięcia celu zgodnego z wytycznymi, przy czym – zgodnie z zasadą „im niżej, tym lepiej” – lepszym rokowaniem odznaczali się pacjenci z osiągniętymi niższymi stężeniami LDL-C. Udowodniono również bezpieczeństwo terapii u ponad 173 tys. pacjentów leczonych statyną [8]. Wyjątkową skuteczność intensywnej terapii hipolipemizującej w ograniczaniu ryzyka CV udowodniono w metaanalizie

Boekholdta i wsp. [9]. Analizie poddano 8 badań randomizowanych, w których leczenie hipolipemizujące (statyny) stosowano u ponad 38 tys. chorych. Porównywano częstość występowania incydentów CV w grupach chorych osiągających następujące stężenia LDL-C: poniżej 175 mg/dl, 75–100 mg/dl, 50–75 mg/dl oraz poniżej 50 mg/dl. Osiągnięcie bardzo niskiego stężenia LDL-C, tj. mniej niż 50 mg/dl, wiązało się z największą redukcją częstości występowania incydentów CV [9, 10]. Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapii hipolipemizującej należy stosować jedynie silne statyny (atorwastatyna, rosuvastatyna) w odpowiednio skutecznych dawkach [11]. Warto również podkreślić, że w wytycznych ESC 2016 dotyczących prewencji CVD w grupie bardzo wysokiego ryzyka CV, alternatywnie do osiągnięcia stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl, zalecono obniżenie wartości LDL-C co najmniej o 50% wtedy, gdy wyjściowe stężenie LDL-C mieści się w przedziale 70–135 mg/dl. Sprowadza się to do zalecenia osiągnięcia w tej grupie stężenia LDL-C poniżej 35–67,5 mg/dl [12].

Po czwartej

W Polsce istotnym problemem terapii statynami jest stosowanie zbyt małych dawek leków z tej grupy – nie tylko nieodpowiadających dawkom o udowodnionych w dużych randomizowanych badaniach klinicznych korzyściach terapeutycznych, ale również niepozwalających na uzyskanie celu terapii. Nie jest również dostatecznie rozpowszechnione przekonanie o konieczności długotrwałej terapii tymi lekami. **W świetle obecnej wiedzy u wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, a szczególnie tych po przebytych ACS, leczenie statyną powinno być bezterminowe** i wymaga regularnego monitorowania lipidogramu oraz czynności wątroby. Błędem jest nieumotywowane zmniejszanie dawki statyny lub, co gorsza, odstawienie leku po osiągnięciu celu terapeutycznego. Jeśli nie osiąga się celu terapii, to należy zwiększyć dawkę lub zamienić stosowaną statynę na silniejszą. W wytycznych nie wskazano konkretnej statyny, jaka powinna być zastosowana u chorych po ACS czy po angioplastyce wieńcowej. Warto podkreślić, że w odniesieniu do atorwastatyny i rosuvastatyny stosowanych w maksymalnych dawkach udowodniono regresję objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (ASTEROID, SATURN). Wykazano w nich, że stężenie LDL-C, poniżej którego obserwuje się redukcję wymiarów blaszek miażdżycowych, jest niższe od 70 mg/dl [13, 14].

Zgodnie z dwoma dokumentami nowych wytycznych ESC dotyczących prewencji schorzeń sercowo-naczyniowych oraz leczenia dyslipidemii [12, 15] **u chorych po ACS celem terapii jest uzyskanie stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l), a u osób z wyjściowym stężeniem LDL-C w przedziale 70–135 mg/dl rekomenduje się redukcję wartości LDL-C o co najmniej 50% w stosunku do wartości**

wyjściowej, tj. poniżej 35–67,5 mg/dl (klasa zaleceń I B). Należy przypominać, że statyny to grupa leków hipolipemizujących o najszerzej i najpełniej udokumentowanym efekcie przedłużania życia w prewencji wtórnej, zmniejszania śmiertelności CV oraz redukcji liczby zawałów serca, udarów mózgu i potrzeby rewaskularyzacji wieńcowej. **Należy podkreślić, że u części chorych po ACS monoterapia statyną może nie wystarczyć do osiągnięcia celu terapeutycznego. U pacjentów ze stężeniem LDL-C większym lub równym 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l), mimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny, należy rozważyć dalsze obniżanie stężenia LDL-C za pomocą leku niebędącego statyną.**

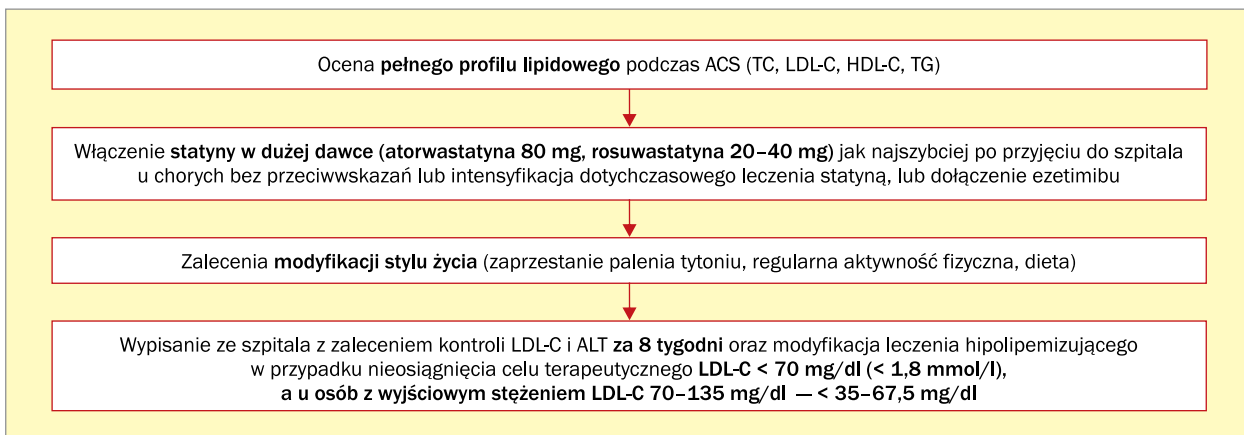
Po piąte

Alternatywną dla zwiększania dawek i leczenia silną statyną terapią hipolipemizującą, służącą osiągnięciu 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. Udowodniono, że ezetimib zmniejsza wchłanianie cholesterolu o około 50%, powodując — analogicznie do statyn — zwiększenie ekspresji (gęstości) receptorów dla LDL-C na powierzchni hepatocytów. W monoterapii ezetimib obniża stężenie LDL-C o 18%, natomiast w leczeniu skojarzonym ze statyną powoduje dalsze obniżenie LDL-C o 14–25% [16, 17]. **Takie postępowanie nie tylko zwiększa możliwość osiągnięcia celu terapeutycznego, ale zapewnia również dodatkowe korzyści w zakresie redukcji ryzyka CV, a ponadto jest opcją terapeutyczną dla chorych nietolerujących statyn** [18, 19]. Terapię złożoną ze statyny i ezetimibu należy rozważać również u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka działań niepożądanych statyn (np. u osób w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek, z wcześniej występującymi działaniami niepożądanymi statyn bądź też z możliwością wystąpienia interakcji z innymi, stosowanymi jednocześnie, niezbędnymi lekami) [15].

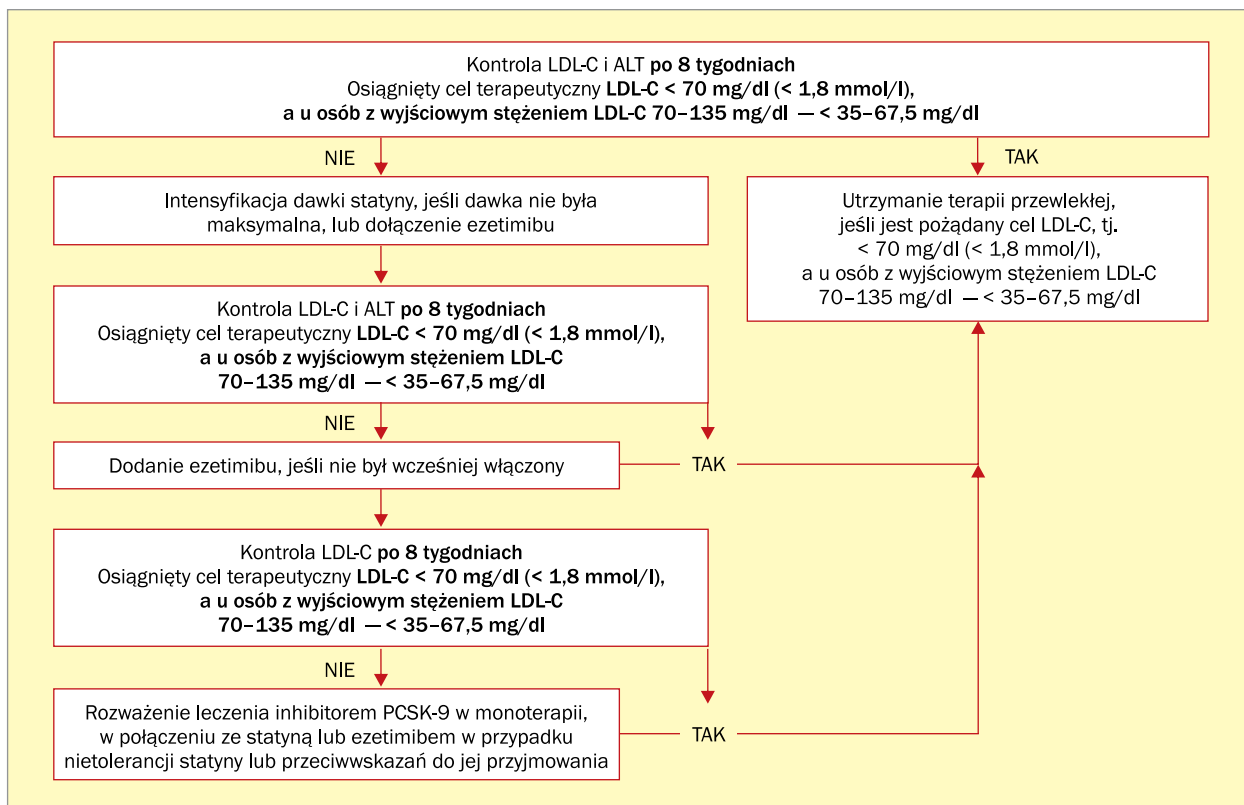
Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia statynami i ezetimibem były przedmiotem wielu badań. Warto podkreślić, że podwojenie dawki statyny skutkuje jedynie 6–7-procentowym obniżeniem stężenia LDL-C, natomiast wzmocnienie terapii o ezetimib prowadzi do 24-procentowego obniżenia stężenia LDL-C. W badaniu ACTE porównywano bezpieczeństwo i skuteczność leczenia pacjentów z grup umiarkowanego/wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka CV rosuvastatyną w dawce 5/10 mg w połączeniu z ezetimibem lub rosuvastatyną w dawce 10/20 mg w monoterapii. Stwierdzono istotnie większą redukcję wartości LDL-C podczas terapii skojarzonej rosuvastatyną w dawce 5/10 mg z ezetimibem w porównaniu z monoterapią rosuvastatyną, przy czym docelowe stężenie LDL-C osiągnięto, odpowiednio, u 43,8% i 17,5% leczonych ($p < 0,001$) [20]. W grupie

469 pacjentów z hipercholesterolemią oraz chorobą niedokrwienną serca lub ekwiwalentem miażdżycy objętych badaniem EXPLORER po 6 tygodniach leczenia 10 mg ezetimibu i 40 mg rosuvastatyny osiągnięto średnie obniżenie stężenia LDL-C do 57 mg/dl oraz do 81,5 mg/dl w grupie leczonej tą samą dawką rosuvastatyny w monoterapii [21]. We wspomnianych badaniach u pacjentów poddanych terapii skojarzonej zaobserwowano również istotnie niższe stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). W badaniu PRECISE-IVUS, przeprowadzonym u 246 Japończyków (kryterium włączenia było stężenie LDL-C > 100 mg/dl) w wieku 30–85 lat, leczonych z powodu stabilnej dławicy piersiowej, u których w ultrasonografii wewnątrzwieńcowej potwierdzono miażdżycę tętnic, wykazano zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej podczas leczenia skojarzonego statyną i ezetimibem. Pacjenci otrzymywali ezetimib w dawce 10 mg i atorwastatynę lub atorwastatynę w monoterapii, przy czym dawka statyny w obu grupach była zwiększana tak, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C zgodne z aktualnymi wytycznymi. W końcowym etapie badania wystąpiła istotna różnica w stężeniu LDL-C, które wynosiło 73,3 mg/dl w przypadku stosowania monoterapii i 63,2 mg/dl podczas leczenia skojarzonego ($p < 0,001$) [22]. Udowodniono również istotnie większą redukcję objętości blaszki miażdżycowej oraz zmniejszenie blaszek miażdżycowych u większej liczby pacjentów (78% v. 58%; $p = 0,004$) po zastosowaniu terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią statyną, przy podobnym profilu wystąpienia działań niepożądanych leków w obu grupach [22].

Najważniejszym dużym programem klinicznym, w którym wykazano dodatkową korzyść z dołączenia leku niebędącego statyną — ezetimibu, jest badanie IMPROVE-IT. Jego celem było określenie korzyści z terapii skojarzonej i uzyskiwania niższego stężenia LDL-C (55–60 mg/dl) oraz udowodnienie bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Badanie rozpoczęto w 2005 roku. W jego projekcie (*event driven study*) zakładano „uzbieranie” odpowiedniej liczby składowych punktu końcowego, co w dobrze leczonej populacji chorych (statyną i ezetimibem) nie zajęło oczekiwanych 2 lat, ale prawie 8 lat. Obecnie liczne ograniczenia stosowania simwastatyny oraz jej relatywnie słabe działanie hipolipemizujące powodują zmniejszenie zastosowania tego leku zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, zwłaszcza w grupie chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem CV. Wyniki badania należy jednak postrzegać szerzej jako porównanie monoterapii jakąkolwiek statyną i leczenia skojarzonego (statyna + ezetimib). Programem leczenia przez 6 miesięcy objęto 18 144 pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS (zawał serca bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*] 47%, zawał serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*] 29%, niestabilna dławica piersiowa [UA, *unstable angina*] u 24%), ze stężeniem LDL-C poniżej 125 mg/dl ($< 3,2$ mmol/l),



Rycina 1. Zalecany model leczenia hiperlipidemii po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) – leczenie szpitalne (opracowano na podstawie [15, 18]); TC (*total cholesterol*) – cholesterol całkowity; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; TG – triglicerydy; ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa



Rycina 2. Zalecany model leczenia hiperlipidemii po ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) – leczenie poszpitalne (opracowano na podstawie [15, 18]); LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; PCSK-9 – proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny

u których zastosowano simwastatynę w dawce 40 mg i ezetimib w dawce 10 mg lub simwastatynę w dawce 40 mg w monoterapii. Terapia ezetimibem i simwastatyną pozwoliła osiągnąć istotnie niższe średnie stężenie LDL-C

(53,7 mg/dl) oraz istotnie większą redukcję częstości złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn CV, zawał serca, UA wymagająca hospitalizacji, ponowna rewaskularyzacja [≥ 30 dni od dnia randomizacji] lub udar mózgu niezakoń-

czony zgonem) w porównaniu z monoterapią simwastatyną (stężenie LDL-C w tej grupie wynosiło 69,5 mg/dl). Częstość występowania objawów niepożądanych oraz chorób nowotworowych w obu grupach była porównywalna. Co więcej, zastosowane leczenie skojarzone spowodowało obniżenie zarówno LDL-C poniżej 70 mg/dl, jak i stężenia CRP poniżej 2 mg/l u większej liczby osób niż leczenie simwastatyną (50% v. 29%; $p < 0,001$). Złożony punkt końcowy występował najrzadziej u tych pacjentów z obu grup, którzy osiągnęli docelową wartość LDL-C i jednocześnie obniżenie stężenia CRP poniżej 2,0 mg/l [23].

Wyniki badania potwierdziły więc po raz kolejny słuszość stosowania w terapii hipolipemizującej zasady „im niżej, tym lepiej”, a terapia złożona ze statyny i ezetimibu nabrała szczególnie istotnego znaczenia u chorych po przebytych ACS. Według obowiązujących zaleceń hipolipemizującą terapię skojarzoną statyną i lekiem niebędącym statyną należy rozważyć u pacjentów po ACS ze stężeniem LDL-C większym lub równym 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) otrzymujących maksymalną tolerowaną dawkę statyny (klasa zaleceń IIa B) [18]. Wyniki badania IMPROVE-IT bezpośrednio przyczyniły się do poszerzenia wskazań do stosowania ezetimibu, który dołączył do wąskiej grupy leków poprawiających rokowanie CV w prewencji wtórnej u pacjentów po przebytych ACS. Nowe zarejestrowane wskazanie dla ezetimibu ma następujące brzmienie: „Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych. Ezetimib podawany dodatkowo u pacjentów wcześniej leczonych statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie”. W przypadku nieosiągnięcia docelowego stężenia LDL-C pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny i/lub ezetimibu zaleca się rozważenie leczenia inhibitorem PCSK-9 w monoterapii, w połączeniu ze statyną lub ezetimibem w przypadku nietolerancji statyny bądź przeciwwskazaniami do jej przyjmowania (klasa zaleceń IIb C) [15, 18].

Wdrażanie obowiązujących zaleceń, co jest równoznaczne z uzyskiwaniem i utrzymywaniem celu terapii hipolipemizującej, wymaga zarówno zastosowania adekwatnych schematów terapeutycznych, jak i działania na

rzecz większej dostępności terapii skojarzonej i złożonych leków hipolipemizujących w Polsce. Być może, o przyszłym kształcie leczenia hipolipemizującego zdecydują odpowiednie informacje ustne i zalecenie pozostające na karcie informacyjnej u pacjenta hospitalizowanego z powodu ACS oraz zaangażowanie w prowadzenie skutecznej terapii lekarza specjalisty, lekarza rodzinnego i samego pacjenta. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono zalecane modele leczenia hiperlipidemii po ACS w fazach szpitalnej i poszpitalnej [15, 18]. Projekt zintegrowanej opieki po zawale serca został również przedstawiony przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [24].

Podsumowanie

Eksperti uważają, że kwestia prawidłowej kontroli LDL-C u osób po ACS powinna stanowić obiekt szczególnej troski i, obok innych zaleceń, być podkreślana zwłaszcza w momencie przekazywania opieki nad pacjentem opuszczającym oddział szpitalny. Dlatego powstała propozycja wzoru listu (*patrz zał. 1*), który mógłby być dołączany do karty wypisowej, a stanowiłby krótkie podsumowanie wszystkich najważniejszych celów leczenia w opiece nad chorym po zawale serca [15, 18, 24].

Konflikt interesów

BWK: udział w komitetach doradczych, honoraria za wykłady dla firm: Adamed, Amgen, AstraZeneca, Biofarm, Egis, Krka, MSD, Mylan, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Servier.

MB: Astellas Pharma, Biofarm, Egis, Gedeon Richter, Krka, MSD, Mylan, Polfarmex, Sandoz, Sanofi.

AM: Actavis, Astra Zeneca, Amgen, Gedeon Richter, MSD, Mylan, Pfizer, Polpharma, Sandoz, Sanofi.

JL: udział w komitetach doradczych, honoraria za wykłady dla firm: MSD, AstraZeneca, Volcano, Terumo, St. Jude, Abbott Vascular, Medtronic, Procardia, Balton.

GG: udział w komitetach doradczych i honoraria za wykłady dla firm: Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Polpharma, Servier.

KJF: Adamed, Amgen, AstraZeneca, Krka, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Polpharma, Sandoz, Sanofi, Servier.

Abstract

Intensive lipid lowering therapy reduces the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, ischemic stroke and coronary revascularization. Unfortunately, despite the wide availability of lipid-lowering preparations, we still observe a small efficiency of achieving therapeutic targets for LDL-cholesterol, especially in patients after acute coronary syndrome. This document which is the position of the group of experts, in the form of brief and concise content refers to the reasons for this state of affairs, as well as proposing possible therapeutic and organizational solutions.

Key words: LDL-cholesterol, acute coronary syndromes, statins, ezetimibe

Piśmiennictwo

- Zdrojewski T., Solnica B., Cybulska B. i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 213–223.
- Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W. i wsp. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344: d8136.
- Reiner Ž., De Backer G., Fras Z. i wsp.; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016; 246: 243–250.
- Jankowski P., Czarnecka D., Wolfshaut-Wolak R. i wsp. Secondary prevention of coronary artery disease in contemporary clinical practice. *Cardiol. J.* 2015; 22: 219–226.
- Kapłon-Cieślicka A., Filipiak K.J. Leczenie hipercholesterolemii w warunkach ambulatoryjnych w Polsce. *Choroby Serca Nacz.* 2015; 12: 240–248.
- Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. i wsp. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1012–1022.
- Starzyk K., Wożakowska-Kapłon B. Objawy mięśniowe w przebiegu stosowania statyn — fakty, mity, rzeczywistość i stanowiska ekspertów. *Folia Cardiologica*. 2015; 10: 357–360.
- Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. i wsp.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 72 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405.
- Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. i wsp. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 485–494.
- Starzyk K., Wożakowska-Kapłon B. Gdy statyna to za mało — skojarzenie statyny z ezetimibem w terapii hipercholesterolemii. *Folia Cardiologica*. 2015; 10: 428–437.
- Wożakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy dyslipidemii w Polsce — II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. i wsp.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2315–2381.
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. i wsp. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
- Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J. i wsp. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2078–2087.
- Catapano A.L., Graham. I., De Backer G. i wsp.; Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016 Aug 27 [złożone do druku].
- Pikto-Pietkiewicz W., Pasiński T. Ezetimib — inhibitor wchłaniania. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 1434–1441.
- Wożakowska-Kapłon B., Górczyca-Michta I. Ezetimib — miejsce w terapii zaburzeń lipidowych. *Choroby Serca Nacz.* 2011; 8: 86–93.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. i wsp. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37: 267–315.
- Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M. i wsp.; Writing Committee. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 92–125 (w druku).
- Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R. i wsp. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 523–530.
- Ballantyne C.M., Weiss R., Mocetti T. i wsp. Efficacy and safety of rosuvastatin 40mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 673–780.
- Tsujita K., Sugiyama S., Sumida H. i wsp.; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *Int. J. Cardiol.* 2015; 190: 20–25.
- Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2387–2397.
- Jankowski P., Gąsior M., Gierlotka M. i wsp. Opieka koordynowana po zawale serca. Stanowisko Polskiego Towarzystwa kardiologicznego i Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. *Kardiol. Pol.* 2016; 74: 800–811.

miejsceowość, data

Miejsce hospitalizacji (pieczęć):

Imię i nazwisko chorego, PESEL

Sz. P.

Lekarz rodzinny/Lekarz przejmujący opiekę na pacjentem

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

przejmują Państwo opiekę nad pacjentem po ostrym zespole wieńcowym. Bardzo prosimy o zapoznanie się z kartą wypisową, w której opisano podjęte leczenie, współistniejące schorzenia, rokowanie oraz zalecenia, które pacjent otrzymuje po opuszczeniu szpitala.

Pozwalamy sobie jednocześnie przypomnieć, że po ostrym zespole wieńcowym – wedle najnowszych obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących leczenia farmakologicznego – u większości chorych, jeżeli nie ma przeciwwskazań, należy:

- stosować leczenie przeciwplatek małą dawką kwasu acetylosalicylowego (ASA), tj. 75 mg/dobę do końca życia, na ogół przez rok łącznie z drugim lekiem przeciwplatekowym (tikagrelor 2 × 90 mg/d. lub prasugrel 10 mg/d., ewentualnie – gdy pacjent nie może przyjmować tikagreloru ani prasugrelu lub wymaga doustnego leczenia przeciwkrzepliwego – kłopidogrel 75 mg/d.). Po roku można również rozważyć dalsze, podwójne leczenie przeciwplatekowe (ASA 75 mg/d. oraz tikagrelor 2 × 60 mg/d.) u chorych obciążonych najwyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- kontrolować cholesterol frakcji LDL, pamiętając, że każdy chory powinien osiągnąć docelowe wartości LDL < 70 mg/dl (normolipemia); celowi temu służy podawanie jak największych dawek, o ile są dobrze tolerowane, silnych statyn (atorwastatyna lub rosuwastatyna), a następnie, w przypadku niemożności osiągnięcia celu LDL < 70 mg/dl, rutynowe dołączanie ezetimibu w dawce 10 mg/dobę. W najnowszych wytycznych ESC dotyczących postępowania w dyslipidemii zaleca się, aby u chorych po zawale serca z wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL w zakresie 70–135 mg/dl obniżyć go o co najmniej 50%. Oznacza to, że u chorych z grupy najwyższego ryzyka jako cel leczenia zaleca się indywidualnie nawet tak niskie wartości jak LDL poniżej 35 mg/dl;
- kontrolować ciśnienie tętnicze (normotonia), przyjmując co do zasady docelowe wartości RR < 140/< 90 mm Hg, a w przypadku współistnienia cukrzycy – RR < 140/< 85 mm Hg. Lekami z wyboru są inhibitory konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityki;
- dążyć do normoglikemii, aktywnie szukając zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a u chorych z już rozpoznaną cukrzycą osiągać cel wyrównania, jakim co do zasady jest HbA_{1c} < 7%; u chorych z licznymi obciążeniami, wieloletnią cukrzycą, można złagodzić to postępowanie do HbA_{1c} < 8%, pamiętając, że lekiem pierwszego wyboru w tej grupie chorych jest metformina, a lekami, w odniesieniu do których udowodniono zmniejszenie śmiertelności całkowitej – empagliflozyna i liraglutid;
- dbać o prawidłową spoczynkową czynność serca, która u pacjentów z chorobą wieńcową powinna wynosić < 60/min. Lekiem z wyboru jest beta-adrenolityk.

Bardzo prosimy o nadzór nad realizacją określonych wyżej celów leczenia, jeżeli dotyczą one wyżej wymienionego pacjenta/pacjentki. Proszę pamiętać, że w uzasadnionych przypadkach nie wszystkie cele dotyczą Pana/Pani pacjenta/pacjentki i często wymaga On/Ona indywidualizacji leczenia (*patrz* uwagi w karcie wypisowej z ostatniej hospitalizacji).

Podpis, pieczęćka

Załącznik 1. Wzór listu dołączany do karty wypisowej