

LIPIDOLOGIA

Marta Koton-Czarnecka

Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z chorobami współistniejącymi – wytyczne 2021

Pacjenci z dyslipidemią po ostrym zespole wieńcowym czy udarze mózgu lub mający współwystępującą cukrzycę, niewydolność serca albo przewlekłą chorobę nerek wymagają szczególnego podejścia klinicznego. O tym, jak leczyć u nich zaburzenia lipidowe, żeby jak najszybciej osiągnąć ambitne cele terapeutyczne, mówią najnowsze wytyczne, zaprezentowane po raz pierwszy podczas X Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego w grudniu 2020 r.

Na podstawie wyników dużych badań epidemiologicznych prowadzonych z udziałem reprezentatywnych grup Polaków (m.in. badania NATPOL i WOBASZ) częstość występowania zaburzeń lipidowych wśród osób w wieku powyżej 18 lat w Polsce oceniana jest na ponad 60 proc. Oznacza to, że zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Sytuację pogarsza fakt, że ok. 60 proc. osób z dyslipidemią nie jest świadomych tego zagrożenia.

Zgodnie z wytycznymi polskich i zagranicznych towarzystw naukowych prawidłowy poziom lipidów u zdrowego dorosłego człowieka, nieobarczonego czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, powinien wynosić:

- stężenie cholesterolu LDL – poniżej 3 mmol/l (115 mg/dl),
- stężenie cholesterolu HDL u mężczyzn – powyżej 1 mmol/l (40 mg/dl), u kobiet – powyżej 1,2 mmol/l (50 mg/dl),
- stężenie triglicerydów – poniżej 1,7 mmol/l (150 mg/dl),
- stężenie cholesterolu całkowitego – poniżej 5 mmol/l (190 mg/dl).

Dla osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca lub naczyń, dziedzicznym zagrożeniem tymi chorobami oraz obciążonych istotnymi czynnikami ryzyka ich rozwoju (znaczna nadwaga lub otyłość, palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przewlekłe choroby nerek) normy stężenia cholesterolu są bardziej rygorystyczne. Do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli ryzyka zgonu z powodu chorób serca lub naczyń w ciągu 10 lat, należy używać skali Pol-SCORE, która jest dostosowana do cech polskiej populacji. U pacjentów ze stwierdzonym umiarkowanym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stężenie cholesterolu LDL powinno być mniejsze niż 2,5 mmol/l (100 mg/dl), u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinno wynosić maksymalnie 1,8 mmol/l (70 mg/dl), natomiast u osób z grupy bardzo wysokiego lub ekstremalnego ryzyka nie powinno przekraczać 1,4 mmol/l (55 mg/dl). Drugim celem terapeutycznym u osób z grupy wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka jest obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL

o co najmniej 50 proc. Oznacza to, że ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta determinuje cel terapeutyczny, a on z kolei determinuje siłę terapii hipolipemizującej.

Najszerzej konsultowany dokument

Ogłoszenie nowych wytycznych dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych było najistotniejszym wydarzeniem X Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, który odbył się 3–5 grudnia 2020 r. w formule zdalnej. Wytyczne, opublikowane w styczniu 2021 r., aktualizują poprzednie zalecenia z 2016 r., przygotowane przez trzy towarzystwa medyczne: Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Najnowsze rekomendacje zostały opracowane przez aż sześć towarzystw naukowych: do PTL, KLRwP i PTK dołączyły także Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT). Oznacza to, że nowe zalecenia są najszerzej konsultowanym dokumentem medycznym w Polsce i co najistotniejsze – uwzględniają bardzo zróżnicowane sytuacje kliniczne: chorych z zaburzeniami lipidowymi i różnymi chorobami często współistniejącymi z dyslipidemią (m.in. nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą czy otyłością), a także z różnymi kombinacjami tych chorób. Jedną z najważniejszych zmian w stosunku do wytycznych z 2016 r. jest podejście do leczenia złożonych zaburzeń lipidowych. Eksperti wskazują na potrzebę znacznie szybszego włączenia leczenia skojarzonego statynami i ezetymibem w wybranych grupach pacjentów, np. u chorych po zawale serca, obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub u osób mających w momencie rozpoznania dyslipidemii tak wysokie stężenie cholesterolu LDL, że wiadomo, że nawet intensywne leczenie statynami nie pozwoli na osiągnięcie celu terapeutycznego.

Leki hipolipemizujące

Najlepiej udokumentowaną skuteczność zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych mają statyny. Związki te hamują w spo-

sób kompetycyjny i odwracalny aktywność enzymu odpowiedzialnego za biosyntezę cholesterolu w wątrobie (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Działają również przeciwzapalnie i przeciwzkrzepowo. Statyny stosowane w monoterapii mogą obniżyć stężenie cholesterolu LDL o ok. 30–40 proc., co oznacza, że w przypadku niektórych osób ich działanie jest niewystarczające.



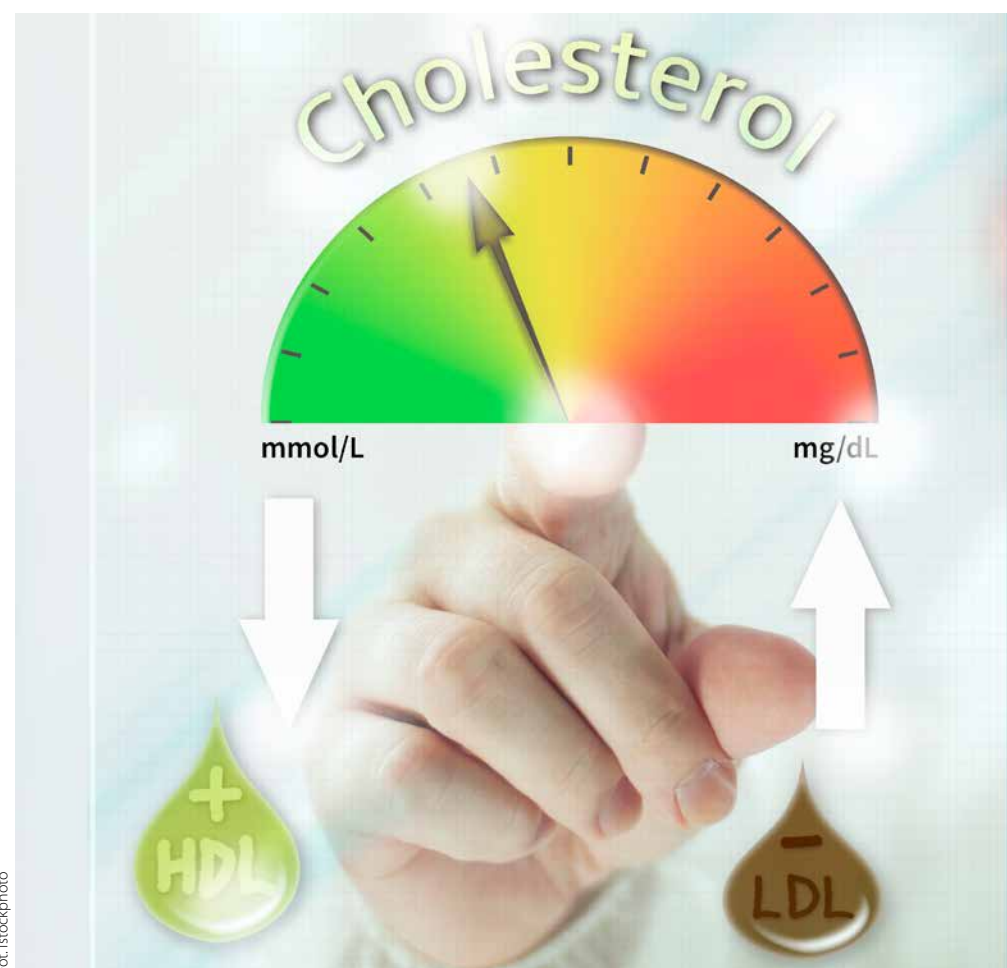
Zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Około 60 proc. osób z dyslipidemią nie jest świadomych tego zagrożenia

Pacjentom, którzy nie tolerują statyn oraz u których nie udaje się uzyskać docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyn w maksymalnych dobrze tolerowanych dawkach, zaleca się ezetymib (odpowiednio w monoterapii lub terapii skojarzonej ze statynami) – lek, który hamuje wchłanianie cholesterolu w jelicie. Ezetymib zmniejsza stężenie cholesterolu LDL o ok. 10–15 proc.

Nowoczesne leki hipolipemizujące, czyli inhibitory białka PCSK9 (ewolokumab i alirokumab), powodują obniżenie stężenia cholesterolu LDL o ok. 60 proc., natomiast inklisiran (najnowszy lek, stosowany raz na 6 miesięcy) o ok. 50 proc.

Pacjenci po zawale i udarze – im szybciej, tym lepiej

Sposób postępowania mającego na celu obniżenie stężenia cholesterolu u pacjentów z różnymi chorobami współistniejącymi zgodny z najnowszymi wytycz-





Fot. Termedia



prof. Piotr Jankowski: W praktyce mamy ograniczenia w dostępie do leków z klasy inhibitorów białka PCSK9. W Polsce są one dostępne w ramach programu lekowego i mimo że został on ostatnio rozszerzony, to wciąż nie wszyscy chorzy mogą być leczeni tymi substancjami

nymi przedstawił podczas X Kongresu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski z I Kliniki Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Pierwszą z omawianych grup chorych stanowią pacjenci po ostrym zespole wieńcowym (OZW).

– U każdego pacjenta hospitalizowanego z powodu OZW należy po pierwsze jak najszybciej włączyć leczenie statyną w dużej dawce, a po drugie dążyć do jak najszybszej oceny pełnego lipidogramu. Po uzy-

skaniu tego wyniku można ewentualnie zdecydować o dołączeniu kolejnych leków hipolipemizujących. To zalecenia znajdujące się w I klasie i generalnie są one w Polsce akceptowane, choć niestety jeszcze nie wszędzie pacjenci po OZW hospitalizowani na oddziałach kardiologicznych w sposób rutynowy otrzymują terapię hipolipemizującą statyną w dużych dawkach – mówił prof. Piotr Jankowski.

Ponadto w czasie hospitalizacji z powodu OZW należy rozważyć stosowanie dużych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem w niektórych grupach: u pacjentów wcześniej, czyli przed wystąpieniem OZW, leczonych statynami, u których takie leczenie okazało się niewystarczające i wciąż utrzymuje się wysokie stężenie cholesterolu LDL, a także u pacjentów dotychczas nieleczonych statynami, ale z tak wysokim stężeniem cholesterolu LDL, że istnieje duże prawdopodobieństwo, że nawet podanie silnej statyny w dużej dawce nie spowoduje obniżenia tego stężenia do wartości docelowej.

– Gdy OZW wystąpi u osoby ze stężeniem cholesterolu powyżej wartości docelowej, która stosowała statynę w maksymalnej dawce oraz ezetymib, należy rozważyć włączenie inhibitora białka PCSK9. Optymalnie byłoby, gdyby inhibitor PCSK9 został włączony jeszcze podczas hospitalizacji. Gdy pacjent leczony hipolipemizująco doznaje zawału i na dodatek ma wciąż podwyższone stężenie cholesterolu LDL, to wskazuje to na nieskuteczność dotychczasowego leczenia, a zatem nie warto czekać z intensyfikacją terapii kolejnych kilka miesięcy. W praktyce mamy ograniczenia w dostępie do leków z klasy inhibitorów białka PCSK9. W Polsce są one dostępne w ramach programu lekowego i mimo że został on ostatnio rozszerzony, to wciąż nie wszyscy chorzy mogą być leczeni tymi substancjami – wskazywał ekspert.

Ponowną ocenę pełnego lipidogramu u pacjentów po OZW należy przeprowadzić po 4–6 tygodniach od wypisu ze szpitala.

– Nie zwlekajmy z wykonaniem lipidogramu – efekt działania zastosowanego leczenia hipolipemizującego jest widoczny już po 4 tygodniach i jest to najważniejszy czas na podjęcie decyzji odnośnie do dalszego postępowania. Jeśli cel terapeutyczny nie został osiągnięty u pacjenta leczonego samymi statynami, należy dodać ezetymib. Jeśli natomiast nie udało się osiągnąć celu u pacjenta otrzymującego leczenie skoja-



prof. Piotr Jankowski: Nie zwlekajmy z wykonaniem lipidogramu – efekt zastosowanego leczenia hipolipemizującego jest widoczny już po 4 tygodniach i jest to najważniejszy czas na podjęcie decyzji odnośnie do dalszego postępowania

Zaburzenia lipidowe u chorych na COVID-19

Obecnie medycyna nie dysponuje jeszcze dużą liczbą wysokiej jakości badań naukowych dotyczących leczenia hiperlipidemii u pacjentów z COVID-19. Dostępne są głównie wyniki badań retrospektywnych, które pokazują, że u osób z nieleczoną hiperlipidemią częściej dochodzi do ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 i są one obciążone większym ryzykiem wystąpienia powikłań i zgonu w porównaniu z pacjentami bez dyslipidemii. Zgodnie z zaleceniami wypracowanymi przez *International Lipid Expert Panel* (ILEP) oraz *European FH Patient Network* (FH Europe) u chorego na COVID-19 należy starać się kontynuować dotychczasową terapię hipolipemizującą. Jeżeli stan pacjenta nie pozwala na przyjmowanie leków drogą doustną, można przerwać stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu i wrócić do nich najszybciej, jak jest to możliwe, po poprawie stanu pacjenta.

– rzone statyną z ezetymibem, należy włączyć inhibitor PCSK9. Są to zalecenia klasy I – apelował prof. Piotr Jankowski. Analogiczne zalecenia jak pacjentów po OZW dotyczą chorych po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu lub przejściowym niedokrwiennym mózgu. Należy zalecać im intensywne leczenie hipolipemizujące, a lekami pierwszego wyboru są statyny. Udar krwotoczny nie jest natomiast wskazaniem do podjęcia terapii hipolipemizującej.

Dyslipidemia i niewydolność serca

– Terapii hipolipemizującej nie należy rozpoczynać, jeżeli jedynym wskazaniem miałyby być niewydolność serca. Ale pacjent z niewydolnością serca może mieć inne wskazania do farmakoterapii obniżającej stężenie cholesterolu LDL: może być po zawale serca, mieć cukrzycę typu 2 lub hipercholesterolemię. Wtedy taką terapię należy u niego rozpocząć. U osób z chorobą niedokrwienną serca, u których rozwija się niewydolność serca, należy rozważyć kontynuację stosowanej terapii hipolipemizującej – mówił ekspert.

Trudni pacjenci z cukrzycą

Pacjenci ze stwierdzoną cukrzycą mają wysokie, bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, w zależności od występowania innych czynników ryzyka oraz powikłań narządowych. Dlatego też osoby te wymagają leczenia hipolipemizującego.

– U osób z nadwagą, otyłością lub cukrzycą typu 2 albo innymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej zaleca się zmniejszenie masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i regularny wysiłek fizyczny. Często jednak modyfikacja stylu życia, choć bardzo ważna, nie jest wystarczająca do osiągnięcia docelowych wartości cholesterolu LDL. Cele leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 są bowiem ambitne, czyli takie same jak u wszystkich osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (obniżenie stężenia cholesterolu LDL do wartości poniżej 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i jednocześnie obniżenie go co najmniej o 50 proc.) lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (redukcja stężenia cholesterolu LDL do wartości poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i co najmniej o 50 proc.). Lekami pierwszego wyboru u pacjentów z cukrzycą są statyny, ale jeśli leczenie to nie jest wystarczające

do osiągnięcia celów terapeutycznych, należy dodać do statyny ezetymib (zalecenie klasy I). Ponadto można rozważyć włączenie inhibitorów białka PCSK9 u pacjentów z cukrzycą z powikłaniami oraz stężeniem cholesterolu LDL utrzymującym się powyżej 4 mmol/l (160 mg/dl) pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem, a także u pacjentów z nietolerancją statyn. Jest to zalecenie dotyczące tzw. interwencji pierwotnej, a zatem odnoszące się do pacjentów, którzy nie doświadczyli zawału serca. Pacjentów z cukrzycą będących po zawale serca musimy leczyć agresywniej – wyjaśniał prof. Piotr Jankowski.

Ekspert przypomniał, że pacjenci z cukrzycą typu 2 miewają też hipertriglicerydemię lub hipercholesterolemię mieszaną i w tej grupie chorych można rozważyć – zgodnie z zaleceniem klasy IIb – dołączenie fibratu do terapii statynami przy utrzymującym się stężeniu triglicerydów powyżej 2,3 mmol/l (200 mg/dl).

U pacjentów z cukrzycą typu 1 należących do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się stosowanie statyn.

Choroby nerek

U osób z przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie intensywnego leczenia hipolipemizującego, w pierwszej kolejności przy użyciu statyn. Jeżeli cel leczenia nie zostaje osiągnięty, należy rozważyć dodanie ezetymibu do statyny (zalecenie klasy I).

– Nieco wątpliwości budzi postępowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek będących w trakcie dializoterapii. Nie wykazano bowiem w sposób przekonujący korzyści wynikających ze stosowania leków obniżających stężenie cholesterolu w tej grupie. Zaleca się jednak rozważenie kontynuacji wcześniej stosowanego leczenia statyną lub statyną w skojarzeniu z ezetymibem, jeśli pacjent wymaga rozpoczęcia dializoterapii (zalecenie klasy IIa). Nie zaleca się natomiast włączania leków hipolipemizujących u chorych wymagających dializoterapii przy nieobecności choroby spowodowanej przez miazdżycę – tłumaczył prof. Piotr Jankowski. ■

Źródło: Banach M. i wsp. Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104891.