

# Farmakologiczna terapia zaburzeń lipidowych w zależności od choroby współistniejącej, z wyłączeniem choroby niedokrwiennej serca

The pharmacological therapy of lipid disorders depending on coexisting illness excluding coronary heart disease

lek. med. Anna Martyniuk

Indywidualna Praktyka Lekarska, Białystok

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 24.06.2014

**Słowa kluczowe:** hiperlipidemia, statyny, cukrzyca.

**Streszczenie:** Obecność choroby współistniejącej z hiperlipidemią determinuje sposób postępowania lekarza, bo-  
wiem ściśle powiązane są z tym cele terapeutyczne, jakie należy osiągnąć u danego pacjenta. Celem pracy jest  
przedstawienie obecnych poglądów na temat sposobów leczenia hiperlipidemii w poszczególnych grupach pacjentów,  
w zależności od schorzeń współistniejących. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w przypadku hipertriglicerydemii  
i niskich stężeń cholesterolu frakcji HDL ważną rolę odgrywa wyrównanie ciśnienia tętniczego krwi, a w przypadku  
wysokich stężeń cholesterolu frakcji LDL ważniejsze znaczenie ma terapia hipolipemizująca. Ogólnym celem leczenia  
pacjentów z cukrzycą typu 2 jest: osiągnięcie stężenia LDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) oraz nie-HDL-C < 3,3 mmol/l  
(130 mg/dl) i apo-B < 100 mg/dl. Jednym z problemów leczenia pacjentów ze współistniejącą cukrzycą jest fakt,  
że docelowe wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL – według wytycznych ESC – uzyskuje nadal mniej niż połowa  
pacjentów. Innym problemem jest kwestia, że nawet po optymalnym leczeniu statyną pacjenci są nadal narażeni na  
wysokie ryzyko rezydualne. Pierwszorzędowym celem leczenia jest obniżenie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl).  
Lekami preferowanymi, ze względu na ich farmakokinetykę, u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest flupa-  
statyna, atorwastatyna, pitawastatyna i ezetymib. Częstym zjawiskiem u chorych z przewlekłą chorobą nerek są  
zaburzenia lipidowe pod postacią hipertriglicerydemii. Osoby z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, jak  
i z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, a także biorcy przeszczepów wątroby mogą otrzymywać  
statyny, aczkolwiek terapia skojarzona nie jest zalecana. W każdej z wymienionych grup pacjentów lekiem z wyboru  
jest zatem zastosowanie statyny, aby osiągnąć pierwszorzędowy cel leczenia, jakim jest odpowiednie stężenie LDL.  
Niekiedy korzystne może się okazać wprowadzenie terapii skojarzonej.

**Key words:** hyperlipidemia, statins, diabetes.

**Abstract:** Presence of coexisting illness from lipid disorders determine a way of doctor's acting, because it is  
closely connected with them and what therapeutic cells one should reach at the given patient. In this article we  
present views about manners of the pharmacology therapy of lipid disorders depending on co-existing diseases.  
At patients with arterial hypertension in the case hypertriglyceridemia and of low concentrations of HDL-cholesterol  
level, the arterial blood pressure control is playing an important role, in case of increase the HDL-cholesterol.  
But in case of decrease the LDL-cholesterol, hypolipaeamic therapy play the most important role. In order to  
patients with type 2 diabetes we strain after: LDL-C level < 2.5 mmol/l (100 mg/dl) and non-HDL-C level < 3.3  
mmol/l (130 mg/dl) and apo-B level < 100 mg/dl. But according to ESC guidelines values of LDL level still less

than a half of patients attain. But that even after the optimum statin treatment patients still are exposed to the high residual risk. Doctors should introduce combined therapy. In order to patients with chronic nephropathy we strain after LDL-C level  $< 1,8$  mmol/l (70 mg/dl). We prefer fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin and ezetimibe. Hypertriglyceridaemia is the frequent lipid disorder in this group of the patients. The LDL-C level is of ten increased. Persons with nonalcohol fatty degeneration, with chronic viral hepatitis of the type C, the recipient of liver transplants, can receive statins. Doctors shouldn't prohibit the atorvastatin and fluvastatin. They don't enjoin the combined therapy.

Physicians should employ statins in all of groups of patients in order to achieve desirable concentrating LDL-C level. Sometimes they can introduce the combined therapy.

---

## Wprowadzenie

---

Zaburzenia lipidowe stanowią jeden z najlepiej poznanych potencjalnych czynników ryzyka chorób układu krążenia. Obecność choroby współistniejącej z hiperlipidemią determinuje sposób postępowania lekarza, bowiem ściśle powiązane są z tym cele terapeutyczne, jakie należy osiągnąć u danego pacjenta. Może też budzić obawy przed wprowadzeniem terapii hipolipemizującej ze względu na działania niepożądane, które mogą nasilić objawy choroby podstawowej [20].

---

### Dyslipidemia a nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2

---

Jednym z najczęstszych schorzeń współistniejących z dyslipidemią jest nadciśnienie tętnicze. W badaniu OSLO-POL chorobą współistniejącą z dyslipidemią u 75% pacjentów było nadciśnienie tętnicze [31]. Badaniem POZ-NAD objęto 74 745 dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany co najmniej 6 miesięcy wcześniej. Według wyników tego badania stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej 115 mg/dl stwierdzono zaledwie u 35,1% chorych bez współistniejącej cukrzycy czy choroby niedokrwiennej serca. Leki hipolipemizujące stosowano u niespełna 60% chorych. Zaledwie co trzeci pacjent z nadciśnieniem tętniczym miał wykonany

w ciągu ostatnich 12 miesięcy pełny lipidogram. Zaburzenia mieszane (nieprawidłowe wartości wszystkich parametrów lipidogramu) stwierdzono u 41% populacji mającej pełne oznaczenie lipidogramu [32]. Zatem kontrola zaburzeń lipidowych u pacjentów chorych na nadciśnienie tętnicze, leczących się w poradniach opieki zdrowotnej w całej Polsce, nie jest wystarczająca. Należałoby zastanowić się nad usprawnieniem opieki lekarza rodzinnego nad pacjentem z nadciśnieniem tętniczym.

Warto także ustalić na podstawie dostępnych wyników badań, jakie rodzaje zaburzeń lipidowych dominują u chorych na nadciśnienie tętnicze i jak stopień nasilenia nadciśnienia tętniczego wpływa na wartości poszczególnych parametrów gospodarki lipidowej. Spowoduje to podjęcie przez nas skuteczniejszych działań w walce z dyslipidemią w tej grupie chorych. Odpowiedzi na to pytanie dostarcza nam badanie przeprowadzone wśród mieszkańców Gdyni i Sopotu w ramach programu SOPKARD i GDYNIAKARD. W badaniu tym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym częściej występowała hipercholesterolemia niż u osób zdrowych, nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zależności od wartości ciśnienia tętniczego krwi [17].

Także w badaniu LIPIDOGRAM 2004 nie stwierdzono zależności hipercholesterolemii od stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej. W badaniu tym nie zaobserwowano zależności pomiędzy war-

tościami cholesterolu LDL a stopniem zaawansowania nadciśnienia tętniczego. W przypadku zbyt małych stężeń cholesterolu frakcji HDL częstość tego zaburzenia wzrastała wraz ze stopniem nasilenia nadciśnienia tętniczego, niezależnie od płci. Również częstość hipertriglicydemii wzrastała wraz ze stopniem nasilenia nadciśnienia tętniczego, niezależnie od płci [34]. Z tego wynika wniosek, że w przypadku małych wartości cholesterolu frakcji HDL bądź hipertriglicydemii ważną rolę, poza stosowaniem odpowiedniej diety i aktywności fizycznej, odgrywa dobre wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego. W przypadku nieprawidłowych stężeń cholesterolu frakcji LDL większe znaczenie ma odpowiednia terapia hipolipemizująca [19]. Winę za niepowodzenia w farmakoterapii dyslipidemii nie można zrzucić jedynie na utrzymujące się nadal wysokie wartości ciśnienia tętniczego, ale należy zwrócić baczną uwagę na rodzaje i dawki stosowanych leków hipolipemizujących. Statyny wykazują dodatkowo plejotropowy wpływ na naczynia, co jest niezmiernie ważne w tej grupie chorych [15].

Jeśli chodzi o dobór leczenia hipotensyjne, *niekorzystnie* na parametry gospodarki lipidowej wpływają: tiazydowe leki moczopędne, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (LBA) nieposiadające wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej (ISA). Leki z grupy: antagonistów wapnia (ACa), inhibitorów konwertazy angiotensyny (IKA), antagonistów receptora angiotensyny II (sartany; ARBs) uważane są za leki metabolicznie obojętne. Dodatkowo sugeruje się prawdopodobne działanie przeciwmiażdżycowe poprzez bezpośredni wpływ na ścianę naczyniową [35].

Szczególną grupę osób stanowią pacjenci ze współistniejącą cukrzycą. W badaniu OSLO-POL chorobą współistniejącą z dyslipidemią u ok. 50% pacjentów była cukrzyca typu 2

[31]. Choroba ta zwiększa ryzyko choroby sercowo-naczyniowej na tle miażdżycy 2-3-krotnie u mężczyzn i 3-5-krotnie u kobiet [21]. Ponad 40-krotnie częściej dochodzi u nich do amputacji kończyn z powikłań naczyniowych. Choroby układu krążenia są przyczyną 57% wszystkich zgonów w tej grupie chorych. Stąd do podstawowego celu prewencji, zarówno pierwotnej, jak i wtórnej, należy zmniejszenie ryzyka związanego z miażdżycą [16]. Dlatego w przypadku cukrzycy typu 2 zaleca się badanie stężenia lipidów w chwili jej rozpoznania, a następnie kontrolę raz w roku w przypadku braku zaburzeń lipidowych, zaś w przypadku dyslipidemii – co 8-12 tygodni, aż do momentu osiągnięcia zalecanego stężenia, a następnie co 6-12 miesięcy [21].

W cukrzycy typu 2 za rozwój zaburzeń lipidowych odpowiada hiperinsulinizm i insulinooporność. Efektem niedoboru insuliny w zakresie przemiany lipidowej jest zahamowanie lipogenezy, zwiększenie lipolizy, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, a także wzrost stężenia triglicerydów [10]. Dlatego należy pamiętać, że dobre wyrównanie glikemii wpływa korzystnie na profil lipidowy, a glikemia po obciążeniu glukozą jest lepszym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego niż glikemia na czczo [21]; cechą charakterystyczną dla cukrzycy typu 2 jest hiperlipemia poposiłkowa [10].

Ogólnym celem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 jest osiągnięcie stężeń:

- LDL-C < 2,5 mmol/l (100 mg/dl)
- nie-HDL-C < 3,3 mmol/l (130 mg/dl)
- apo-B < 100 mg/dl (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C).

Natomiast w przypadku pacjentów po 40. r. ż., ze współistnieniem innych czynników ryzyka lub obecnością choroby układu krążenia albo przewlekłej choroby nerek, cele leczenia wyznacza osiągnięcie następujących stężeń:

- LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
- nie-HDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
- apo-B < 80 mg/dl (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B) [18].

U pacjentów z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią zaleca się redukcję stężenia LDL-C o  $\geq 30\%$  bez względu na wyjściowy profil lipidowy (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności C) [18, 19].

Oczywiście należy zastosować się do zasady „im niżej, tym lepiej”. Jednak spadek ryzyka sercowo-naczyniowego jest niezależny od stężenia lipidów przed leczeniem, co udowodniono w badaniu HPS (ang. *Heart Protection Study*) [2].

Jednym z problemów leczenia zaburzeń lipidowych w tej grupie pacjentów jest fakt, że docelowe wartości stężeń cholesterolu frakcji LDL – według wytycznych ESC – uzyskuje nadal mniej niż połowa pacjentów [10,11]. Według badania LIPIDOGRAF 2004, w którym uczestniczyło 2068 osób z cukrzycą, w tym 64% leczonych lekami hipolipemizującymi, stężenie LDL-C poniżej 100 mg/dl udało się uzyskać zaledwie u 26% chorych. Leczenie dyslipidemii oraz czas trwania cukrzycy nie wpłynęły na lepsze wyrównanie gospodarki lipidowej [25]. Również w badaniu przeprowadzonym w jednej z polskich praktyk medycyny rodzinnej na grupie 75 pacjentów z cukrzycą typu 2, średnie stężenia LDL-C wynosiło  $124 \pm 35,8$  mg/dl [30].

#### **MONOTERAPIA – STATYNY (INHIBITORY REDUKTAZY 3-HYDROKSY-3-METYLO- -GLUTARYLOKOENZYMU A; HMG-COA)**

Statyny są obecnie podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu zaburzeń lipidowych u chorych z cukrzycą, niezależnie od jej typu, czasu jej trwania i powikłań naczyniowych. Ich znaczenie w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jako jedno z pierwszych potwier-

dziło badanie HPS (ang. *Heart Protection Study*), w którym udowodniono, że stosując simwastatynę u pacjentów z cukrzycą przez okres 4,8 roku, można zapobiec 85 incyden-  
tom naczyniowym na 1000 leczonych [16].

Obecnie jednak pojawiły się doniesienia, iż statyny mogą pogorszyć kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Na obecnym etapie nie ma jednak danych potwierdzających te zastrzeżenia, a niepodważalne korzyści w związku z leczeniem statynami, przejawiające się m.in. 20% redukcją ryzyka wystąpienia dużych incydentów sercowo-naczyniowych, z pewnością rekompensują niewielkie zagrożenie tego typu działaniami niepożądanymi [9].

Jednak, jak pokazują powyżej przedstawione badania epidemiologiczne, stosowane dawki statyn nie są wystarczające [25]. W badaniu STELLAR (ang. *Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across doses to Rosuvastatin*) podawanie rosuwastatyny, simwastatyny, prawastatyny w najwyższych rekomendowanych dawkach pozwoliło osiągnąć 78-83% redukcję stężeń cholesterolu LDL [21].

Inny problem związany jest z tym, że nawet po optymalnym leczeniu statyną pacjenci są nadal narażeni na wysokie ryzyko rezydualne, które może wyrażać się znacznym zagrożeniem wystąpienia incydentów makronaczyniowych, tj. zawału serca, udaru mózgu oraz powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia i neuropatia [4]. Przyczyną tego stanu jest fakt, że u podstaw rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych leży dyslipidemia aterogenna (aterogenna triada lipidowa).

W aterogennej dyslipidemii stężenie cholesterolu LDL najczęściej jest umiarkowane lub nieznacznie podwyższone.

Natomiast aterogenną triadę lipidową charakteryzuje:

- hipertriglicydemia
- niskie stężenie HDL-C
- obecność małych, gęstych cząsteczek LDL (LDL fenotyp B), szczególnie podatnych na utlenowanie (w warunkach hiperglikemii wytwarzanie wolnych rodników jest istotnie zwiększone m.in. w następstwie autooksydacji glukozy) [9,22].

Potwierdza to badanie przeprowadzone wśród chorych z dyslipidemią i cukrzycą typu 2 w Estremadura w Hiszpanii. Pacjenci chorujący na cukrzycę mieli niższe stężenie HDL-C oraz wyższe stężenie triglicerydów niż pozostała grupa chorych [28]. Zatem w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 konieczna jest normalizacja nie tylko stężenia LDL-C, ale również korzystna mogłaby się okazać normalizacja stężeń cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów [9,22,28].

Obecnie brak jest wystarczających dowodów, aby uznać jakiegokolwiek stężenie triglicerydów czy HDL-C za cel leczenia, którego osiągnięcie spowodowałoby zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i umieralności z tego powodu [18]. Natomiast w Chinach do badania włączono 1060 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, w tym 635 pacjentów z mikroalbuminurią. 82,5% pacjentów z mikroalbuminurią miało nieprawidłowe stężenia trzech parametrów gospodarki lipidowej, tj. LDL-C, HDL-C i TG (odsetek ten wśród pacjentów z mikroalbuminurią wynosił 69%) [37].

Zatem cechą charakterystyczną zaburzeń gospodarki lipidowej w tej grupie pacjentów jest utrzymywanie się niskich stężeń cholesterolu frakcji HDL i wysokich stężeń triglicerydów [28,37]. W badaniu LIPIDOGAM 2004 stwierdzono, iż w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 średnie stężenie triglicerydów wynosiło 196 mg/dl w stosunku do 146 mg/dl w populacji ogólnej [24].

Jak wynika z prospektywnych badań epidemiologicznych, hipertriglicydemia stanowi niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Hipertriglicydemia towarzysząca miażdżycy powoduje nasilenie stanu zapalnego, a ten z kolei nasila progresję miażdżycy. Każde zwiększenie stężenia triglicerydów o 1 mmol/l powoduje wzrost ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej o 14% u mężczyzn i o 37% u kobiet. Również stężenie cholesterolu frakcji HDL stanowi niezależny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [1]. Zadaniem tej frakcji cholesterolu jest bowiem usuwanie jego nadmiaru z tkanek obwodowych, a następnie transport do wątroby, skąd wraz z żółcią jest usuwany z organizmu [26].

Na ogół leczenie statynami jest bezpieczne do dawki 40 mg/dobę. Stosowanie dawki 80 mg/dobę wiąże się z 3-krotnym wzrostem częstości uszkodzenia wątroby lub wystąpienia miopatii. Dlatego ze względu na zachowanie dopuszczalnego profilu bezpieczeństwa korzystniejsze jest dołączenie innego leku hipolipemizującego do statyny stosowanej w dawce 40 mg/dobę [6].

Jednym ze sposobów rozwiązywania powyżej przedstawionych problemów terapii zaburzeń lipidowych w tej grupie pacjentów może być wprowadzenie terapii skojarzonej.

## LECZENIE SKOJARZONE

### EZETYMIB

Dołączenie do statyny ezetymibu może się okazać istotnie bardziej skutecznym sposobem zmniejszenia stężenia LDL-C i uzyskania jego docelowych wartości niż podwojenie dawki statyny, co wykazano w badaniu Davidsona i wsp. Ezetymib, inhibitor wchłaniania cholesterolu, dołączony do statyny powoduje dalsze obniżenie stężenia LDL o 15-20% [1]. W pewnym badaniu przeprowadzonym na grupie 1229 chorych z cukrzycą typu 2 z pod-

wyższym stężeniem cholesterolu porównywano procentową zmianę stężeń LDL-C po 6 tygodniach leczenia, w zależności od rodzaju zastosowanej terapii hipolipemizującej. Z tego względu pacjentów podzielono na trzy grupy: przyjmujących ezetymib 10 mg i simwastatynę 20 mg bądź atorwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg. Leczenie skojarzone ezetymibem i simwastatyną (10/40 mg) obniżyło stężenie LDL-C o 57,6%, podczas gdy stosowanie samej atorwastatyny w dawce 40 mg – o 50,9% ( $p < 0,001$ ). Powodowało również znacznie wyższy wzrost stężenia HDL-C niż stosowanie samej atorwastatyny [21].

#### FIBRATY

Korzystne może również okazać się dołączenie do statyny fibratu. Zastosowanie fibratu może mieć korzystny wpływ na stężenie frakcji cholesterolu HDL i triglicerydów. Średnie zmniejszenie stężenia triglicerydów w wyniku leczenia pochodnymi kwasu fibrynowego wynosi od 20 do 50%. Fenofibrat zwiększa stężenie HDL-C od 15 do 30%; gdy wyjściowe stężenie HDL-C jest niższe niż 35 mg/dl, wzrost ten wynosi od 40 do 50% [1]. Potwierdza to badanie ACCORD LIPID (ang. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), obejmujące chorych z dyslipidemią, którzy przyjmują simwastatynę i fenofibrat. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu byli przez miesiąc leczeni simwastatyną w dawce 20 mg/dobę, a następnie zostali zakwalifikowani do kontynuowania terapii simwastatyną z placebo albo terapii skojarzonej simwastatyną z fenofibratem w dawce 160 mg/dobę. Okres leczenia wyniósł średnio 4,7 roku. Redukcja stężenia LDL-C była jednakowa w obu grupach terapeutycznych. U pacjentów z aterogenną dyslipidemią stężenie HDL wzrosło o 3,2 mg/dl, a w monoterapii simwastatyną o 2,3 mg/dl. Mediana stężenia triglicerydów u leczonych dwoma lekami wynosiła 147 mg/dl, a u leczonych simwastatyną – 170 mg/dl.

Ponadto pacjenci z cukrzycą typu 2 z wyraźną aterogenną dyslipidemią doznali o 31% mniej epizodów sercowo-naczyniowych wchodzących w skład pierwszorzędownego punktu końcowego. Jednak ujemną stroną tego badania stanowił fakt, iż nie było różnicy w występowaniu zgonów sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu łącznie. Natomiast w podgrupie terapii skojarzonej zaobserwowano istotne zmniejszenie mikro- i makroalbuminurii [5]. Terapia skojarzona statyną i fibratem przynosi również inne dodatkowe korzyści.

W badaniu DAIS (ang. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study*) z zastosowaniem fenofibratu u chorych na cukrzycę typu 2 zaobserwowano opóźnienie progresji miażdżycy w tętnicach wieńcowych. Na uwagę zasługuje komentarz profesora Antoniego Gotto: „Obecnie u pacjentów z cukrzycą, którzy nie osiągnęli pożądanego stężenia HDL-C i triglicerydów pomimo przyjmowania statyny i którzy nie przeżyli zdarzenia sercowo-naczyniowego, to jest w prewencji pierwotnej, lekarz może rozważyć zastosowanie fenofibratu. Dodatkowym powodem takiego postępowania może być duże ryzyko rozwoju retinopatii i choroby nerek”.

#### KWASY TŁUSZCZOWE OMEGA-3

Jednym ze skutecznych sposobów leczenia hipertriglicerydemii, która utrzymuje się podczas leczenia statyną, jest dołączenie preparatu estrów etylowych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3. W ostatnio przeprowadzonym badaniu jednoczesne podawanie preparatu estrów etylowych kwasów tłuszczowych i simwastatyny w dawce 40 mg/dobę wiązało się z istotnie większym zmniejszeniem stężenia cholesterolu nie-HDL-C i stężenia triglicerydów niż podawanie samej statyny [1]. Dodatkowo kwasy tłuszczowe omega-3 wykazują działanie antyarytmiczne, regulują ciśnienie tętnicze krwi i mają działanie przeciwzakrzepowe [9].

Należy jednak pamiętać, że leczenie osób z aterogenną dyslipidemią trzeba zaczynać od monoterapii. W leczeniu skojarzonym dawki stosowanych leków powinny być odpowiednio zmniejszone. Jeśli po 6 tygodniach nie uzyskamy pożądanych stężeń lipidów (LDL-C, HDL-C oraz triglicerydów), należy dodać drugi lek. Po 6 tygodniach trzeba ocenić stężenie lipidów oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz kinazy kreatynowej (CK) [21].

### **PACJENCI Z CUKRZYCĄ TYPU 2 I WSPÓLISTNIEJĄCYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM**

Osobną grupę stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym. Współistnienie przewlekłej hiperglikemii, insulinooporności, hiperinsulinizmu, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego wraz z cukrzycą typu 2 dynamizuje rozwój miażdżycy i wielonarządowych konsekwencji, w tym powikłań szczególnie groźnych dla życia – zawałów serca i udarów mózgu [10]. Na podstawie wyników badania kohortowego przeprowadzonego w latach 2003-2007 wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych w polskich praktykach medycyny rodzinnej, stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze pogarsza wyrównanie metaboliczne w cukrzycy typu 2 [36]. W badaniu austriackim pacjentów podzielono na cztery grupy. Dwie spośród nich obejmowały pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej cukrzycy typu 2 i ze współistniejącą cukrzycą typu 2. Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą cukrzycą typu 2 mieli wyższe stężenie triglicerydów i niższe stężenie HDL-C i, co ciekawe, niższe stężenie LDL-C i niższe stężenie cholesterolu całkowitego. Zatem w tej grupie pacjentów istotną rolę odgrywa wprowadzenie terapii skojarzonej [29].

### **DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE (DLPC)**

Wśród leków hipoglikemizujących korzystny wpływ na gospodarkę lipidową wywierają: *biguanidy* – poprzez zmniejszenie stężenia triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL oraz poprzez zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, a także *glitazony* – na drodze zmniejszenia stężenia triglicerydów i zwiększenia stężenia HDL oraz poprzez zmniejszenie podatności lipoprotein LDL na oksydację. *Akarboza* natomiast ogranicza magazynowanie triglicerydów w wątrobie i tkance tłuszczowej [7].

### **RILMENIDYNA**

Agonista receptora imidazolowego, *rilmenedyna*, wywiera neutralny wpływ na metabolizm lipidów u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, a dodatkowo normalizuje ciśnienie tętnicze u ok. 60% chorych i daje mało działań niepożądanych; może być więc wykorzystywana jako lek hipotensyjny w tej grupie chorych [8].

### **Dyslipidemia a przewlekła choroba nerek**

Osobną grupę pacjentów stanowią osoby chore na przewlekłą chorobę nerek (PChN). Osoby z PChN, niezależnie od jej typu, charakteryzują się zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zwiększoną zapadalnością na chorobę niedokrwinną serca, chorobę naczyń mózgowych i obwodowych oraz na niewydolność serca. W stadium schyłkowym niewydolności nerek choroba niedokrwinną serca jest przyczyną 40-50% zgonów, a umieralność jest 15-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej [14].

Początkowe stadia (1-2) PChN charakteryzują się podobnymi odchyleniami w składzie poszczególnych frakcji lipidów, jak w ogólnej populacji. W stadiach 3-5 PChN silnie zaznacza się dyslipidemia mieszana, profil lipido-

wy jest bardzo aterogenny, z niekorzystnymi zmianami wszystkich lipoprotein. Cechuje się głównie wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego, lipoprotein bogatych w triglicerydy (*triglyceride rich lipoprotein* – TGRL), prawidłowym lub nieznacznie podwyższonym stężeniem LDL-C – szczególnie podwyższeniu ulegają utlenowane LDL (oxLDL) – oraz zmniejszeniem stężenia HDL-C [23].

Pierwszorzędownym celem leczenia jest obniżenie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl; klasa zaleceń IIa), poziom wiarygodności C). Lekami preferowanymi, ze względu na ich farmakokinetykę, u chorych z przewlekłą chorobą nerek są statyny (szczególnie: *fluwastatyna*, *atorwastatyna*, *pitawastatyna*) oraz *ezetymib*. Charakteryzują się one minimalnym wydalaniem nerkowym. Umiarkowane dawki statyn są dobrze tolerowane w stadiach 1-2 PChN. U pacjentów z GFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie zaleca się stosowania fenofibratu, a w schyłkowej fazie niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie należy stosować gemfibrozilu [18]. Trzeba pamiętać, iż fibryaty zwiększają stężenia kreatyniny w surowicy [18,23].

Od niedawna nową opcją obniżania stężenia triglicerydów u pacjentów z mieszaną dyslipidemią są dostępne na receptę kwasy tłuszczowe n-3 [18].

W przypadku stosowania statyn należy pamiętać, iż nie udało się wykazać ich działania nefroprotekcijnego oraz korzystnego wpływu na ogólne przeżycie u chorych z przewlekłą chorobą nerek [38]. Natomiast udowodniono, iż statyny wykazują korzystny wpływ w przypadku patologicznego białkomoczu (> 300 mg/dl) [18].

Jednak w każdym przypadku skojarzone leczenie kardioprotekcyjne u pacjentów z PChN, obejmujące oprócz statyn stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II

i spironoli, wymaga szczególnej dbałości o nawodnienie pacjenta, monitorowania stężenia potasu i czynności nerek [23].

---

### Dyslipidemia a przewlekłe choroby wątroby

---

Szczególną grupę stanowią pacjenci z chorobami wątroby. Większość obecnie dostępnych statyn jest metabolizowanych głównie przez hepatocyty. Z kolei u większości pacjentów z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby występują cechy zespołu metabolicznego, w tym dyslipidemia; choroby serca i naczyń są główną przyczyną zgonów w tej grupie chorych.

Hipercholesterolemia jest jedną z nieprawidłowości metabolicznych związanych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Hipercholesterolemia lub niskie stężenie cholesterolu frakcji LDL występuje także wśród chorych na pierwotną marskość żółciową wątroby. Po przeszczepieniu wątroby hiperlipidemię obserwowano u 20-60% chorych. Aktualne dane wskazują, że zarówno osoby z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, jak i z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C nie należą do grupy ryzyka uszkodzenia wątroby pod wpływem statyn. Również biorcy przeszczepów wątroby zdają się dobrze tolerować leczenie statynami. Jednak stosowane w tym przypadku leki z innych grup mogą silnie blokować aktywność enzymów wątrobowych.

Natomiast przy podejmowaniu decyzji o wprowadzeniu terapii statynami w przypadku chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby należy zachować szczególną ostrożność. Podsumowując, chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby mogą stosować statyny, jednak decyzję taką najlepiej podjąć po konsultacji z hepatologiem. Dobierając lek z grupy



statyn, należy unikać stosowania atorwastatyny i fluwastatyny, preferując prawastatynę, simwastatynę i lowastatynę [13].

Obecnie brak jest jednoznacznych doniesień naukowych na temat stosowania terapii skojarzonej w leczeniu hiperlipidemii u pacjentów z chorobami wątroby [33].

## Podsumowanie

Nie należy upatrywać niepowodzeń terapii zaburzeń lipidowych (wysokich stężeń cholesterolu frakcji LDL) u pacjentów z chorobą nadciśnieniową w samym zjawisku podwyższonego ciśnienia tętniczego [17,34].

Problemem leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z cukrzycą jest fakt, iż u podłoża rozwoju miażdżycy w tej grupie chorych leży aterogenna dyslipidemia, a to może wiązać się z koniecznością wprowadzenia terapii skojarzonej [9,10,22].

W przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek dominującym zaburzeniem lipidowym, szczególnie w stadiach 3-5, może być hipertriglicerydemia [3].

Chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby mogą stosować statyny, ale decyzję powinien podejmować hepatolog [33].

## Piśmienictwo:

- Banach M, Barylski M, Mikhailidis D i wsp. Rola statyn w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej u osób z zespołem metabolicznym. W: Banach M, Filipiak K J, Opolski G. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Wyd.1. Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań 2008, ss. 217-231.
- Bogdański P, Papek-Mustalik D. Statyny – standard terapii XXI wieku. Jak wybrać optymalną dawkę? Forum Zaburzeń Metabolicznych 2010; 1(3): 131-140.
- Cullough P.A, Rocher L.R. Leczenie statynami w chorobach nerek: szkodzi czy chroni? Med Dypł 2009; 18(1): 67-122.
- Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Fibraty w cukrzycy. Potencjalna rola w redukcji rezydualnego ryzyka mikronaczyniowego. W: Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Zaburzenia lipidowe w cukrzycy. Wyd.2. Medical Education. Warszawa 2010, ss. 45-58.
- Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Terapia skojarzona statyna z fibratem po badaniu ACCORD Lipid. W: Cybulska B, Klosiewicz-Latoszek L. Zaburzenia lipidowe w cukrzycy. Wyd.2. Medical Education. Warszawa 2010, ss. 73-78.
- Dembowski E, Davidson M.H. Czy każdy chory na cukrzycę powinien przyjmować statynę? Med Prakt 2008; 7-8 : 17-21.
- Drzewoski J. Farmakologia kliniczna doustnych leków hipolipemizujących. W: Drzewoski J. Cukrzyca typu 2- wybrane zagadnienia z patofizjologii, diagnostyki i leczenia. Wyd.1. α-Medica Press. Bielsko-Biała 2001, ss. 87-111.
- Drzewoski J. Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy typu 2- patogeneza i leczenie. W: Drzewoski J. Cukrzyca typu 2- wybrane zagadnienia z patofizjologii, diagnostyki i leczenia. Wyd.1. α-Medica Press. Bielsko-Biała 2001, ss. 153-172.
- Drzewoski J.: Racionalne podstawy leczenia dyslipidemii cukrzycowej. W: Drzewoski J.: Racionalne podstawy stosowania doustnych leków przeciwcu-

- krzycowych. Wyd.1.Termedia Wydawnictwa Medyczne. Poznań 2013, ss. 261-280.
- Drzewoski J. Zaburzenia lipidowe w cukrzycy typu 2. W: Drzewoski J. : Cukrzyca typu 2- wybrane zagadnienia z patofizjologii, diagnostyki i leczenia. Wyd.1. α-Medica Press. Bielsko-Biała 2001, ss. 128-144.
- Faghihmani E., Adibi P, Amini M. Dyslipidaemia and its management in diabetic patients in an academic centre in Iran. Endokrynol Pol 2009; 60(5) : 353-356.
- Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Działanie pleiotropowe statyn. W: Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny.Wyd.1. Medical Education Oficyna Wydawnicza. Warszawa 2010, ss. 37-42.
- Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Leczenie hipercholesterolemii u chorych z niewydolnością wątroby. W: Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny. Wyd.1. Medical Education Oficyna Wydawnicza. Warszawa 2010, ss. 97-98.
- Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Leczenie hipercholesterolemii u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W: Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny. Wyd.1. Medical Education Oficyna Wydawnicza. Warszawa 2010, ss. 87-89.
- Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny w nadciśnieniu tętniczym. W: Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny. Wyd.1. Medical Education Oficyna Wydawnicza. Warszawa 2010, ss. 84-86.
- Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. W: Folga A, Chmielewski M, Mamcarz A. Statyny. Wyd.1. Medical Education Oficyna Wydawnicza. Warszawa 2010, ss. 73-78.
- Gnacińska M, Zdrojewski T, Wierucki Ł i wsp. Współwystępowanie zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego w populacji osób w wieku 50 lat. Nacisn Tętn 2004; 8 (2): 97-102.
- Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ( ESC ) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS): Wytuczne ESC/ EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. Kardiol Pol 2011; supl.69 : 143-200.
- Haberka M, Okoniewski G. Najważniejsze zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Kardiol Dypł 2012; 11(4): 10-19.
- Jóźwiak J, Wstęp. W: Jóźwiak J. Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ. Badanie LIPIDOGRAM 5 LAT. Wyd.1. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej. Częstochowa 2013, ss. 3-16.
- Kowalski J, Barylski M, Kowalczyk E. Stosowanie statyn u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. W: Banach M, Filipiak K J, Opolski G. Aktualny stan wiedzy na temat statyn. Wyd.1. Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań 2008, ss. 203-216.
- Kozek E. Jak postępować w dyslipidemii u chorego na cukrzycę. W: Podolec P.(red.). Podrecznik Polskiego Forum Profilaktyki Tom 2. Wyd.2. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010, ss. 427-429.
- Kraśniak A, Radziszewski A, Sulowicz W. Specyfika leczenia dyslipidemii w przewlekłej chorobie nerek. Forum Profilaktyki 2008 ; 2(11) : 429-431.
- Mastej M, Jóźwiak J, Lukas i wsp. Ocena leczenia hipertriglicydemii u chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie badania LIPIDOGRAM 2004. Probl Med Rodz 2007; 9 (2) : 31.
- Mastej M, Jóźwiak J, Lukas W, Szymczyk I, Piwowska W, Tykarski A i wsp. Dyslipidemia u osób z cukrzycą typu 2 –ogólnopolskie badanie LIPIDOGRAM 2004. Probl Med Rodz 2007; 9 (2) : 31.
- Nowicka G. Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) i ich antymiażdżycowe działanie. Hipo- i hiperlipoproteinemie. W: Podolec P, (red.). Podrecznik Polskiego Forum Profilaktyki Tom 2.Medycyna Praktyczna. Kraków 2010, ss. 395-401.
- Podolec P, Kopeć G. Nowe leki w terapii hipolipemizującej. W: Podolec P.(red.). Podrecznik Polskiego Forum Profilaktyki Tom 2.Wyd.2. Medycyna Praktyczna. Kraków 2010, ss. 409-411.
- Robles N, R, Barroso S, Marcos G i wsp. Lipid control in diabetic patients in Extremadura ( Spain ). Endocrinol Nutr 2009; 56 (3) : 112-117.
- Saely Ch., Eber B, Pfeiffer K.P H. i wsp. Low serum cholesterol in patients with type 2 diabetes an analysis on two different patient populations. Int J Cardiology 2010; 144: 394-398.
- Satacka A, Hornowska I, Szych Z i wsp. Ocena skuteczności leczenia cukrzycy typu 2 w praktyce lekarza rodzinnego. Fam Med Primary Care Rev 2007; 9 (3) : 592-595.
- Steciwo A, Opolski G, Lubieniecka M i wsp. Charakterystyka projektu OSLO-POL- doniesienie wstępne. Fam Med Prim Care Rev 2011; 13(2) : 244-246.
- Steciwo A, Januszewicz A, Opolski G i wsp. Leczenie nadciśnienia tętniczego u 74745 chorych w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej. Nacisn Tętn 2008; 12(2) : 101-108.
- Śweta T, Raj V. Zastosowanie statyn w chorobach wątroby. Med Dypł 2010; 19(1): 93-100.
- Szczepaniak-Chicheł L, Mastej M, Piwowska W i wsp. Występowanie metabolicznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na nadciśnienie tętnicze i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia w populacji polskiej badania LIPIDOGRAM 2004. Nacisn Tętn 2006; 10(5): 377-391.
- Sznajderman M. Nadciśnienie tętnicze a zaburzenia lipidowe. Leczenie nadciśnienia w prewencji choroby niedokrwiennej serca. Kardiol Pol; tom XLIV; supl.II : 49-112-56.
- Szymczyk I, Lukas W, Karczewski P i wsp. Ocena wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 2 w warunkach praktyki lekarza rodzinnego w latach 2003-2007- badanie kohortowe. Probl Med Rodz 2007;9 (2): 34-39.
- Wang S.H,Wang L, Zhou Y i wsp. Prevalence and control of dyslipidaemia among diabetic patients with microalbuminuria in a Chinese hospital. DiabVasc Dis Res. 2013; 10(2): 169-178.

lek. med. Anna Martyniuk  
e-mail: anka234@gmail.com