

## KARDIOLOGIA

Rozmawiała Iwona Kazimierska

# Leczenie skojarzone poprawia adherencję, a więc również rokowanie pacjentów



PAP/Grzegorz Michalowski

Najnowsze polskie wytyczne dotyczące zaburzeń lipidowych, które wkrótce się ukażą, mocno podkreślają, że leczenie skojarzone polegające na połączeniu statyny z ezetymibem jest leczeniem preferowanym. W niektórych grupach pacjentów można nawet rozpocząć od niego terapię. Mówi o tym prof. dr hab. n. med. Maciej Banach, prezes Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, sekretarz generalny Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego.

**Pacjent ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego – to nowe określenie w najnowszych polskich wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych, które wkrótce się ukażą. Którzy chorzy należą do tej grupy?**

Tę grupę chorych próbujemy wyodrębnić już od lat 2016–2017. Wszystko po to, żeby zwrócić większą uwagę lekarzy, że wśród pacjentów bardzo wysokiego ryzyka, którzy powinni otrzymywać intensywne leczenie zaburzeń lipidowych, jest grupa mogąca odnieść jeszcze większe korzyści z zastosowania silnej dawki statyny, leczenia skojarzonego lub nawet leczenia trójlekowego.

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2019 r. pojawiła się definicja pacjentów ekstremalnie wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Eksperti europejscy określili tę grupę dość ogólnie, jako pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego, leczonych maksymalną tolerowaną dawką statyny, u których mimo tego w okresie 2 lat doszło do co najmniej jednego innego zdarzenia naczyniowego. Zatem mamy pacjenta, który już ma bardzo wysokie ryzyko i dodatkowo przeszedł incydent naczyniowy (wieńcowy, mózgowy, związany z chorobą naczyń obwodowych) w ciągu ostatnich 2 lat. Tak wąska definicja była dość zaskakująca, ponieważ w 2019 r. mieliśmy już dane z subanaliz badań IMPROVE-IT z simwastatyną i ezetymibem, FOURIER z ewolokumabem, ODYSSEY OUTCOMES z alirokumabem. Dlatego w marcu 2020 r. Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) i Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) w ramach wspólnych wytycznych rozszerzyły grupę pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Napisaliśmy, że stanowią ją chorzy wymienieni w wytycznych europejskich, ale także chorzy po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z: chorobą wielołożyskową (choroba naczyń obwodowych, mózgowych, wieńcowych – z zajęciem co najmniej dwóch łożysk



Fot. istockphoto

naczyniowych), chorobą wielonaczyniową (w badaniu angiograficznym stwierdza się zajęcie miażdżycą kilku naczyń wieńcowych), rodzinną hipercholesterolemią. Dodatkowo wszyscy ci pacjenci pomimo intensywnego leczenia statynami czy statynami i ezetymibem nadal mają stężenie cholesterolu LDL powyżej 55 mg/dl, czyli są powyżej celu terapeutycznego.

W polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych, które lada moment zostaną opublikowane, dodaliśmy jeszcze dwie grupy chorych. Zwróciliśmy uwagę, że ekstremalne ryzyko nie dotyczy tylko pacjentów w prewencji wtórnej, czyli z rozpoznaną już chorobą sercowo-naczyniową, lecz także w prewencji pierwotnej. W najnowszych zaleceniach znajdzie się sugestia, by do grupy ekstremalnie wysokiego ryzyka zakwalifikować chorych, u których ryzyko oceniane skalą Pol-SCORE będzie przekraczało 20 proc. (ryzyko zgonu w ciągu 10 lat). Przykładowo, takie ryzyko ma mężczyzna powyżej 60. roku życia, palący papierosy, z ciśnieniem skurczowym powyżej 160 mm Hg

”

Jeżeli do 40 mg rosuvastatyny lub 80 mg atorwastatyny, czyli do maksymalnych dawek, dodamy ezetymib, to możemy dodatkowo obniżyć stężenie cholesterolu LDL o 15–20 proc. Takie leczenie obniża wyjściowe stężenie LDL nawet o 65–70 proc. Jest to zatem bardzo skuteczna terapia

oraz cholesterolem całkowitą powyżej 200 mg/dl. Do tej grupy zakwalifikowaliśmy również pacjentów po OZW z cukrzycą i dodatkowo co najmniej jednym z następujących trzech czynników ryzyka: stężenie białka C-reaktywnego (CRP) powyżej 3 mg/l, przewlekła niewydolność nerek, czyli eGFR poniżej 60 ml/min/m<sup>2</sup>, stężenie lipoproteiny(a) powyżej 50 mg/dl. W ten sposób mamy sześć grup chorych, którzy w polskich wytycznych zostali uzna-

ni za pacjentów z ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

**Jakie są cele terapeutyczne w grupach pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego?**

To są bardzo proste cele, ale niezwykle trudne do osiągnięcia w praktyce klinicznej: stężenie cholesterolu LDL poniżej 55 mg/dl w grupie bardzo wysokiego ryzyka i poniżej 40 mg/dl w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

**Od co najmniej kilku lat wytyczne podkreślają, że należy stosować najsilniejsze z dostępnych statyn i o ile to możliwe – w najwyższych dawkach. Te najsilniejsze statyny to atorwastatyna i rosuvastatyna. Czy można powiedzieć, że któraś z nich jest silniejsza od drugiej?**

Dyskusja na ten temat ma charakter akademicki. Wiele danych wskazuje, że 40 mg rosuvastatyny działa 4–6 proc. mocniej od największej dawki atorwastatyny, jednak gdy spojrzymy na indywidualne dane



### Preparaty złożone statyna + ezetymib – dla kogo od początku leczenia?

- pacjenci, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest na tyle wysokie, że wiadomo, że po zastosowaniu maksymalnej dawki statyny nie uda się osiągnąć celu terapeutycznego,
- pacjenci nieosiągający celów terapeutycznych i nietolerujący wysokich dawek statyn,
- pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną – od początku terapia trójlekowa, czyli statyna + ezetymib + inhibitor PCSK9.

pacjentów, może się okazać, że jeden pacjent lepiej zareaguje na najwyższą dawkę atorwastatyny, a drugi na najwyższą dawkę rosuwastatyny.

Warto znać aktualne trendy dotyczące stosowania statyn w Polsce. Według danych na koniec 2019 r. maksymalną dawkę rosuwastatyny, czyli 40 mg, otrzymywało ok. 5 proc. pacjentów, a maksymalną dawkę atorwastatyny, czyli 80 mg, mniej niż 2 proc. Wygląda to tragicznie, biorąc pod uwagę, jak wielu mamy chorych z bardzo wysokim oraz ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Jest jeszcze jedna różnica między tymi dwiema statynami – atorwastatyna jest lipofilna, a rosuwastatyna hydrofilna. To jest ważne, gdy bierzemy pod uwagę częstość występowania bólów mięśniowych. Wiemy, że bóle mięśniowe rzadziej pojawiają się po rosuwastatynie – u 6 proc. chorych, natomiast po atorwastatynie u mniej więcej 12 proc. Jakikolwiek odsetek wystąpienia bólów mięśniowych nie usprawiedliwia nie stosowania najwyższych dawek statyn. Wiemy doskonale, co powinniśmy robić, jeżeli się one pojawiają. Możemy wtedy zmniejszyć dawkę, dodać ezetymib, możemy rozważyć – jeżeli pacjent spełnia kryteria włączenia do programu lekowego – zastosowanie inhibitora PCSK9. Mamy wiele możliwości leczenia pacjentów z tzw. nietolerancją statyn.

**| Jeżeli cel terapeutyczny nie zostanie osiągnięty po maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zalecane jest skojarzenie statyny z ezetymibem.**

Wiemy doskonale, że jeżeli do 40 mg rosuwastatyny lub 80 mg atorwastatyny, czyli do maksymalnych dawek, dodamy ezetymib, to możemy dodatkowo obniżyć o 15–20 proc. stężenie cholesterolu LDL. Takie leczenie obniża wyjściowe stężenie LDL nawet o 65–70 proc. Jest to zatem bardzo skuteczna terapia.

**| Z czego wynika tak dobry efekt takiego połączenia? Czy statyny i ezetymib działają synergistycznie?**

Bezwzględnie. Te leki mają odmienny mechanizm działania. Statyny hamują wątrobową syntezę cholesterolu, natomiast ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu z żółci i jelit, w związku z tym działają synergistycznie, całkowicie się uzupełniają. Warto podkreślić, że ezetymib jest lekiem niezwykle bezpiecznym. O ile statyny, zwłaszcza w dużych dawkach, mogą w niewielkim odsetku powodować jakieś działania niepożądane, szczególnie bóle mięśni-

we, to ezetymib właściwie nie ma żadnych działań niepożądanych.

**| Dlaczego mimo tak niezaprzeczalnych korzyści terapeutycznych ciągle zbyt mały odsetek pacjentów w Polsce ma dołączany ezetymib do terapii statynami? Czy lekarze boją się takiej intensyfikacji leczenia?**

Mam wrażenie, że jest to związane przede wszystkim z niewiedzą, brakiem edukacji pomimo naszych starań, czyli Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce i wielu innych towarzystw naukowych. Wytyczne, które wkrótce się ukażą, mocno podkreślają, że leczenie skojarzone jest leczeniem preferowanym. W niektórych grupach pacjentów można od niego rozpocząć terapię. Od prawie 4 lat jest dostępny generyczny ezetymib – teraz ten lek kosztuje kilka złotych, nie ma więc bariery finansowej. Jeszcze 5 lat temu trzeba było zapłacić za niego 200–300 zł miesięcznie, a w ramach refundacji był dostępny tylko dla bardzo ograniczonej grupy chorych. To m.in. spowodowało, że stosowanie terapii skojarzonej wyglądało dramatycznie, przede wszystkim u pacjentów z najwyższym i ekstremalnym ryzykiem. Przeprowadzone w Śląskim Centrum Chorób Serca badanie TERCET, w którym uczestniczyłem, pokazało, że poniżej 3 proc. pacjentów, a w niektórych podgrupach jeszcze mniej, otrzymywało leczenie skojarzone w postaci statyny i ezetymibu. Oznacza to, że u nielicznych pacjentów udawało się osiągnąć cel terapeutyczny.

Od momentu wprowadzenia leku generycznego liczba pacjentów przyjmujących ezetymib się zwiększa – w 2017 r. stosowało go poniżej 3 proc., teraz jest to nieco poniżej 10–12 proc. Wciąż nie jest to wystarczająca liczba. Według moich szacunków nawet 2–2,5 mln pacjentów z zaburzeniami lipidowymi powinno przyjmować maksymalne, intensywne leczenie hipolipemizujące polegające na skojarzeniu statyny z ezetymibem.

**| Którzy chorzy powinni otrzymywać terapię skojarzoną od początku, od momentu rozpoznania dyslipidemii?**

Wytyczne polskie jako pierwsze na świecie regulują zasady stosowania leczenia skojarzonego od początku terapii. Kilka tygodni temu opublikowaliśmy opinię ekspertów z krajów Europy Środkowo-Wschodniej i Południowej. Tam również podnieśliśmy ten temat. Napisaliśmy wprost: natychmiast rozpoczynamy leczenie skojarzone w przypadku pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeżeli wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest na tyle wysokie, że po zastosowaniu maksymalnej dawki statyny nie osiągniemy celu terapeutycznego. Przykładowo, jeżeli wyjściowo stężenie cholesterolu LDL wynosi 120 mg/dl, a wiemy, że statyny obniżają je o 50 proc., to ten chory nadal będzie miał stężenie cholesterolu LDL na poziomie 60 mg/dl. Doskonale zdajemy sobie sprawę, że nawet maksymalna dawka statyny nie wystarczy do osiągnięcia celu terapeutycznego. Dlatego u takiego pacjenta natychmiast rozpoczynamy leczenie skojarzone. Druga sytuacja – chory był już leczony statynami, ale nadal ma wysokie stężenie cholesterolu LDL, np. powyżej 100 mg/dl. Intensyfikujemy wtedy leczenie i dodajmy jak najszybciej ezetymib. Kolejna grupa to chorzy z nietolerancją statyn. W populacji bardzo wysokiego ryzyka są to zazwyczaj pacjenci ze średnim stężeniem cholesterolu LDL na poziomie 140–150 mg/dl. Postaramy się wtedy, żeby chory przyjmował choćby niewielką dawkę statyny, która jest przez niego tolerowana. Proszę pamiętać,

”

Natychmiast rozpoczynamy leczenie skojarzone w przypadku pacjentów z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeżeli wyjściowe stężenie cholesterolu LDL jest na tyle wysokie, że po zastosowaniu maksymalnej dawki statyny nie osiągniemy celu terapeutycznego

że 95 proc. pacjentów z tzw. nietolerancją statyn mimo wszystko jest w stanie przyjmować statynę – w niewielkiej dawce lub co drugi dzień. W takich sytuacjach również natychmiast włączamy ezetymib. Nie może być tak, że czekamy 4–6 tygodni, wypróbujemy inną statynę, obserwujemy chorego pod kątem bólów mięśniowych. Są trzy grupy, w których od początku leczenia stosujemy terapię skojarzoną: pacjenci z ekstremalnym ryzykiem z wyjściowo bardzo wysokim stężeniem cholesterolu LDL, u których intensywne leczenie statynami jest niewystarczające; osoby z nietolerancją statyn i na pewno pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną – jeżeli chory ma wyjściowo stężenie cholesterolu 300 mg/dl i więcej, a tak w hipercholesterolemii się zdarza, to zastosujemy od razu terapię trójlekową, czyli statynę + ezetymib + inhibitor PCSK9.

**| Konieczność przyjmowania wielu leków nie sprzyja stosowaniu się pacjentów do zaleceń. Czy są dostępne połączenia dwóch najsilniejszych statyn z ezetymibem w jednej tabletkie?**

Tak, są dostępne i to jest bardzo dobre, ponieważ wiemy doskonale – przede wszystkim na zasadzie ekstrapolacji danych dotyczących stosowania preparatów złożonych w nadciśnieniu tętniczym, że preparaty złożone zawierające statynę z ezetymibem poprawiają adherencję, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia efektów leczenia. Pacjent będzie się dłużej stosował do zaleceń, jeśli będzie przyjmował jedną tabletkę, przy czym nie ma znaczenia, czy zrobi to rano czy wieczorem – najważniejsze, żeby ją przyjął. Dostępne są preparaty z najwyższą dawką rosuwastatyny i ezetymibu. Mamy zatem leki złożone dla pacjentów z bardzo wysokim i ekstremalnym ryzykiem. Jeżeli dodamy, że one służą poprawie adherencji, to są to preparaty, które rzeczywiście poprawiają rokowanie.

**| Jakie powinny być dawki rosuwastatyny i ezetymibu w leczeniu skojarzonym, żeby cele terapeutyczne zostały osiągnięte?**

Jak już mówiłem, powinny to być najwyższe dawki statyn i ezetymibu, czyli 40–80 mg atorwastatyny + 10 mg ezetymibu, 20–40 mg rosuwastatyny + 10 mg ezetymibu. To są dawki, które powinny być połączone, by osiągnąć cel terapeutyczny. ■

