

Leczenie dyslipidemii*

(część I)

Treatment of dyslipidemia (part I)

¹lek. Mariusz Tomaniak, ²prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak

^{1,2} | Katedra i Klinika Kardiologii WUM

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

PDF TEXT lekwpolsce.pl

„Hipercholesterolemie i dyslipidemie – mechanizmy, diagnostyka, leczenie”, marzec 2015

Wprowadzenie

Na podstawie wartości stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, *LDL-C*) w lipidogramie oraz określonej wcześniej kategorii ryzyka u pacjenta, lekarz podejmuje decyzję o konieczności modyfikacji stylu życia pacjenta oraz leczenia farmakologicznego.

Głównym założeniem leczenia dyslipidemii jest obniżenie stężenia LDL-C do wartości docelowych: u osób z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl; lub obniżenie LDL-C < 50% wartości wyjściowej, gdy realizacja celu < 70 mg/dl jest niemożliwa), u osób z wysokim ryzykiem < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl), u osób z umiarkowanym ryzykiem < 3 mmol/l (< 115 mg/dl; najwyższa klasa zaleceń – klasa zaleceń I, najwyższy poziom dowodu wynikający z wielu randomizowanych, prospektywnych badań klinicznych z oceną śmiertelności i chorobowości – poziom dowodu A, według systemu hierarchizacji wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego). Słuszność takiego postępowania potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych, w których LDL-C był markerem odpowiedzi na leczenie hipolipemizujące. Zasady podejmowania decy-

zji o wdrażaniu terapii zaburzeń lipidowych przedstawiono w tabeli 1.

Po osiągnięciu celu terapeutycznego w zakresie stężenia LDL-C u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych można rozważyć optymalizację leczenia w zakresie drugorzędowych celów terapeutycznych, takich jak stężenie apolipoproteiny B (ApoB) lub cholesterolu frakcji nie-HDL (nie-HDL-C; nieco słabszy poziom zalecenia niż I klasa – klasa zaleceń IIa, ale wysoki poziom ewidencji – poziom dowodu A).

Stężenie nie-HDL-C obliczane jest ze wzoru: nie-HDL-C = cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*, *TC*) minus cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*, *HDL-C*). Zastosowanie tej różnicy wartości stężeń obu wymienionych frakcji jako punktu docelowego terapii należy rozważyć zwłaszcza w grupie chorych z zespołem metabolicznym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek czy hiperlipidemią mieszaną. Zaletą oceny stężeń ApoB oraz nie-HDL-C jest jej niezależność od błędów laboratoryjnych, związanych z wysokim stężeniem triglicerydów (TG) w osoczu. Docelowa wartość stężenia ApoB u chorych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego wynosi < 80 mg/dl, dla osób z wysokim ryzykiem

Zasady podejmowania decyzji o leczeniu farmakologicznym hipercholesterolemii

Opracowano na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [Reiner Z, et al. 2011]

Tabela 1

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE)	Stężenie frakcji LDL cholesterolu				
	<70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 do <100 mg/dl 1,8 do <2,5 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,5-<4,0 mmol/l	155 do <190 mg/dl 4,0 do <4,9 mmol/l	>190 mg/dl >4,9 mmol/l
<1	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 1 do <5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 5 do <10	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia
≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowa farmakoterapia

< 100 mg/dl. W przypadku nie-HDL-C cel terapeutyczny dla osób z bardzo wysokim ryzykiem wynosi < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), dla pacjentów z wysokim ryzykiem < 3,3 mmol/l (< 130 mg/dl). O ile część polskich laboratoriów diagnostycznych wylicza automatycznie wartość cholesterolu nie-HDL (non-HDL) i podaje ją na wydruku wyniku pełnego lipidogramu, oznaczenie Apo B jest nadal rzadkie.

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego nie zalecają stosowania stężeń HDL-C, triglicerydów (TG) czy białka C-reaktywnego wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity C-reactive protein*, *hsCRP*) jako parametrów określających skuteczność leczenia dyslipidemii.

Postępowanie nefarmakologiczne w dyslipidemii

Postępowanie nefarmakologiczne oparte na prozdrowotnej modyfikacji stylu życia może

zmniejszyć ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. Dostępne badania naukowe wskazują, że prawidłowa dieta – zarówno bezpośrednio, jak również poprzez wpływ na inne czynniki ryzyka – ma korzystny wpływ na profil lipidowy oraz postęp miażdżycy.

Wśród ogólnych zaleceń dotyczących stylu życia u osób z zaburzeniami lipidowymi wymieniamy się:

- spożywanie urozmaiconych posiłków o podażu energii dostosowanej do zapotrzebowania;
- spożywanie owoców, warzyw, orzechów, pieczywa pełnoziarnistego, tłustych ryb morskich;
- ograniczenie podaży energii z tłuszczu całkowitego do < 35% energii, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) omega-6 < 10%, tłuszczów nasyconych (ang. *saturated fatty acids*, SFA,) < 7%, tłuszczów

typu trans <1% oraz spożycia cholesterolu do < 300 mg/dobę;

- ograniczenie spożycia tłuszczów nasyconych w diecie i zastąpienie ich tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi;
- spożywanie pokarmów węglowodanowych bogatych w błonnik pokarmowy (szczególnie typ rozpuszczalny);
- ograniczenie spożycia soli kuchennej do < 5 g/dobę;
- ograniczenie spożycia etanolu do < 10-20 g/dobę u kobiet i < 20-30 g/dobę u mężczyzn (u osób z hipertriglicydemią zalecana jest całkowita abstynencja alkoholowa, u osób z niskim stężeniem HDL-C zwraca się z kolei uwagę na korzystny wpływ regularnego, umiarkowanego spożywania alkoholu na stężenia tej frakcji lipidowej);
- ograniczenie napojów i pokarmów słodzonych;
- regularny wysiłek fizyczny (co najmniej 30 minut dziennie);
- zaprzestanie palenia tytoniu.

U pacjentów z hipercholesterolemią najistotniejszym postępowaniem niefarmakologicznym jest zmniejszenie udziału w diecie tłuszczów nasyconych, izomerów trans kwasów tłuszczowych (utwardzone oleje roślinne: margaryny, słoje przekąski, dania typu fast food, masło roślinne) oraz włączenie do jadłospisu specjalnie przygotowanej żywności funkcjonalnej, wzbogaconej o fitosterole (m.in. sitosterol, kampesterol i stigmasterol) występujące naturalnie w olejach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, roślinach strączkowych i zbożach. W dawce 2 g/dobę pozwalają one zmniejszyć stężenie TC o 7-10%, zaś LDL-C o 10-15%.

Największe znaczenie u osób z podwyższonym stężeniem TG mają natomiast: zmniejszenie nadmiernej masy ciała (utrata

1 kg masy ciała pozwala zredukować stężenie TG o 1,3 mg/dl) oraz ograniczenie spożycia alkoholu i całkowitej ilości węglowodanów (szczególnie mono- i disacharydów). U chorych z ciężką hipertriglicydemią zaleca się maksymalne ograniczenie całkowitej ilości tłuszczów w diecie. Szczególnie niekorzystny wpływ na TG wywiera dieta bogata w węglowodany o wysokim indeksie glikemicznym i małej zawartości błonnika.

Z kolei u pacjentów z niskim stężeniem HDL-C najważniejszą rolę w prozdrowotnej modyfikacji stylu życia przypisuje się ograniczeniu spożycia tłuszczów typu trans i zwiększeniu aktywności fizycznej.

Jako cenne uzupełnienie diety w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u chorych, u których obserwuje się działania niepożądane leków hipolipemizujących, można stosować także czerwony, sfermentowany ryż drożdżowy (ang. *red yeast rice*, *RYR*) zawierający związek o mechanizmie działania analogicznym do statyn – monakolinę K (inhibitor reduktazy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A [HMG-CoA]). Preparaty zawierające monakolinę podawane w dawce 2,5-5 mg/dobę pozwalają zmniejszyć dawki stosowanych leków, obniżając stężenie LDL-C nawet o 20%.

Leczenie farmakologiczne hipercholesterolemii

KLINICZNE ASPEKTY STOSOWANIA STATYN

Statyny stanowią obecnie najskuteczniejszą oraz najszerszej przebadaną w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego grupę leków obniżających cholesterol frakcji LDL (LDL-C). Udowodniono, że statyny znacznie zmniejszają chorobowość i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej, opóźniają progresję miażdż

dżycy, a według niektórych badań, w wysokich dawkach i pod warunkiem osiągnięcia LDL-C < 70 mg/dl, mogą nawet wywoływać regresję objętości i stabilizację (zmniejszenie ryzyka pęknięcia) blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. W metaanalizie *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, która objęła ponad 170 000 badanych, przy redukcji LDL-C o każdej 1 mmol/l (40 mg/dl) stwierdzono zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 10%, a śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20%. Redukcja ryzyka wykazywała znamienność już w pierwszym roku stosowania statyn oraz była niezależna od wyjściowego stężenia LDL-C. Należy podkreślić, że powyższe wyniki nie były związane ze wzrostem śmiertelności z innych przyczyn, w tym z powodu chorób nowotworowych.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Budowę chemiczną, właściwości farmakokinetyczne oraz mechanizm działania statyn szczegółowo omówiono w rozdziale 9. Statyny. Związki te zmniejszają biosyntezę cholesterolu w wątrobie, hamując w sposób kompetycyjny i odwracalny aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), przekształcającej HMG-CoA do mewanolianu. Wskutek obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu dochodzi do nasilenia transkrypcji genu kodującego receptor dla lipoprotein o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein receptors, LDLR*) na powierzchni hepatocytów oraz zwiększenia wychwytu LDL-C z krwi. W konsekwencji zmniejszeniu ulega stężenie LDL-C i innych frakcji lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (ApoB), w tym również cząstek bogatych w TG w surowicy. Statyny w umiarkowanym stopniu powodują także zwiększenie stężenia HDL-C, co jest szczególnie wyraźne w przypadku stosowania rosuwastatyny.

Statyny wykazują jednak również wielokierunkowe działanie, niezależne od wpływu na stężenie lipidów, zwane plejotropowym. Do korzystnych efektów tego działania statyn zaliczane są m.in. poprawa funkcji śródbłonna, obniżenie stresu oksydacyjnego, zmniejszenie proliferacji makrofagów i przerostu mięśni gładkich naczyń, zwiększenie stabilności blaszki miażdżycowej, a także efekty przeciwzapalne, przeciwkrzepliwie, antyarytmiczne, przeciwpłytkowe, wazodilatacyjne i łagodnie hipotensyjne.

Statyny stanowią zróżnicowaną pod względem biodostępności, wchłaniania, wiązania z białkami, czy sposobu wydalania grupę związków. Simwastatyna i lowastatyna są prolekami, natomiast pozostałe substancje podawane są w postaci aktywnej. Wszystkie obecnie stosowane związki, poza rosuwastatyną, pitawastatyną i prawastatyną, metabolizowane są przez enzymy cytochromu P450. Między innymi z tego powodu rosuwastatyna jest rekomendowana u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby. Z uwagi jednak na to, że może upośledzać funkcję nerek, stosowanie jej jest przeciwwskazane w ciężkiej niewydolności nerek przy klirensie kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m², jak również u pacjentów dializowanych. U chorych z przewlekłą chorobą nerek należy preferować atorwastatynę jako statynę z minimalnym wydalaniem nerkowym. Atorwastatyna, jako statyna wybitnie lipofilna, wydaje się z kolei bardziej hepatotoksyczna niż rosuwastatyna.

DAWKOWANIE

W świetle dostępnych dowodów naukowych korzyści kliniczne terapii hipolipemizującej zależą przede wszystkim od stopnia redukcji LDL-C (osiągnięcia docelowej wartości LDL-C), a nie od rodzaju zastosowanej statyny. Dlatego wybór odpowiedniej statyny i jej dawki powinien

odpowiadać odsetkowi stężenia LDL, jaki należy zredukować, aby osiągnąć wartości docelowe stężenia u danego pacjenta. Stopień redukcji LDL-C zależy bezpośrednio od rodzaju oraz dawki zastosowanej statyny. W praktyce aktualnie najczęściej stosowane są najnowsze i najsilniejsze statyny: rosuwastatyna oraz druga pod względem siły działania atorwastatyna. Największe obniżenie stężenia LDL-C następuje po pierwszej dawce statyny (10-20 mg). Warto zaznaczyć, że podwojenie dawki nie podwaja efektu hipolipemizującego. W celu oszacowania siły działania różnych statyn w zależności od dawki można posłużyć się regułą Robertsa, zgodnie z którą stężenie LDL-C oraz TC zmniejsza się w trakcie leczenia statynami w przybliżeniu, odpowiednio, o kolejne 7% oraz 5% na każde podwojenie dawki statyn. Efekt hipolipemizujący poszczególnych statyn oraz ich dawki równoważne przedstawiono w tabeli 2.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego statyny należy podawać w dawce do największej zalecanej lub naj-

większą tolerowaną dawkę umożliwiającą osiągnięcie docelowego stężenia lipidów (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). W sytuacji, gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, powinno się rozważyć leczenie skojarzone statyną z inhibitorem wchłaniania cholesterolu, bądź lekiem wiążącym kwasy żółciowe.

Należy podkreślić, że leczenie statyną u niemal wszystkich pacjentów powinno być bezterminowe. Błędem jest nieumotywowane odstawienie statyny wyłącznie w celu weryfikacji stężeń cholesterolu u pacjenta nieprzyjmującego leków.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Statyny są lekami dobrze tolerowanymi, a ich działania niepożądane stwierdza się rzadko, mają zwykłe łagodny i przemijający charakter. Wśród nich najczęściej obserwowane są objawy dyspeptyczne o niewielkim nasileniu, bóle brzucha i wzdęcia. Do możliwych, poważniejszych działań niepożądanych terapii statynami należą ponadto objawy ze strony mięśni, takie jak mialgia, miopatia (< 1/1000 leczonych

Dawki równoważne statyn. Poszczególnym dawkom statyn przyporządkowano oczekiwane obniżenie stężenia LDL-C po kilkutygodniowym leczeniu

Opracowano na podstawie [Banach M, Filipiak KJ, Opolski G 2013].

Tabela 2

Redukcja cholesterolu LDL (%)	Atorwastatyna	Fluwestatyna	Lowastatyna	Prawastatyna	Rosuwastatyna	Simwastatyna
10-20%	-	20 mg	10 mg	10 mg	-	5 mg
21-30%	-	40 mg	20 mg	20 mg	-	10 mg
31-40%	10 mg	80 mg	40 mg	40 mg	5 mg	20 mg
41-45%	20 mg	-	80 mg	80 mg	5-10 mg	40 mg
46-50%	40 mg	-	-	-	10-20 mg	80 mg
51-55%	80 mg	-	-	-	20 mg	-
56-60%	-	-	-	-	40 mg	-
Dawka początkowa						
	10-20 mg	20 mg	10-20 mg	40 mg	10 mg; 5 mg	20 mg

pacjentów) oraz zależny od stosowanej dawki wzrost aktywności aminotransferaz, występujący u około 0,5-2,0% pacjentów. Często w przypadku stwierdzenia podwyższonej aktywności aminotransferaz wystarczającym postępowaniem jest zmniejszenie dawki leku. Niewydolność wątroby w przebiegu leczenia statynami występuje niezmiernie rzadko. Szczególnie rzadkim działaniem niepożądanym statyn jest również rabdomioliza, która w wyniku uszkodzenia nerek przez uwalnianą z mięśni mioglobinę może prowadzić do ich ostrej niewydolności.

Czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia statynami są: niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, upośledzona funkcja nerek lub wątroby, choroba wieloukładowa, płeć żeńska, podeszły wiek oraz mała masa ciała.

Dane z niektórych badań klinicznych sugerują także możliwość niewielkiego zwiększenia zapadalności na cukrzycę typu 2 wśród chorych przyjmujących statyny. Obliczono, że w ciągu 4-letniej obserwacji na 255 osób leczonych tymi lekami przypada 1 dodatkowo rozpoznany przypadek cukrzycy. Jednak w obliczu dobrze udokumentowanych wysokich korzyści wynikających z przyjmowania statyn, informacje te nie powinny zniechęcać do ich podawania. Każdy nowy przypadek cukrzycy „wygenerowany” przez podawanie statyn w prewencji pierwotnej przekłada się na 3 przypadki uchronienia pacjenta przed zgonem lub zawałem serca albo udarem mózgu.

INHIBITORY WCHŁANIANIA CHOLESTEROLU

– EZETIMIB

Ezetimib w skojarzeniu ze statyną stanowi lek drugiego wyboru, gdy nie można osiągnąć celów terapeutycznych przy podawaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny. Stosowany

jest także u pacjentów nietolerujących statyn, bądź z przeciwwskazaniami do przyjmowania tych leków. W badaniach klinicznych ezetimib w monoterapii zmniejszał stężenie LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią o 15-22%. Terapia skojarzona ezetimibem ze statyną pozwala na redukcję stężenia LDL-C o kolejne 15-20%. Udowodniono, że połączenie simwastatyny z ezetimibem korzystnie wpływa na rokowanie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie SHARP). Aktualnie trwające badanie IMPROVE IT ma natomiast ocenić korzyści kliniczne i bezpieczeństwo skojarzonej terapii simwastatyny z ezetimibem w porównaniu z monoterapią simwastatyną u pacjentów po zawale serca.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ezetimib hamuje wchłanianie cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci w jelitach, nie wpływa jednak niekorzystnie na wchłanianie składników odżywczych, rozpuszczalnych w tłuszczach. Zmniejszone wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczki jelita (prawdopodobnie głównie przez interakcję z białkiem Niemann-Pick C1 like 1 - NPC1L1) powoduje, że mniejsza jego ilość dociera do wątroby. W konsekwencji w wątrobie zwiększona zostaje ekspresja LDLR odpowiedzialnych za usuwanie LDL-C z krążenia. Ezetimib w niewielkim stopniu zmniejsza także stężenie TG oraz zwiększa stężenie HDL-C.

DAWKOWANIE

Zalecana dawka ezetimibu wynosi 10 mg/d. Lek może być podawany rano lub wieczorem, niezależnie od przyjmowanych pokarmów. Nie jest konieczne korygowanie dawkowania u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby i łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek. Ezetimib można łączyć z dowolną statyną w każdej dawce. Preparaty zło-

zone ezetimibu z simwastatyną w jednej tabletkie nie są dostępne komercyjnie w Polsce, chociaż są zarejestrowane w Europie. Preparat złożony ezetimibu i atorwastatyny, dostępny już na świecie w swojej najwyższej dawce (10 mg ezetimibu i 80 mg atorwastatyny), jest najsilniejszą aktualnie formą doustnej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem statyny. Siła działania tej tabletki przewyższa efekt hipolipemizujący 40 mg rosuwastatyny (najwyższa dawka najsilniejszej statyny obecnej na rynkach farmaceutycznych, w tym w Polsce).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nie zgłaszano występowania poważnych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem ezetimibu. Wśród najczęściej opisywanych znajdują się umiarkowane podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych oraz ból mięśni.

LEKI WIĄŻĄCE KWASY ŻÓŁCIOWE

Do leków wiążących kwasy żółciowe w przewodzie pokarmowym należą: cholestyramina, kolestipol oraz nowszy lek z tej grupy, kolesewelam. W badaniach klinicznych substancje te, stosowane w monoterapii w najwyższych dopuszczalnych dawkach, powodowały redukcję LDL-C wynoszącą 18-25%. Należy podkreślić, że stosowanie tych związków u niektórych pacjentów wiązało się z niekorzystnym wzrostem stężenia TG, nie donoszono natomiast o ich istotnym wpływie na HDL-C.

Skojarzone leczenie statyną oraz cholestyraminą, kolestipolem lub kolesewelamem może pomóc w osiągnięciu docelowej wartości LDL-C. Dodanie leku wiążącego kwasy żółciowe do statyny zmniejsza LDL-C przeciętnie o dalsze 10-20%.

Z uwagi na mechanizm działania, oparty na eliminacji dużej części kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego, związki te znalazły zastosowanie również w leczeniu

pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, świądu skóry (związanego ze zwiększeniem stężenia kwasów żółciowych we krwi), a także jako leczenie uzupełniające rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego.

Leki wiążące kwasy tłuszczowe nie są dostępne w Polsce – wymagają importu docelowego.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Poprzez wiązanie kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym leki te hamują ich zwrotne wchłanianie w końcowym odcinku jelita krętego. Z powodu zmniejszonego powrotu kwasów żółciowych do wątroby, narząd ten zwiększa produkcję żółci z wykorzystaniem wątrobowych zasobów cholesterolu, w szczególności przy udziale enzymów frakcji CYP7A1 cytochromu P450. Nasilony katabolizm cholesterolu do kwasów żółciowych powoduje kompensacyjny wzrost wątrobowej ekspresji LDLR, prowadzący do zwiększenia klirensu LDL-C z krwi. Dla kolesewelamu udowodniono ponadto korzystny wpływ na stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) u chorych na cukrzycę typu 2, mechanizm tego działania nie jest jednak w pełni wyjaśniony.

DAWKOWANIE

Leczenie należy rozpoczynać od niskich dawek leku, stopniowo zwiększanych podczas terapii. Cholestyramina stosowana jest w dawce początkowej 4 g/dobę (dawka maksymalna 32 g/dobę), kolestipol w dawce początkowej 5 g/dobę (dawka maksymalna 30 g/dobę). Kolesewelam w leczeniu skojarzonym podawany jest w dawce 2,5-3,75 g/dobę (dawka maksymalna 3,75 g/dobę).

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Terapia lekami wiążącymi kwasy żółciowe dość często powoduje zaburzenia żołądkowo-

-jelitowe, takie jak nudności, wzdęcia, zaparcia, biegunki, obserwowane nawet przy stosowaniu małych dawek leków. Przyjmowanie dostatecznie dużej ilości płynów wraz z lekiem może złagodzić powyższe działania niepożądane. Leki te zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a także mogą zwiększać stężenie TG u niektórych pacjentów. Charakterystyczną cechą tej grupy leków jest również wchodzenie w istotne interakcje z wieloma powszechnie przepisywanymi lekami (np. chlorotiazyd, digoksyna, warfaryna), dlatego powinno się je podawać 4 godziny przed lub godzinę po przyjęciu innych leków. Najmniej interakcji występuje podczas stosowania kolesewelamu, który może być przyjmowany razem ze statyną.

KWAS NIKOTYNOWY

Kwas nikotynowy wykazuje wyraźny wpływ na wszystkie frakcje cholesterolu – w stopniu zależnym od dawki podwyższa stężenia HDL-C o około 25%, zmniejsza stężenia LDL-C o 15-18% i TG o 20-40%. Stosowany w dawce 2 g/dobę ma również unikalne działanie obniżające stężenie Lp(a) (do 30%).

Ze względu na opisane właściwości, kwas nikotynowy stosowany był u osób z niskim stężeniem HDL-C, typowym dla hiperlipidemii mieszanej czy dyslipidemii aterogennej, rozwijającej się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zespołem metabolicznym. Związek ten miał również zastosowanie w leczeniu hipertriglicerydemii.

W zakończonych niedawno dużych badaniach nie wykazano jednak korzyści z dodawania preparatów kwasu nikotynowego do simwastatyny w porównaniu z monoterapią simwastatyną, w związku z czym producent tego leku wycofał go z rynków farmaceutycznych na całym świecie. Tym samym również zalecenia dotyczące stosowania tego leku, za-

warte w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, stały się nieaktualne. Mechanizm działania oraz działania niepożądane kwasu nikotynowego opisano w podrozdz. *Leczenie farmakologiczne hipertriglicerydemii*.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

HIPERTRIGLICERYDEMII

Zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu krążenia związane jest ze stężeniem TG na czczo >150 mg/dl. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego leczenie farmakologiczne należy jednak rozważyć dopiero u osób z TG > 200 mg/dl, u których nie udaje się obniżyć stężenia TG za pomocą zmiany stylu życia, a wyliczone 10-letnie ryzyko według tablic SCORE wynosi $\geq 5\%$ (duże całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe). W każdym przypadku przed włączeniem farmakoterapii konieczne jest wykluczenie wtórnych przyczyn wysokich wartości stężenia TG (podrozdz. *Postępowanie nefarmakologiczne w dyslipidemii*, podrozdz. *Hipercholesterolemie wtórne*). Ponieważ korzyści z obniżania stężenia LDL-C zdecydowanie lepiej udowodniono w badaniach naukowych niż korzyści z redukcji podwyższonych stężeń TG, osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C wyliczonego na podstawie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowi podstawowy cel terapii również u osób z hipertriglicerydemią.

Statyny są lekami I rzutu u pacjentów z umiarkowaną hipertriglicerydemią (<500 mg/dl), jeśli stężenie LDL-C jest większe niż docelowe. Najsilniejszym działaniem obniżającym stężenie TG wśród statyn charakteryzują się rosuwastatyna oraz atorwastatyna, zwłaszcza gdy stosowane są w dużych dawkach. Jedynie u osób ze szczególnie wysokim stężeniem TG ≥ 500 mg/dl zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratu, dołączając do niego

w razie potrzeby statynę i/lub wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *polyunsaturated fatty acids*, PUFA) omega-3 w dużych, recepturowych dawkach, w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki. W leczeniu hipertriglicerydemii w dalszej kolejności stosowano również w przeszłości kwas nikotynowy, obecnie jednak na rynku farmaceutycznym brak jest preparatów tego leku.

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii z 2011 r. nie precyzują docelowych wartości stężeń TG w leczeniu hipertriglicerydemii. W praktyce klinicznej u osób z dużym, całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jako pożądane najczęściej podawane są wartości TG poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol).

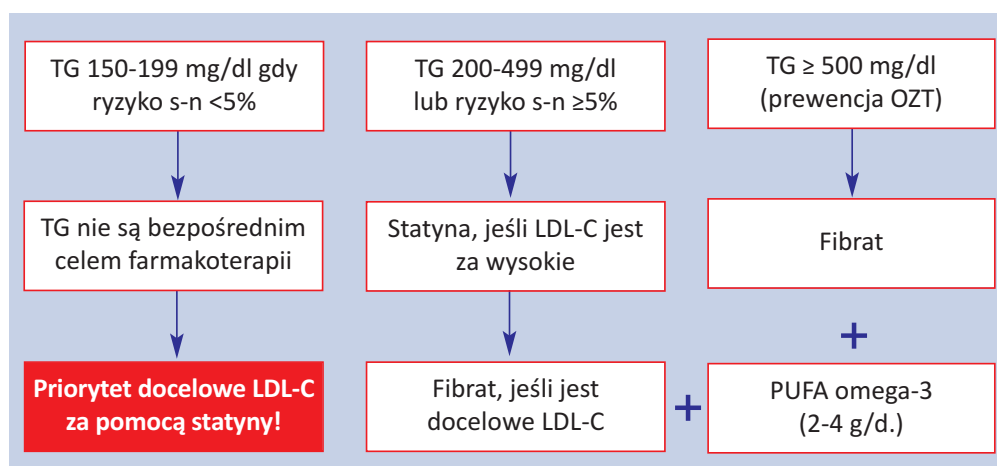
Podsumowanie zasad leczenia hipolipemizującego w zależności od wyjściowego stężenia TG przedstawiono na rycinie 1.

FIBRATY

Według najnowszych metaanaliz, terapia fibratami zmniejsza częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 13% (95% przedział ufności (CI): 7-19), a największe korzyści z ich stosowania odno-

szą pacjenci z podwyższonymi stężeniami TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) oraz niskim stężeniem HDL-C. Ogólna skuteczność tej grupy leków w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego jest jednak znacznie mniej udokumentowana niż w przypadku statyn. Fibratem preferowanym jest aktualnie fenofibrat, posiadający najszersze dossier badań klinicznych oraz mający najmniejsze ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych ze statynami (ryzyko rhabdomyolizy bardzo wysokie np. przy jednoczesnym stosowaniu statyny z gemfibrozilem). Leki te skutecznie obniżają stężenia TG nawet o 50% (zarówno na czczo, jak i stężenia poposiłkowych TG) oraz remnantów cząstek lipoprotein bogatych w triglicerydy. Wykazują także niewielkie działanie podwyższające stężenia HDL-C.

Fibraty (fenofibrat) mogą być podawane w skojarzeniu ze statynami w celu poprawy skuteczności w zakresie osiągnięcia docelowych wartości stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu u pacjentów z aterogenną dyslipidemią, zwłaszcza u chorych z zespołem metabolicznym oraz cukrzycą. Umożliwiając dodatkową modyfikację stężeń HDL-C i TG są pomoc-



Rycina 1. Zasady leczenia hipolipemizującego w zależności od wyjściowego stężenia triglicerydów
Opracowano na podstawie [Reiner Z, et al. 2011, Woźniakowska-Kapłon B, et al. 2012].

nym narzędziem w redukcji tzw. ryzyka rezydualnego, czyli wciąż podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, mimo właściwej kontroli wartości LDL-C.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Fibraty to związki będące agonistami receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator activated receptor alpha*, PPAR- α), które za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulują ekspresję genów dla białek warunkujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Zmniejszają syntezę oraz nasilają katabolizm TG poprzez zwiększenie aktywności lipazy lipoproteinowej oraz hamowanie syntezy apolipoproteiny CIII (Apo CIII). Wiele prac naukowych wskazuje również na plejotropowe działanie fibratów, komplementarne w stosunku do statyn. W badaniu FIELD udowodniono również, że podawanie fenofibratu chorym z cukrzycą zmniejsza ryzyko powikłań mikro-naczyniowych tej choroby (retinopatia cukrzycowa). Mechanizm działania fenofibratu w zakresie prewencji retinopatii cukrzycowej nie został szczegółowo opisany. Co ważne, działań takich nie raportowano dla statyn.

DAWKOWANIE

Fenofibrat stosowany jest początkowo w dawce 3 razy 100 mg/dobę (dawka podtrzymująca 200 mg/dobę). Jego postać zmikronizowana „supra” podawana jest w dawce 160 lub 215 mg/dobę, postać zmikronizowana w dawce 200 lub 267 mg (dawka podtrzymująca 200 mg), a nowa, oparta na nanotechnologii forma tego leku w dawce 145 mg. Pozostałe fibraty, niezwykle rzadko stosowane lub w ogóle niestosowane w Polsce, podawane są w następujących dawkach dobowych: bezafibrat 400-600 mg, ciprofibrat – 100 mg, gemfibrozil – 900 mg.

Podczas jednoczesnego leczenia fibratem i statyną zalecano w przeszłości przyjmowanie fibratu rano, a statyny wieczorem, aby zminimalizować ryzyko jednoczesnego wystąpienia maksymalnych stężeń obu dawek leków. Brak jest jednak dowodów na racjonalność takiego postępowania, a pojawienie się na światowych rynkach farmaceutycznych leków złożonych pod postacią połączeń fenofibratu i simwastatyny lub fenofibratu i rosuwastatyny, praktycznie wyeliminowało to podejście.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wśród opisywanych działań niepożądanych fibratów wymienia się zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (u około 5% pacjentów), wysypki (u około 2%), miopatię (przy stosowaniu fibratu w monoterapii ryzyko miopatii jest około 5,5-krotnie większe niż w przypadku podawania statyny), podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych oraz kamicię żółciową. Stwierdzono także zwiększone w niewielkim stopniu ryzyko zapalenia trzustki, zatorowości płucnej, a także nieznamiennej statystycznie wyższą częstość występowania zakrzepicy żył głębokich u osób przyjmujących fenofibrat w porównaniu z placebo. Wspomniano już, że zaleca się unikanie skojarzonego leczenia gemfibrozilem oraz statyną, ponieważ fibrat ten, poprzez hamowanie glukuronizacji statyny, powoduje znaczne zwiększenie jej stężenia w osoczu. W przeszłości było to powodem zwiększonego ryzyka rabdomiolizy w przypadku chorych przyjmujących gemfibrozil i ceriwastatynę, a skończyło się wycofaniem z rynku farmaceutycznego ceriwastatyny i znaczym ograniczeniem dostępności gemfibrozilu na świecie.

Najmniejsze ryzyko interakcji ze statynami i wywołania rabdomiolizy zaobserwowano natomiast w przypadku stosowania fenofibratu, który jest uznawany obecnie za fibrat z wybo-

ru, w szczególności, gdy wskazana jest wielolekowa terapia hipolipemizująca. Zawsze należy jednak poinstruować chorego o konieczności zgłoszenia się do lekarza, gdy zaobserwuje objawy alarmowe, takie jak np. bóle mięśni.

Wszystkie fibraty powodują ponadto zwiększenie stężenia kreatyniny oraz homocysteiny we krwi, dlatego u pacjentów przyjmujących te leki, a zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 2, konieczne jest oznaczanie stężenia kreatyniny przynajmniej raz w roku.

KWAS NIKOTYNOWY

Wyniki ostatnich dużych prób klinicznych badających wpływ dołączenia kwasu nikotynowego do terapii statyną w celu zapobiegania niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym nie wykazały żadnych korzyści z podawania tego leku, zarówno w formie o przedłużonym działaniu (badanie AIM-HIGH), jak i nowszego preparatu kwasu nikotynowego połączonego z laropirantem (badanie HPS-2). Producent preparatu zawierającego kwas nikotynowy w 2013 roku wycofał go ze wszystkich krajów, w których był zarejestrowany.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Kwas nikotynowy hamując lipolizę TG w adipocytach zmniejszał uwalnianie do krążenia wolnych kwasów tłuszczowych (obniżał aktywność lipazy adipocytowej). W konsekwencji mniejsza ilość tych związków ulegała wychwytowi w wątrobie. W narządzie tym kwas nikotynowy hamował ponadto aktywność acylotransferazy-2 diacylglicerolu (DGAT-2), co prowadziło do mniejszego wydzielania cząstek VLDL, a w efekcie także do redukcji stężenia IDL-C oraz LDL-C (o 15-18%). Charakterystyczną cechą tego związku było wyraźne zwiększanie stężenia HDL-C (o około 25%), przede wszystkim dzięki stymulacji produkcji apolipoproteiny A-I (Apo A-I) w wątrobie.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Najczęstszym działaniem niepożądanym kwasu nikotynowego były reakcje skórne w postaci zaczerwienienia twarzy z towarzyszącym swędzeniem i mrowieniem. Powyższe objawy związane były najprawdopodobniej z receptorem dla kwasu nikotynowego, zlokalizowanym w makrofagach skóry, a mediatorem opisanych reakcji była prostaglandyna D2 uwalniana z kwasu arachidonowego. W celu przeciwdziałania tym przykrym dolegliwościom do użytku klinicznego wprowadzono połączenie kwasu nikotynowego z laropirantem – selektywnym antagonistą działania prostaglandyny D2, działającym na poziomie receptorowym. Niestety, ten właśnie preparat kwasu nikotynowego został niekorzystnie oceniony po wieloletnim, prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym HPS-2.

Do innych działań niepożądanych kwasu nikotynowego należały: hiperurykemia, hepatotoksyczność, rogowacenie ciemne, a także nieprawidłowa tolerancja glukozy.

WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE OMEGA-3

Do wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 należy m.in. kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA). PUFA omega-3 podawane w dawkach dobowych > 2 g powodują zmniejszenie stężenia TG o około 30%, w niewielkim stopniu zwiększają także stężenie HDL-C, ale również stężenie LDL-C. Ich wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego jest jednak nadal niewystarczająco udokumentowany. W zakończonych w ostatnich latach badaniach OMEGA oraz ALFA OMEGA nie wykazano wpływu PUFA omega-3 na rokowanie pacjentów po zawale serca. We wcześniejszym badaniu klinicznym GISSI-Prevenzione wykazywano jednak bardzo korzystny wpływ tego preparatu podawanego po zawale serca na ryzyko nagłych zgo-

nów sercowych i wystąpienie komorowych zaburzeń rytmu serca.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie PUFA omega-3 jako uzupełnienie diety, gdy stężenie TG przekracza 5,6 mmol/l (496 mg/dl).



MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania PUFA omega-3 wciąż nie jest w pełni wyjaśniony, może być związany z oddziaływaniem na PPAR oraz zmniejszaniem wydzielania Apo B. Korzystne działanie PUFA omega-3 może wynikać z ich wpływu na zmianę składu błon komórkowych, co prawdopodobnie odpowiada za przypisywane im działania przeciwartmicyjne, hipotensyjne, przeciwplatekcyjne (zmniejszają zjawisko tzw. kłopidogrelooporności), przeciwzapalne oraz korzystny wpływ na funkcje śródbłoka.

DAWKOWANIE

Zalecane dawki EPA i DHA stosowane w celu zmniejszania TG wynoszą 2-4 g/dobę. Co istotne, spośród wielu dostępnych preparatów PUFA omega-3 rekomendowane są jedynie leki zarejestrowane jako produkty recepturowe.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

PUFA omega-3 mogą być bezpiecznie stosowane u większości chorych. Należy jednak pamiętać, że z uwagi na opisywane działanie przeciwplatekcyjne mogą zwiększać ryzyko krwawień, zwłaszcza przy jednoczesnym stosowaniu z kwasem acetylosalicylowym, kłopidogrelem lub lekiem przeciwplatekowym nowszym od kłopidogrelu (prasugrel, tikagrelor).  

* Artykuł stanowi fragment publikacji pod red. Krzysztofa J. Filipiaka i Dariusza Sitkiewicza „Hipercholesterolemie i dyslipidemie – mechanizmy, diagnostyka, leczenie”, wydanej w 2015 r. przez Medyk Sp. z o.o.