

dr n. med. Maciej Janiszewski¹, prof. dr hab. med. Artur Mamcarz²

Złożona terapia hipolipemizująca w leczeniu zaburzeń lipidowych w 2020 roku

¹ Zakład Niewydolności Serca i Rehabilitacji Kardiologicznej, Wydział Medyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny Mazowiecki, Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa, e-mail: maciej.janiszewski@wum.edu.pl

² Kierownik III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WL WUM Międzyleski Szpital Specjalistyczny, 04-749 Warszawa, ul. Bursztynowa 2, e-mail: artur.mamcarz@wum.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenia gospodarki lipidowej, w tym przede wszystkim podwyższone stężenia cholesterolu frakcji LDL są jednymi z głównych przyczyn rozwoju miażdżycy. Z tego też powodu redukcja stężenia cholesterolu LDL jest od lat uznawana za jeden z priorytetów zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatnie lata przyniosły nowe dane wskazujące na konieczność intensywnego leczenia hipolipemizującego, szczególnie w grupie pacjentów z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Lekami na których opiera się terapia są statyny. Jednak u części pacjentów, nawet przewlekłe leczenie maksymalną tolerowaną dawką statyny okazuje się niewystarczające. W tej grupie chorych coraz chętniej sięga się po terapię skojarzoną składającą się ze statyny w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym. Połączeniem, które już od kilku lat jest stosowane w praktyce klinicznej jest skojarzenie statyny z ezetymibem, czyli inhibitorem wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego. Wymienione leki mogą być stosowane osobno, jednak metodą wygodniejszą dla pacjenta i jednocześnie poprawiającą przestrzeganie zaleceń jest zastosowanie tych substancji w postaci pojedynczej tabletki.

Słowa kluczowe: hipercholesterolemia, cholesterol LDL, terapia skojarzona, Ezetymib, Statyny, ryzyko sercowo-naczyniowe

Związek podwyższonego stężenia cholesterolu z rozwojem miażdżycy i wieloma chorobami będącymi jej skutkiem (choroba niedokrwienna serca, zawał serca, udar niedokrwienny mózgu czy miażdżycza tętnic kończyn dolnych) nie budzi wątpliwości już od ponad 50 lat. Dziś wiadomo, że głównym sprawcą powstawania blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych jest cholesterol LDL, czyli frakcja lipoprotein o niskiej gęstości (*low density lipoprotein*). Dlatego też na skutecznej redukcji stężenia właśnie tej frakcji cholesterolu skupiają się obecnie wysiłki pacjentów i prowadzących ich lekarzy.

O ile szkodliwe działanie podwyższonego stężenia cholesterolu LDL nie powinno budzić kontrowersji, to otwartym pytaniem pozostaje wciąż do jakich wartości należy starać się zredukować stężenie tej frakcji lipoprotein, aby skutecznie zapobiegać progresji miażdżycy.

Warto zacząć od tego, że nie udowodniono, aby działaniami nefarmakologicznymi (dieta) lub farmakologicznymi (leki) można było u osób dorosłych doprowadzić do zbyt niskich stężeń cholesterolu, tzn. takich, które powodowałyby niekorzystne skutki zdrowotne. W prowadzonych w ostatnich latach dużych badaniach klinicznych obserwowano u części chorych, którzy otrzymywali silne leki hipolipemizujące, bardzo niskie stężenia cholesterolu LDL (<30 mg/dl a nawet mniej) i nie wpływało to niekorzystnie na ich metabolizm i ogólny stan zdrowia. Co więcej, w tej grupie chorych obserwowano zahamowanie rozwoju lub nawet redukcję wcześniej powstałych blaszek miażdżycowych. Interesującym faktem jest to, że zdrowe nowo narodzone dzieci mają stężenie cholesterolu LDL w granicach 30–40 mg/dl i w żadnym stopniu nie przeszkadza to w ich prawidłowym rozwoju. Wyjątkiem od tej reguły są dzieci z wrodzoną zaburzoną syntezą lipidów, w których dochodzi do nieprawidłowego rozwoju już w okresie płodowym (np. Abetalipoproteinemia – zespół Bassena-Kornzweiga). Należy też zwrócić uwagę na osoby z przewlekłymi wyniszczającymi chorobami ogólnoustrojowymi (zaawansowane procesy nowotworowe, schyłkowa niewydolność serca) – u tych pacjentów często obserwuje się bardzo niskie stężenia cholesterolu, ale niekorzystne rokowanie u nich jest wywołane pierwotnym schorzeniem, a niskie stężenie cholesterolu jest tylko objawem choroby, a nie jej przyczyną.

“

Dziś wiadomo, że głównym sprawcą powstawania blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych jest cholesterol LDL, czyli frakcja lipoprotein o niskiej gęstości (low density lipoprotein).

“

W prowadzonych w ostatnich latach dużych badaniach klinicznych obserwowano u części chorych, którzy otrzymywali silne leki hipolipemizujące, bardzo niskie stężenia cholesterolu LDL (<30 mg/dl a nawet mniej) i nie wpływało to niekorzystnie na ich metabolizm i ogólny stan zdrowia. Co więcej, w tej grupie chorych obserwowano zahamowanie rozwoju lub nawet redukcję wcześniej powstałych blaszek miażdżycowych.

“

Wciąż diskutowaną kwestią jest pytanie do jakich wartości należy obniżyć stężenia cholesterolu LDL. Od kilku lat przyjęto, że nie ma jednej ogólnej normy (celu terapeutycznego) dla całej populacji. Upraszczając można przyjąć, że im bardziej zagrożony pacjent, tym niższe stężenie cholesterolu należy osiągać.

W codziennej praktyce klinicznej znacznie częściej niż ze zbyt niskim stężeniem cholesterolu spotykamy się z sytuacją odwrotną, czyli z hipercholesterolemią. Rekomendacje dotyczące aktywnego zwalczania zbyt wysokich stężeń cholesterolu LDL obejmują bardzo szeroki zakres osób – od tych bez jawnej jeszcze choroby sercowo-naczyniowej, poprzez pacjentów z już rozwijającą się miażdżycą, aż do tych z zaawansowaną chorobą – często już po zawale serca lub udarze niedokrwiennym.

Wciąż diskutowaną kwestią jest pytanie do jakich wartości należy obniżyć stężenia cholesterolu LDL. Od kilku lat

przyjęto, że nie ma jednej ogólnej normy (celu terapeutycznego) dla całej populacji. Upraszczając można przyjąć, że im bardziej zagrożony pacjent, tym niższe stężenie cholesterolu należy osiągać. Przykładowo, u osoby ogólnie zdrowej, bez istotnych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca, należy starać się utrzymywać stężenie cholesterolu LDL poniżej wartości 115 mg/dl (3,0 mmol/l) – w wielu przypadkach takie wartości można osiągnąć zachowując zdrowy tryb życia, a jedynie u części osób konieczne będzie leczenie farmakologiczne. Dla porównania u osób z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

leczenie hipercholesterolemii musi być znacznie bardziej agresywne – stężenie LDL należy obniżyć do <55 mg/dl (1,4 mmol/l) lub o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych. Przykładem osoby z grupy bardzo wysokiego ryzyka jest chory po przebytym zawale serca, który leki hipolipemizujące, w praktyce najczęściej statyny, powinien stosować bezterminowo.

Coraz bardziej restrykcyjne cele lipidowe wymagają stosowania coraz silniejszych leków. Podstawowymi i pierwszorzętowymi lekami w terapii hipercholesterolemii są statyny, czyli leki hamujące syntezę cholesterolu w wątrobie. Warto zwrócić uwagę, że statyny to grupa niejednolita – poza pochodzeniem (naturalne vs syntetyczne), farmakokinetyką czy farmakodynamiką, leki z tej grupy różnią się istotnie siłą działania. Konieczność intensywnego obniżania stężenia cholesterolu LDL spowodowała, że obecnie najczęściej wykorzystywane są tzw. silne statyny – atorwastatyna lub rosuwastatyna.

Jednak nawet te silne statyny, i to stosowane w dużych dawkach, mają swoje ograniczenia w odniesieniu do stopnia obniżania cholesterolu LDL. Przyjmuje się, że w przypadku zastosowania maksymalnych dawek można oczekiwać maksymalnie 50% redukcji stężenia LDL w stosunku do wartości wyjściowych. Dla znacznej grupy chorych taki stopień redukcji okazuje się niewystarczający. Dotyczy to głównie chorych z wyjściowo ciężką hipercholesterolemią i/lub pacjentów wysokiego ryzyka, u których należy dążyć do osiągnięcia bardzo niskiego stężenia LDL.

Ponieważ na rynku farmaceutycznym nie pojawiają się już od wielu lat nowe leki z grupy statyn, rozpoczęto poszukiwania nowych leków hipolipemizujących, które charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania i mogłyby uzupełnić leczenie statyną.

Sukcesem zakończyły się badania nad dwoma grupami leków: inhibitorami wchłaniania cholesterolu (ezetymib) i inhibitorami PCSK-9 (alirokumab, ewolokumab).

Do szerokiej praktyki klinicznej wszedł ezetymib, natomiast inhibitory PCSK-9, choć charakteryzują się bardzo dużą siłą hipolipemizującą, są stosowane jedynie u ściśle wybranych chorych (ma na to wpływ ich wysoka cena i sposób podawania – iniekcje).

Ezetymib to lek, którego mechanizm działania opiera się na hamowaniu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego i blokowaniu jego transportu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego. Ze względu na swój selektywny charakter hamuje on wchłanianie wyłącznie cholesterolu, natomiast nie wpływa na dostępność innych ważnych składników pokarmowych (tym różni się od leków starszej generacji). Sama siła działania hipolipemizującego ezetymibu jest umiarkowana (redukcja LDL o 15–22%), jednak prawdziwe zalety tego leku można dostrzec stosując go jako element terapii skojarzonej w połączeniu ze statyną. Działanie tych dwóch leków stosowanych łącznie jest synergistyczne – po zastosowaniu statyny i zahamowaniu syntezy cholesterolu w wątrobie (cholesterol endogeny) organizm zwiększa wchłanianie cholesterolu pokarmowego (cholesterol egzogeny) – zastosowanie w takiej

“
Ezetymib to lek, którego mechanizm działania opiera się na hamowaniu wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego i blokowaniu jego transportu na poziomie rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego.

sytuacji ezetymibu ogranicza efekty tego niekorzystnego zjawiska i umożliwia skuteczniejsze leczenie zaburzeń lipidowych.

Opierając się na znajomości tego zjawiska coraz częściej wykorzystuje się terapię skojarzoną – czyli równoczesne podawanie statyny i ezetymibu. Działania takie przekładają się nie tylko na większy stopień redukcji cholesterolu LDL (nawet do 65%) i łatwiejsze osiąganie celów terapeutycznych, ale w dalszej perspektywie spowalniają postęp miażdżycy i dają szansę na ograniczenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i przedwczesnych zgonów.

Kolejnym krokiem w optymalizacji leczenia hipolipemizującego było połączenie statyny z ezetymibem w jednej tabletkie (lek złożony) – było to możliwe dzięki stwierdzeniu braku interakcji pomiędzy tymi dwoma substancjami. Co więcej, zastosowanie leku złożonego (tzw. 2 w 1) poprawia przestrzeganie zaleceń przez chorego (istnieje mniejsze ryzyko pomijania dawek) i również w tym mechanizmie poprawia skuteczność leczenia. Obecnie

na rynku dostępnych jest szereg preparatów łączących różne dawki statyny z jedną stałą dawką ezetymibu, np. atorwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg; atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg; atorwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg, a nawet atorwastatyna 80 mg + ezetymib 10 mg. Tak szerokie spektrum preparatów umożliwia optymalne dobranie dawki dla każdego chorego.

Wydaje się, że terapia złożona jest przyszłością farmakoterapii hipolipemizującej, tak jak już jest powszechnie wykorzystywana w terapii nadciśnienia tętniczego (preparaty łączące 2, a nawet 3 leki w jednej tabletkie).

Podsumowując, warto zaznaczyć, że leczenie skojarzone wykorzystujące połączenie statyny z ezetymibem jest oficjalnie zalecane przez ekspertów Polskiego

“
Kolejnym krokiem w optymalizacji leczenia hipolipemizującego było połączenie statyny z ezetymibem w jednej tabletkie (lek złożony) – było to możliwe dzięki stwierdzeniu braku interakcji pomiędzy tymi dwoma substancjami. Co więcej, zastosowanie leku złożonego (tzw. 2 w 1) poprawia przestrzeganie zaleceń przez chorego (istnieje mniejsze ryzyko pomijania dawek) i również w tym mechanizmie poprawia skuteczność leczenia.

“
Podsumowując, warto zaznaczyć, że leczenie skojarzone wykorzystujące połączenie statyny z ezetymibem jest oficjalnie zalecane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego...

Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w sytuacji gdy sama statyna nie wystarcza, lub gdy wysokie dawki statyn są źle tolerowane przez pacjenta. W najnowszych wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych taka forma terapii uzyskała najwyższą klasę rekomendacji (IA).