

## LIPIDOLOGIA

# Jak poprawić leczenie zaburzeń

– Hipercholesterolemia jest jednym z łatwo modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a jednak ta modyfikacja wygląda w Polsce nie najlepiej. Dowody kliniczne pokazują, że ponad 80 proc. pacjentów nie osiąga celów dotyczących stężenia LDL-C określonych w wytycznych. Potrzebne są zmiany w praktyce intensyfikujące terapię – mówi prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski, kierownik Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Narodowego Instytutu Kardiologii, były prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Hipercholesterolemia jest olbrzymim problemem w Polsce. Ten czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych dotyczy 60 proc. dorosłej populacji, czyli aż 18 mln osób. Prawie 60 proc. z nich nie wie, że ma hipercholesterolemię, a skutecznie leczonych jest tylko 11 proc. Do tego, nawet jeśli hipercholesterolemia jest rozpoznana, to aż 22 proc. chorych nie otrzymuje żadnego leczenia.

– To oznacza, że my lekarze nie wypełniamy należycie swoich obowiązków. Część winy leży po stronie pacjentów, którzy nie chcą się leczyć, ale to nie znaczy, że mamy opuścić bezradnie ręce. Powinniśmy ich namawiać do rozpoczęcia terapii – zauważa prof. Adam Witkowski.

Badania i praktyka kliniczna pokazują, że utrzymujące się przez długi czas, od dzieciństwa czy wczesnej młodości, podwyższone wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) sprzyjają wystąpieniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW) na wczesnym etapie życia. Im stężenie LDL-C jest wyższe, tym bardziej można się spodziewać, że chory na hipercholesterolemię będzie miał wcześniej zawał serca lub udar mózgu, nawet ok. 40. roku życia.

## Daleko do wyznaczonych celów

– Wyniki rejestru EUROASPIRE V (lata 2017–2018) pokazały, że tylko 30 proc. z ponad 7 tys. objętych nim chorych osiągnęło cel w zakresie redukcji stężenia LDL-C zgodny z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) z 2016 r. Wtedy dla chorych po zawale serca lub po zabiegu angioplastyki wieńcowej albo operacji pomostowania aortalno-wieńcowego docelowe stężenie LDL-C wynosiło poniżej 70 mg/dl. To oznacza, że 70 proc. chorych nie osiągnęło tego celu. Polska znalazła się wśród krajów, w których u 70 proc. osób po zawale serca lub operacjach naprawczych na tętnicach wieńcowych nie udało się osiągnąć celu w zakresie obniżenia stężenia LDL-C – z dzisiejszej perspektywy dość łagodnego – komentuje prof. Adam Witkowski.

Z kolei ze szwedzkiego rejestru SWEDEHEART, który objął ponad 25 tys. pacjen-



foto: Prof. Adam Witkowski/Materiały prasowe

tów po przebytych zawale serca, wynika, że prawie 90 proc. z nich było leczonych wysoką dawką statyny, a mimo to 83 proc. nie osiągnęło stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl, będącego aktualnie celem terapeutycznym u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Grupa ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego na potrzeby polskie

– Przypomnę, że chorzy po przebytych zawale serca lub jakimkolwiek zabiegu naprawczym na tętnicach wieńcowych należą

do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Rejestr SWEDEHEART pokazuje, że nawet duże dawki statyn są u tych osób niewystarczające. 50 proc. z nich kwalifikowałoby się do nowoczesnego leczenia inhibitorami białka PCSK9, czyli najsilniejszymi lekami obniżającymi stężenie LDL-C, jakie są obecnie dostępne. Symulacja wykonana na podstawie tego rejestru pokazała, że gdyby u tych chorych zastosować inhibitory PCSK9, to ok. 90 proc. osiągnęłoby docelowe stężenie LDL-C zgodne z wytycznymi z 2019 r., czyli poniżej 55 mg/dl. Uświadamia nam to, jak bardzo

”

prof. Adam Witkowski:  
Jeżeli statyna w najwyższej rekomendowanej i tolerowanej dawce nie obniża stężenia LDL-C do zalecanych wartości, należy dodać do niej ezetymib. Jeżeli to nie przynosi skutku, należy dołączyć inhibitor PCSK9, a pewnie niedługo również inkalisiran

potrzebne jest nowoczesne leczenie – dodaje ekspert.

W wytycznych ESC z 2019 r. dokładnie zdefiniowano kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego i przypisano im cele w zakresie stężenia LDL-C. Do grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego należą osoby z klinicznie jawną miażdżycą tętnic lub wykazaną w badaniach obrazowych oraz z ryzykiem zgonu w ciągu 10 lat według skali SCORE powyżej 10 proc. Obejmuje ona również chorych na rodzinną hipercholesterolemię (familial hypercholesterolemia – FH) z manifestacją miażdżycy w tętnicach lub innym poważnym czynnikiem ryzyka, takim jak cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi, z ciężkim uszkodzeniem nerek. U tych chorych należy dążyć do stężenia LDL-C poniżej 55 mg/dl.

– Na potrzeby polskie zdefiniowaliśmy grupę ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Należą do niej osoby z chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym, u których w ciągu 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie sercowo-naczyniowe, niekoniecznie tego samego typu co pierwsze, lub po OZW dodatkowo z chorobą naczyń obwodowych albo z tzw. miażdżycą wielopoziomową, chorzy po OZW z wielonaczyniową chorobą wieńcową lub po OZW z FH. Stworzyliśmy tę kategorię ryzyka, żeby doprecyzować, u których chorych na pewno powinniśmy



# lipidowych w Polsce

zastosować nowoczesne leczenie obniżające stężenie LDL-C, czyli inhibitory PCSK9. Było to potrzebne do stworzenia programu lekowego – wyjaśnia prof. Adam Witkowski. Ekspert przypomina, że badania z randomizacją wykazały, że inhibitory PCSK9 spektakularnie obniżają stężenie LDL-C, zmniejszają ryzyko zgonu oraz hospitalizacji z powodu niestabilnej choroby wieńcowej. Jednocześnie im niższe było stężenie LDL-C, tym mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca czy udar mózgu.

## Im niżej, tym lepiej

– Metaanaliza opublikowana w 2017 r., oparta na wielu badaniach z randomizacją oraz rejestrach, wykazała, że im niższe jest stężenie LDL-C, tym mniej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Im bardziej obniżymy zatem stężenie LDL-C i im dłużej to obniżenie trwa, tym chorzy mają mniejsze ryzyko zgonu – wyjaśnia prof. Adam Witkowski.

– Zgodnie z obowiązującym algorytmem postępowania farmakologicznego, jeżeli statyna w najwyższej rekomendowanej i tolerowanej dawce nie obniża stężenia LDL-C do zalecanych wartości, należy dodać do niej ezetymib. Jeżeli to nie przynosi skutku, należy dołączyć inhibitor PCSK9, a pewnie niedługo – mamy nadzieję – również inkłisiran, którego producent stara się o wejście do programu lekowego – dodaje ekspert.

Profesor Adam Witkowski przypomina, że ezetymib powinien być przepisywany chorym hospitalizowanym z powodu zawału serca przy wypisie ze szpitala. Dotyczy to pacjentów z bardzo wysokim stężeniem LDL-C, w przypadku których wiadomo, że sama statyna nie obniży go do zalecanego przez ESC poziomu poniżej 55 mg/dl.

– Z badań przeprowadzonych w trzech dużych ośrodkach kardiologicznych w Polsce wiemy, że ezetymib przy wypisie ze szpitala jest zalecany tylko 5,5 proc. chorych. To zdecydowanie za mało. Zmaksymalizowanie leczenia już przy wypisie ze szpitala skraca czas dojścia do momentu, w którym – jeżeli nie osiągnęliśmy celu terapeutycznego – powinniśmy zastosować inkłisiran, a przede wszystkim inhibitor PCSK9. Takie podejście pozwoliłoby na skuteczniejsze zapobieganie epizodom sercowo-naczyniowym, takim jak zgon, udar mózgu czy zawał serca – ocenia ekspert.

– Rejestr prowadzony przez Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu i Górnośląskie Centrum Medyczne w Katowicach obejmujący pacjentów z koordynowanym programem KOS-zawał w ramieniu lipidowym pokazał, co się działo z lipidami u tych osób.

Przy wypisie średnie stężenie LDL-C u chorych po przebytych zawałach wynosiło prawie 120 mg/dl, a 12 miesięcy po wypisie średnio 84 mg/dl. To pokazuje, że nadal jesteśmy daleko od zaleceń europejskich – dodaje prof. Adam Witkowski.

Warto odnotować, że im bardziej intensywne było leczenie, tym więcej chorych osiągało zalecane przez ESC stężenia LDL-C, czyli poniżej 55 mg/dl. Terapia statyną i ezetymibem pozwalała jednak na osiągnięcie tego celu zaledwie u trzydziestu kilku procent chorych.

## Program lekowy B.101 mało wykorzystywany

Mimo niemal 4 lat funkcjonowania programu lekowego B.101 „Leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi” wykorzystanie jego potencjału oraz rekrutacja pacjentów są niewielkie. Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2021 r. korzystało z niego zaledwie 263 chorych. Założenia były takie, że do programu rocznie będzie włączanych 2–4 tys. pacjentów z FH i 2 tys. z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. We wrześniu 2021 r. zostały złagodzone kryteria włączania do niego pacjentów z FH. Podobne kroki potrzebne są również w drugiej części programu dotyczącej chorych po OZW. Od dłuższego czasu trwa dyskusja o potrzebie wydłużenia okresu od incydentu sercowo-naczyniowego do włączenia pacjenta do programu. Obecnie jest to 12 miesięcy, a klinicyści wskazują, że powinny to być 24 miesiące.

Warto zainteresować się też chorymi z nietolerancją statyn. Jeśli należą oni do grupy ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie ma aktualnie możliwości osiągnięcia u nich celu terapeutycznego, bo nie można zastosować inhibitora PCSK9.

W części programu przeznaczony dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym mogą uczestniczyć osoby po przebytych zawałach serca i dodatkowo innym zdarzeniu sercowo-naczyniowym (np. udar mózgu) i ze stężeniem LDL-C powyżej 100 mg/dl, u których nie udało się go obniżyć intensywnym leczeniem statynami lub statynami w połączeniu z ezetymibem.

– W przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenie LDL-C powyżej 100 mg/dl pomimo stosowania diety, statyn i ezetymibu to nadal daleko od celów wyznaczonych przez ESC, czyli 55 mg/dl – ocenia prof. Adam Witkowski.

– Kryteria kliniczne pozwalające chorym na wejście do programu są mocno restrykcyjne.

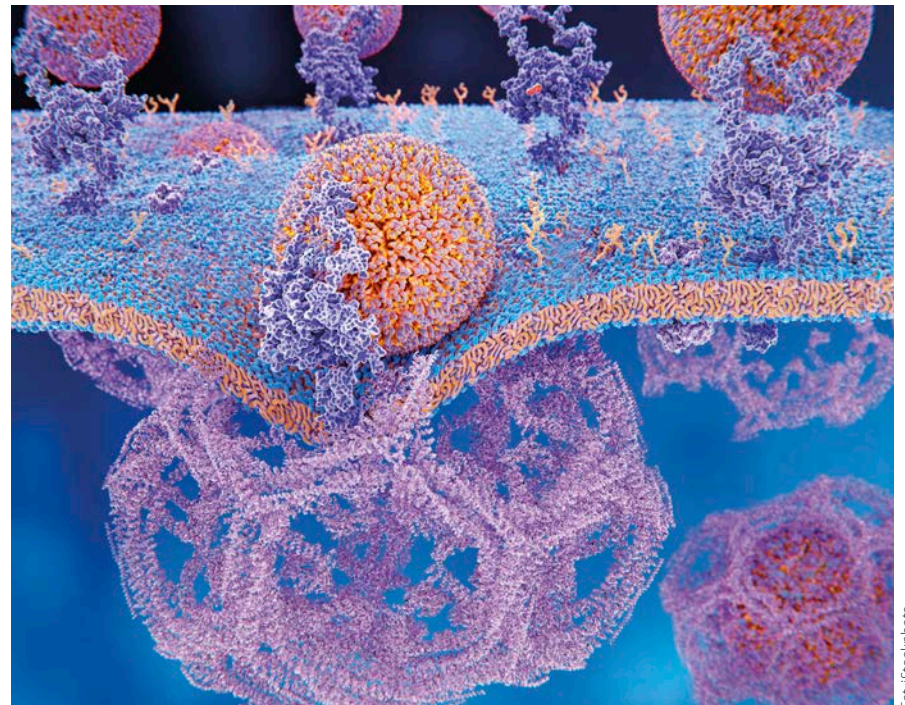
Moim zdaniem powinny być rozluźnione, bo w tej chwili mamy taką sytuację, że zaczynamy leczyć chorych, u których żadne leczenie może już nie dać dobrych rezultatów – dodaje ekspert.

Przyczyn takiego stanu rzeczy profesor upatruje zarówno w rozwiązaniach systemowych, jak i wynikających z praktyki lekarskiej. Brakuje standaryzacji w zakresie oznaczania lipidów i monitoringu pacjentów po wypisie ze szpitala. Do tego docho-

”

prof. Adam Witkowski:

*Im bardziej obniżymy stężenie LDL-C i im dłużej to obniżenie trwa, tym chorzy mają mniejsze ryzyko zgonu*



Fot. iStockphoto

dzi inercja terapeutyczna lekarzy, stosowanie za niskich dawek statyn, deeskalacja statyn po osiągnięciu założonego celu, zbyt restrykcyjne kryteria programu lekowego, brak połączenia go z programem KOS-zawał, co miałyby kapitalne znaczenie dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Niska jest świadomość, że taki program lekowy istnieje, poziom edukacji pacjentów na temat zalecanych wartości lipidów również pozostawia wiele do życzenia.

Proponowane rozwiązania to:

- zmiana kryteriów klinicznych, w tym dotyczących stężenia LDL-C,
- możliwość włączania do programu lekowego pacjentów w ośrodkach prowadzących program KOS-zawał,
- zwiększenie liczby ośrodków zajmujących się leczeniem hipercholesterolemii – jest ich za mało, bo nie wszystkie ośrodki kardiologii interwencyjnej mogą prowadzić program lekowy,

- stworzenie lokalnych sieci, które kierowałyby pacjentów do programu lekowego,
- optymalizacja leczenia obniżającego stężenia lipidów już przed wypisem ze szpitala – dodawanie ezetymibu do dużych dawek statyn.

O osiągnięciu celów w zakresie stężeń LDL-C będą decydować wybory terapeutyczne i medycyna spersonalizowana, dlatego powinny one być uwzględnione w wystandardizowanych protokołach szpitalnych i podsumowaniach wypisów ze szpitala. Pacjenci powinni być edukowani przy wypisie przez lekarzy i pielęgniarki, do jakiego stężenia LDL-C mają dążyć. ■

Tekst powstał na podstawie wykładu „Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce – czy ma znaczenie w kontekście skuteczności leczenia i dostępności do innowacyjnych terapii?” przedstawionego przez prof. Adama Witkowskiego podczas XI Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.