

# Pacjent z dyslipidemią aterogenną – konsensus ekspertów europejskich co do diagnostyki i leczenia

Consensus of European experts regarding the diagnosis and treatment of patients with atherogenic dyslipidemia

**Dr n. med. Piotr Chruściel**  
**Prof. dr hab. n. med. Maciej Banach**

Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## SPECYFIKA CHOREGO Z ATEROGENNĄ DYSLIPIDEMIĄ

Ryzyko rezydualne oznacza możliwość wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych pomimo optymalnej terapii statynami z docelowymi wartościami stężeń lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low density lipoprotein*), będącymi pierwszorzędownym celem leczenia według wytycznych EAS/ESC z 2011 r. Wykazano, że optymalizacja leczenia poprzez stosowanie dużych dawek statyn prowadzi do redukcji ryzyka rezydualnego, jednakże nie eliminuje go całkowicie. W randomizowanych badaniach klinicznych (RCT, *randomized controlled trial*) z zastosowaniem atorwastatyny w dawce 80 mg/24 h wykazano, że wynosi ono 8,7% (badanie TNT [*Treating to New Targets*]) [1], 12% (IDEAL, *Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid Lowering*) [2] czy nawet 22,4% (PROVE IT-TIMI 22, *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*) [3] mimo uzyskanej znaczącej redukcji stężenia LDL (odpowiednio w każdym z badań do średnio 77 mg/dl, 81 mg/dl i 62 mg/dl). Przyjmuje się, że redukcja stężenia LDL o każdy 1 mmol/l (39 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych o 21% oraz redukcją całkowitej śmiertelności o 12% [4]. Dostępne badania wykazały także, że stosowanie wysokich dawek statyn u chorych po zawale mięśnia sercowego, u których osiągnięto cel terapeutyczny dla LDL-C, pozwala na dalsze

## STRESZCZENIE

Dyslipidemia aterogenna jest często spotykanym w praktyce klinicznej zaburzeniem lipidowym, typowo u chorych z narastającą insulinoopornością – w zespole metabolicznym i cukrzycy typu 2 oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. U osób z dyslipidemią aterogenną istnieje szczególnie wysokie rezydualne ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W artykule autorzy omawiają problem diagnostyki dyslipidemii aterogennej i leczenia pacjenta z tym zaburzeniem na podstawie opublikowanego przed rokiem konsensusu ekspertów europejskich.

## SŁOWA KLUCZOWE

dyslipidemia aterogenna, ryzyko rezydualne, zespół metaboliczny, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, fenofibrat

skuteczne zmniejszanie ryzyka sercowo-naczyniowego [5]. Pomimo tak skutecznej terapii ryzyko sercowo-naczyniowe może pozostawać wysokie, a ryzyko rezydualne może sięgać nawet 60–70%. Dlatego od wielu lat poszukuje się skutecznych, nowych metod leczenia skojarzonego (jako dodatku do leczenia statynami) w celu zminimalizowania ryzyka rezydualnego [6].

Obecność ryzyka rezydualnego wynika ze współwystępowania zaburzeń lipidowych, także innych niż stężenie LDL. Jak wykazano w RCT, niskie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) i podwyższone stężenie triglicerydów (TG) są niezależnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) [7, 8]. W badaniu TNT u chorych, u których zredukowano stężenie LDL < 70 mg/dl, wykazano 39-procentowe zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie pacjentów ze stężeniem HDL < 37 mg/dl w porównaniu z osobami ze stężeniem HDL > 55 mg/dl [9]. Na podstawie analizy czterech amerykańskich prospektywnych badań klinicznych już wcześniej wykazano, że każde zwiększenie stężenia HDL o 1 mg/dl powoduje redukcję ryzyka CV o 2% u mężczyzn i o 3% u kobiet [10]. W badaniu PROVE IT-TIMI 22 u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) ryzyko ponownego incydentu wieńcowego było także o 28% wyższe u chorych ze stężeniem TG > 150 mg/dl vs TG < 150 mg/dl [11]. Późniejsza metaanaliza wykazała, że wzrost stężenia TG o 1 mmol/l (89 mg/dl) wiąże się z 32-procentowym wzrostem ryzyka incydentów wieńcowych u mężczyzn i 76-procentowym – u kobiet [12].

Trzeba pamiętać, że statyny jedynie w niewielkim stopniu korygują te zaburzenia – podawanie rosuwastatyny 40 mg/24 h lub atorwastatyny 80 mg/24 h zmniejsza stężenie TG o 20–35%, zaś stosowanie simwastatyny w maksymalnej dopuszczalnej dawce 40 mg/24 h powoduje redukcję stężenia TG jedynie o 15–25%. Wpływ statyn na stężenie HDL jest jeszcze mniejszy i wynosi od -3% do 15%. Przekłada się to na dane uzyskane w badaniach populacyjnych. Obserwacja chorych z dyslipidemią i ze średnim wskaźnikiem masy ciała (BMI) 28 kg/m<sup>2</sup> przeprowadzona w 11 europejskich krajach wykazała, że niskie stężenie HDL występowało aż u 40% kobiet i u 33% mężczyzn pomimo stosowania leków hipolipemicznych, przy czym skrajnie niskie wartości HDL (< 35 mg/dl) – niezależnie od tego, czy stosowano leczenie, czy też nie – obserwowano u ok. 14% chorych. Natomiast hipertriglicydemię (> 150 mg/dl) rejestrowano u 57% nieleczonych i u 47% leczonych mężczyzn oraz odpowiednio u 48% i u 43% kobiet. Współistnienie obu zaburzeń obserwowano u 26% mężczyzn i u 27% kobiet wśród nieleczonych pacjentów, a wśród leczonych osób – u 21% mężczyzn i u 25% kobiet [13].

Współistnienie hipertriglicydemii (> 150 mg/dl), niskiego stężenia HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn i < 45 mg/dl u kobiet) oraz zwiększonej liczby małych, gęstych LDL definiowane jest jako dyslipidemia aterogenna (ryc. 1).

## ABSTRACT

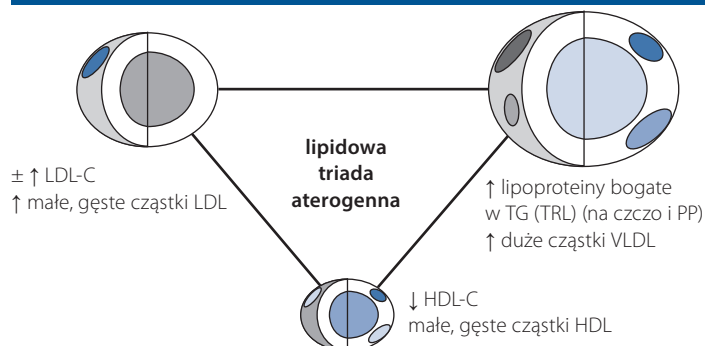
Atherogenic dyslipidemia is a frequently encountered lipid disorder in clinical practice, typically in patients with increasing insulin resistance – in the metabolic syndrome and type 2 diabetes and in patients with chronic kidney disease. People with atherogenic dyslipidemia are at particularly high residual risk for cardiovascular events. In this article, the authors discuss the problem of atherogenic dyslipidemia diagnosis and the treatment of a patient with this disorder based on the last year published consensus of European experts.

## KEY WORDS

atherogenic dyslipidemia, residual risk, metabolic syndrome, diabetes mellitus, chronic kidney disease, fenofibrate

RYCINA 1

Dyslipidemia aterogenna.



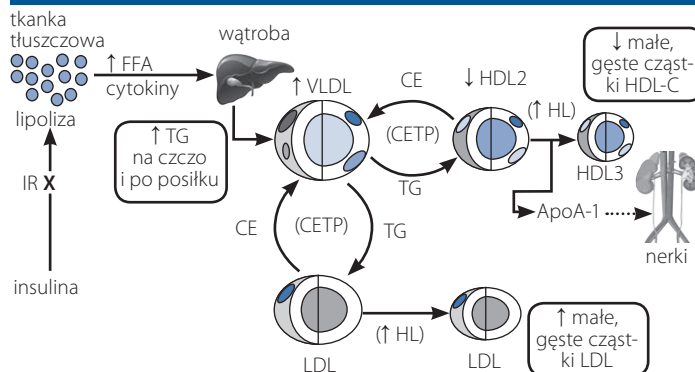
Zaburzenie to jest typowe dla osób z nadwagą/otyłych i rozwijającą się insulinoopornością, czyli pacjentów z zespołem metabolicznym lub chorujących na cukrzycę [14], a także z przewlekłą chorobą nerek [15], jakkolwiek w tej ostatniej grupie zaburzenia lipidowe mogą mieć również inny charakter.

Zespół metaboliczny charakteryzuje się co najmniej trzema z pięciu następujących nieprawidłowości: stężenie HDL < 40 mg/dl u mężczyzn lub < 50 mg/dl u kobiet bądź leczenie tego zaburzenia, stężenie triglicerydów > 150 mg/dl lub leczenie tego zaburzenia, ciśnienie tętnicze  $\geq$  130/85 mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego, glikemia  $\geq$  100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2 oraz otyłość brzuszna (zwiększenie obwodu talii w populacji europejskiej u mężczyzn  $\geq$  94 cm, a u kobiet  $\geq$  80 cm) [16]. Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, że w Polsce kryteria zespołu metabolicznego spełnia 20% kobiet i 22,8% mężczyzn, przy czym odsetek ten rośnie wraz z wiekiem i u osób powyżej 60. r.ż. wynosi 46,3% u kobiet i 34,5% u mężczyzn. Spośród wszystkich kryteriów zespołu metabolicznego najczęstszym zaburzeniem u mężczyzn, po nadciśnieniu tętniczym, jest hipertriglicerydemia, która występuje u 33,8% populacji męskiej, u kobiet zaś odsetek ten jest niższy i wynosi 22,3%. Zmniejszone stężenie HDL obserwowano natomiast u 9,8% mężczyzn i u 12,5% kobiet. Z kolei na cukrzycę, według danych Narodowego Funduszu Zdrowia, wyników badania NATPOL oraz analizy RECEPTOMETR, choruje ok. 7–8% populacji polskiej, przy czym blisko 1/4 pacjentów nie wie o swojej chorobie i nie jest z tego powodu leczona [17].

Podstawową przyczyną rozwoju dyslipidemii aterogenicznej (ryc. 2) jest przyjmowanie zbyt dużej ilości pokarmu, rozwój otyłości i insulinooporności. Upraszczając opis złożonych mechanizmów biochemicznych, można przyjąć, że nadmiar pożywienia prowadzi do zwiększonego stężenia egzogennych wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), jako wynik trawienia przez lipazy tkankowe i osoczowe TG transportowanych przez chylomikrony z jelit i ich gromadzenia w tworzonych *de novo* komórkach tłuszczowych (adipocytach), co skutkuje otyłością. Nad-

RYCINA 2

Patofizjologia dyslipidemii aterogenicznej.



miar pokarmu powoduje również wzrost stężenia glukozy oraz wtórnie insuliny, która poprzez zmniejszenie ekspresji mRNA dla kinazy fosfoenolopirogronianowej hamuje proces glukoneogenezy oraz nasila proces glikolizy. Efektem nasilonej glikolizy jest nadmiar acetylo-CoA, który z kolei w procesie lipogenezy stanowi substrat do produkcji endogennych FFA. Nadmiar egzo- i endogennych FFA powoduje w wątrobie wzmożoną produkcję lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*), będących głównym źródłem transportu TG (3 cząsteczki WKT + 1 cząsteczka glicerolu) oraz prekursorów IDL (*intermediate density lipoprotein*) i LDL. Ponadto wewnątrz naczyń VLDL wchodzi w interakcję z już istniejącymi lipoproteinami LDL i HDL, wymieniając – poprzez białko transportujące estry cholesterolu (CETP, *ester cholesterol transfer protein*) – TG na estry cholesterolu (CE, *cholesterol ester*), co prowadzi do powstania relatywnie bogatych w TG i podatnych na działanie lipaz cząsteczek LDL i HDL. W efekcie powstają cząsteczki o mniejszych rozmiarach – małe, gęste LDL (sdLDL) i małe HDL. Te ostatnie, jak udowodniono, ulegają u chorych z cukrzycą mniej więcej dwukrotnie szybszemu katabolizmowi. Natomiast sdLDL charakteryzują się podatnością na oksydację, łatwiej przechodzą przez śródbłonek naczyń, a w wyniku fagocytozy przez makrofagi przyczyniają się do tworzenia komórek piankowych, uczestniczących w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej. Nadmiar glukozy powoduje również jej alternatywne przemiany w sorbitol i fruktozę, co wiąże się ze zużyciem NADH, będącego koenzymem reduktazy glutationowej, odpowiedzialnej za usuwanie wolnych rodników tlenowych. Konsekwencją tego procesu jest nasilenie stresu oksydacyjnego i oksydacji lipoprotein [18, 19].

Wymienione zaburzenia lipidowe prowadzą do szybkiego postępu miażdżycy i jej powikłań. Zaleca się wdrożenie w tych grupach chorych nefarmakologicznych metod leczenia, takich jak zaprzestanie palenia i zwiększenie aktywności fizycznej połączone z odpowiednią dietą i redukcją masy ciała, które prowadzą do zwiększenia stężenia HDL i zmniejszenia TG. Wskazana

jest także redukcja spożywania alkoholu, co dodatkowo zmniejsza stężenie TG. Postępowanie takie, choć skuteczne, może być jednak niewystarczające, by odpowiednio zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe (w tym rezydualne) w tej grupie chorych, i wówczas należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Celem takiego leczenia jest w pierwszej kolejności zmniejszenie stężenia LDL proporcjonalnie do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, np. na podstawie karty SCORE. Natomiast aby uzyskać zmniejszenie opisanego wcześniej ryzyka rezydualnego w tej grupie chorych, trzeba rozważyć leczenie skojarzone, w przypadku którego podkreśla się znaczenie łączenia statyny z fibratami.

### TERAPIA SKOJARZONA STATYNĄ I FENOFIBRATEM U PACJENTA Z DYSLIPIDEMIĄ ATEROGENNĄ NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH. OCENA BEZPIECZEŃSTWA TERAPII SKOJARZONEJ

Spośród wielu badań dwie najważniejsze kliniczne, randomizowane próby z fenofibratem – FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) [20] i ACCORD Lipid (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) [21] – wskazały grupy chorych mogących odnieść korzyści z monoterapii tym lekiem i terapii skojarzonej ze statyną.

Do badania FIELD włączono 9795 chorych (62,7% mężczyzn) w wieku 50–75 lat z cukrzycą typu 2 (trwającą średnio 5 lat), wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) w przedziale od 3,0–6,5 do 116–232 mg/dl, ze stosunkiem TC do HDL co najmniej 4,0 lub stężeniem TG 89–443 mg/dl. Kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu były: przyjmowanie leku wpływającego na stężenie lipidów, istotne upośledzenie funkcji wydalniczej nerek (stężenie kreatyniny > 130 μmol/l), przewlekła choroba wątroby lub objawowa choroba pęcherzyka żółciowego, przebyte incydenty sercowo-naczyniowego w okresie do 3 miesięcy przed rekrutacją. Pacjentów przydzielono do grupy przyjmującej placebo (kobiety n = 1833, mężczyźni n = 3067) lub przyjmujących 200 mg/24 h fenofibratu w postaci zmikronizowanej (kobiety n = 1824, mężczyźni n = 3071). Czas obserwacji wyniósł ponad 5 lat. W trakcie badania 16,3% kobiet przyjmujących fenofibrat i 37% kobiet w grupie placebo oraz odpowiednio 21% i 36% mężczyzn rozpoczęło dodatkowo leczenie statyną. Było to efektem opublikowanej w trakcie badania największej próby statynowej – badania *Heart Protection Study* (HPS), której wyniki jasno wskazywały na istotne korzyści leczenia statyną u chorych na cukrzycę [22]. W rezultacie w grupie fenofibratu wykazano nieistotnie statystycznie 11-procentowe zmniejszenie liczby zgonów wieńcowych i zawałów serca bez zgonu (p = 0,16), czego składową były nieistotnie statystycznie 19-procentowe zwiększenie liczby zgonów wieńcowych (95% CI:

od -10 do 56) oraz istotna statystycznie 24-procentowa redukcja zawałów serca niezakończonych zgonem (95% CI: 6–37). Mimo że nie udało się wykazać korzystnego wpływu leczenia fenofibratem na ustalony pierwszorzędowy punkt końcowy dla chorych z cukrzycą typu 2, nie do przecenienia są dane uzyskane przy ocenie drugorzędowych punktów końcowych. Stosowanie fenofibratu spowodowało bowiem istotną statystycznie redukcję powikłań mikroangiopatycznych: zmniejszenie liczby małych amputacji obwodowych (p = 0,011), zahamowanie postępu albuminurii (p = 0,002), a u chorych z już rozwiniętą retinopatią cukrzycową obserwowano spowolnienie tego powikłania – postęp o co najmniej 2 stopnie stwierdzono u 3 osób (3,1%) w grupie fenofibratu i u 14 osób (14,6%) w grupie placebo (p = 0,004), przy czym laseroterapii wymagały 164 osoby (3,4%) w grupie fenofibratu i aż 238 pacjentów (4,9%) w grupie placebo (p = 0,0002)\*. Stosowanie fenofibratu spowodowało również 10-procentowe zmniejszenie liczby wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja tętnic wieńcowych lub szyjnych (95% CI: 1–19; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,4%). Największą korzyść odnieśli jednak chorzy, którzy w trakcie badania dołączyli do fenofibratu statynę. Terapia skojarzona tymi lekami przełożyła się na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń wieńcowych o 49% (p < 0,001) oraz 26-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych (p < 0,001). Także po wyłączeniu z badania wszystkich chorych przyjmujących statynę zarówno w grupie placebo, jak i w grupie badanej stwierdzono istotne 19-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (p = 0,01). Negatywne wyniki stosowania terapii skojarzonej statyną z fenofibratem opublikowane w 2005 r. w badaniu FIELD były przyczynkiem do przeprowadzenia kolejnego badania o akronimie ACCORD Lipid, którego część lipidowa była składową całości badania ACCORD. Do badania ACCORD Lipid włączono 5518 osób (69% stanowili mężczyźni) (hemoglobina glikowana [HbA<sub>1c</sub>] ≥ 7,5%) w wieku 40–79 lat z cukrzycą typu 2 i już rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub pacjentów w wieku 55–79 lat i jedynie wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Pacjentów zrandomizowano do dwóch grup – przyjmujących simwastatynę w dawce 40 mg/24 h w prewencji wtórnej lub 20 mg/24 h w prewencji pierwotnej w skojarzeniu albo z fenofibratem 160 mg/24 h (dawkę zredukowano do 1/3 w przypadku zmniejszenia eGFR do 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 2765), albo z placebo (n = 2753). Czas obserwacji wyniósł blisko 5 lat. Nie stwierdzono, by skojarzone leczenie statyną z fibratem w porównaniu do leczenia statyną z placebo redukowało w istotny sposób częstość występowania złożonego

\* Fenofibrat nie jest zarejestrowany w Polsce w prewencji i leczeniu powikłań mikronaczyniowych.

pierwszorzędownego punktu końcowego, za jaki uznano niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu bądź śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych (291 incydentów [10,5%] w grupie fenofibratu vs 310 [11,3%] w grupie placebo;  $p = 0,32$ ). Obserwacja ta jednak była prawdziwa tylko częściowo. Stwierdzono bowiem, że istnieje podgrupa chorych, w której leczenie skojarzone w znamienny sposób zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Byli to pacjenci z dyslipidemią aterogenną (w badaniu chorzy ze stężeniem HDL  $\leq 34$  mg/dl i TG  $\geq 204$  mg/dl), u których stwierdzono 31-procentową redukcję wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego (12,37% vs 17,32%;  $p < 0,057$ ), co najprawdopodobniej wiązało się z korzystną zmianą profilu lipidowego, w tym zaburzeń typowych dla dyslipidemii aterogennej (w grupie fenofibratu: LDL 100 mg/dl  $\rightarrow$  81,1 mg/dl, HDL 38,2 mg/dl  $\rightarrow$  41,2 mg/dl, TG 189 mg/dl  $\rightarrow$  147 mg/dl; w grupie placebo: LDL 101,1 mg/dl  $\rightarrow$  80 mg/dl, HDL 38,2 mg/dl  $\rightarrow$  40,5 mg/dl, TG 186,2 mg/dl  $\rightarrow$  170 mg/dl). ACCORD Lipid potwierdziło również wcześniejsze obserwacje odnośnie do znamiennej redukcji powikłań mikroangiopatycznych u chorych z cukrzycą stosujących terapię skojarzoną statyną z fenofibratem. Obserwowano zahamowanie albuminurii, a u pacjentów z umiarkowanym nasileniem retinopatii – spowolnienie jej postępu (6,5% chorych leczonych fenofibratem [52 z 806 uczestników] vs 10,2% pacjentów przyjmujących placebo [80 z 787 uczestników] [OR = 0,60; 95% CI: 0,42–0,87;  $p = 0,006$ ]). Warto także podkreślić, że w badaniu ACCORD wystąpiły istotne błędy metodologiczne, szczególnie związane z charakterystyką wyjściową pacjentów. Dokładna analiza grupy osób włączonych do badania wykazała, że zasadniczo miały one optymalny profil lipidowy i nie występowały u nich wskazania do leczenia fenofibratem.

W obu badaniach oceniano również bezpieczeństwo stosowania fenofibratu. W badaniu ACCORD Lipid stosowanie fenofibratu ze statyną było praktycznie tak samo bezpieczne jak stosowanie placebo ze statyną. Bóle mięśni wystąpiły u 40,1% pacjentów przyjmujących fenofibrat i u 40,5% chorych stosujących placebo ( $p = 0,81$ ), wzrost aktywności CPK 10 razy powyżej górnej granicy normy obserwowano odpowiednio u 10 (0,4%) i 9 (0,3%) pacjentów, miopatia lub rhabdomyoliza wystąpiła u 4 (0,1%) chorych w obu grupach ( $p = 1,0$ ), również powikłania wątrobowe obserwowano w obu grupach wyjątkowo rzadko (odpowiednio 0,1% vs 0%;  $p = 0,18$ ). Wśród chorych stosujących fenofibrat znamienne częściej dochodziło jedynie do wzrostu stężenia kreatyniny, dlatego dawka fenofibratu u pacjentów z umiarkowaną dysfunkcją nerek powinna być dostosowana do eGFR, a przy stwierdzeniu ciężkiego uszkodzenia funkcji wydzielniczej nerek (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lek ten należy odstawić.

Powyższe wyniki są zbieżne z danymi uzyskanymi w badaniu FIELD (część chorych stosowała terapię skojarzoną), w którym podwyższona aktywność CPK 10 razy powyżej górnej granicy

normy wystąpiła u 3 chorych stosujących placebo i u 4 chorych leczonych fenofibratem, rhabdomyolizę odnotowano odpowiednio u 1 i 3 chorych, aktywność AT 3 razy powyżej górnej granicy normy obserwowano odpowiednio u 38 i 22 osób, natomiast stężenie kreatyniny powyżej 200  $\mu$ mol/l – u 48 (1%) i 73 (2%) chorych, przy czym liczba rozpoczętych dializ była wyższa w grupie placebo (21 vs 16 osób). W badaniu FIELD bardzo rzadkim powikłaniem, które częściej występowało w grupie fenofibratu, było zapalenie trzustki (23 osoby [0,5%] vs 40 osób [0,8%];  $p = 0,031$ ); stwierdzono również niewielkie zwiększenie ryzyka zakrzepicy żył głębokich ( $p = 0,074$ ) i zatorowości płucnej ( $p = 0,022$ ), co prawdopodobnie stanowiło rezultat zwiększenia stężenia homocysteiny – możliwa redukcja stężenia po zastosowaniu kwasów omega-3.

Większość pacjentów dobrze toleruje lek, a najczęściej zgłaszane działania niepożądane to przede wszystkim zaburzenia gastrojelitowe: niestrawność (5%), nudności/wymioty (4%), wzdęcia, ból brzucha, zaparcia lub biegunka (3%), odbijania (1%), rzadko kamica żółciowa; objawy skórne: wysypka (6%) lub świąd (3%), czy wreszcie niespecyficzne objawy ogólne, takie jak: zmęczenie, utrata masy ciała i objawy grypopodobne (5%) [23–32].

## STANOWISKO EUROPEJSKICH SPECJALISTÓW DOTYCZĄCE LECZENIA PACJENTA Z DYSLIPIDEMIĄ ATEROGENNĄ

W listopadzie 2014 r. odbyło się w Paryżu spotkanie europejskich ekspertów do spraw dyslipidemii i chorób sercowo-naczyniowych. Głównymi tematami dyskusji były dyslipidemia aterogenna i związane z nią ryzyko sercowo-naczyniowe. Zjazd zaowocował opublikowaniem konsensusu [33] co do prawidłowej diagnostyki zaburzeń lipidowych i leczenia pacjentów z dyslipidemią aterogenną.

Na wstępie podkreślono znaczenie ryzyka rezydualnego u chorych z dyslipidemią mieszaną. Wskazano na podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z wysokim stężeniem triglicerydów i/lub niskim stężeniem HDL mimo optymalizacji leczenia ukierunkowanego na obniżenie stężenia LDL. Przypomniano złożoną rolę, jaką odgrywa lipoproteina HDL w ludzkim organizmie – poza funkcją „oczyszczającą” tkanki z nadmiaru cholesterolu (w wyniku wstecznego transportu cholesterolu – *reverse cholesterol transport*) wykazuje również istotne działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, cytoprotekcyjne i wazodylatacyjne, wpływa znacząco na stymulację układu odpornościowego [34] oraz poprawia tolerancję glukozy, wskutek czego zmniejsza ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [35, 36].

Następnie zwrócono uwagę na konieczność wykonywania pełnego lipidogramu, by móc dokładnie oszacować ryzyko

sercowo-naczyniowe u pacjenta z zaburzeniami lipidowymi. U chorych z podobnym problemem klinicznym może bowiem występować zupełnie inne ryzyko zależne od towarzyszących zaburzeń lipidowych. Część pacjentów może charakteryzować tylko pojedynczy czynnik ryzyka, jakim jest hipertriglicerydemia, inna grupa z kolei może się odznaczać przede wszystkim nieprawidłowym stężeniem HDL, wreszcie zaburzenia te mogą współistnieć, wówczas chorzy należą do grupy wyjątkowo wysokiego ryzyka CV. Zależność między stężeniami HDL i triglicerydów a rosnącym ryzykiem CV została zaprezentowana w pracy Careya i wsp. [37], na którą eksperci się powoływali. W pracy tej na podstawie oceny ilorazu szans (OR, *odds ratio*) wykazano, że ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w grupie pacjentów z dwóch ostatnich kwintyli, czyli z najwyższym stężeniem TG ( $> 186$  mg/dl) i najniższym stężeniem HDL ( $\leq 31$  mg/dl), jest 10,3 razy wyższe niż u chorych bez tych zaburzeń. Oznaczenie pełnego lipidogramu pozwala także na wyliczenie tzw. cholesterolu nie-HDL (*non-HDL*), stanowiącego różnicę TC i LDL. Parametr ten, jak stwierdzili eksperci na podstawie analizy badań epidemiologicznych, wydaje się lepszym lub co najmniej równie wartościowym miernikiem ryzyka sercowo-naczyniowego co oznaczenie stężenia LDL. Przewaga, jaką może dawać oznaczenie stężenia nie-HDL zamiast wyliczenia stężenia LDL, wynika z uwarunkowań metabolicznych. Parametr ten jest przede wszystkim miernikiem stężenia cząsteczek bogatych w TG (VLDL, IDL), których pochodnymi są obecne w krążeniu obwodowym remnanty lipoprotein, odgrywające bardzo ważną rolę w procesie aterogenezy. Nie-HDL może więc pośrednio stanowić wskaźnik stężenia tych cząsteczek. W świetle przedstawionych powyżej rozważań nie dziwi fakt, że za optymalny parametr oceny cząsteczek aterogennych uznano pomiar stężenia apolipoproteiny B (ApoB), niemniej jednak ograniczone możliwości oceny tego wskaźnika w codziennej praktyce klinicznej (związane przede wszystkim z ceną w porównaniu z oceną LDL-C czy nie-HDL) ograniczają jego rekomendowanie. Tym samym optymalną i prostą metodą zastąpienia tego parametru będzie wspomniane wyliczenie stężenia nie-HDL.

Zwrócono również uwagę na pomiar innego parametru lipidowego, czyli stężenia TG. W codziennej praktyce pomiaru tego dokonuje się zwykle na czczo, niemniej jednak, co zdecydowanie podkreślono, nie ma żadnych przekonujących danych, że takie postępowanie jest lepsze niż pomiar stężenia TG wykonany nie na czczo. Pomiar stężenia TG nie na czczo lepiej odzwierciedla stężenie remnantów lipoprotein bogatych w TG i dlatego eksperci zalecają takie postępowanie w celu oszacowania ryzyka CV u chorego z dyslipidemią aterogenną, obok wspomnianego stężenia nie-HDL.

W leczeniu podkreślono znaczenie indywidualizacji podejścia do chorego, uwzględniającej różne cele i metody terapii, zależnie od obecności dodatkowych, poza wysokim stężeniem LDL, czynników ryzyka CV w postaci zwiększonego stężenia TG i/lub zmniejszonego stężenia HDL. Zwrócono uwagę na rolę zoptymalizowania leczenia nefarmakologicznego u chorych z dyslipidemią aterogenną, czyli konieczność rozważenia modyfikacji stylu życia oraz uzyskania zalecanych wartości glikemii u chorego z cukrzycą.

W leczeniu farmakologicznym podkreślono rolę statyn jako grupy leków, która w najistotniejszy sposób redukuje ryzyko sercowo-naczyniowe. Jednocześnie wskazano, że w przypadku konieczności stosowania wysokich dawek tych leków racjonalnym postępowaniem jest dołączenie innego leku hipolipemicznego. Na podstawie RCT wysnuto wnioski, że u chorych z dyslipidemią aterogenną najwłaściwszym postępowaniem będzie stosowanie terapii łączonej statyną z fibratem, zwłaszcza fenofibratem, który uzyskał rejestrację w EU jako lek kolejnego rzutu u pacjentów, u których monoterapia statyną nie doprowadziła do wystarczającej redukcji stężenia TG lub wzrostu stężenia HDL. Podkreślono również bezpieczeństwo takiego połączenia lekowego.

### Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Maciej Banach  
Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113

## Piśmiennictwo

1. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(14): 1425-1435.
2. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 200; 294(19): 2437-2445.
3. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 200; 350(15): 1495-1504.
4. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
5. Lee K.H., Jeong M.H., Kim H.M. et al.; KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) Investigators: Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(16): 1664-1671.
6. Banach M., Rizzo M., Obradovic M. et al.: PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(21): 3869-3877.
7. Katsiki N., Nikolic D., Montalto G. et al.: The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(17): 3124-3131.
8. Toth P.P., Barylski M., Nikolic D. et al.: Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 28(3): 353-368.
9. Barter P., Gotto A.M., La Rosa J.C. et al.; Treating to New Targets Investigators: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1301-1310.
10. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J. et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
11. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators: Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 724-730.
12. Morrison A., Hokaason J.E.: The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5: 89-95.
13. Bruckert E., Baccara-Dinet M., McCoy F. et al.: High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21(12): 1927-1934.
14. Krauss R.M.: Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1496-1504.
15. Vaziri N.D.: Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 290(2): F262-F272.
16. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [online: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>].
17. Wyrzykowski B., Zdrojewski T., Bandosz P.: Zespół metaboliczny w Polsce. *Kardiol. Pol.* 2005; 62(supl. 2): 30-35.
18. Taskinen M.R.: Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 1995; 6: 153-160.
19. Frénaix R., Ouguerram K., Maugeais C. et al.: High density lipoprotein apolipoprotein AI kinetics in NIDDM: a stable isotope study. *Diabetologia* 1997; 40: 578-583.
20. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
21. The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563-1574.
22. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
23. Adkins J.C., Faulds D.: Micronised fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. *Drugs* 1997; 54: 615-333.
24. Kirchgasser K.U., Schmitz H., Bach G.: Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronised fenofibrate 200 mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin. Drug Invest.* 1998; 15: 197-200.
25. Blane G.F.: Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am. J. Med.* 1987; 83: 26-36.
26. Balfour J.A., McTavish D., Heel R.C.: Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* 1990; 40: 260-290.
27. Brown W.V., Dujovne C.A., Farquhar J.W. et al.: Effects of fenofibrate on plasma lipids: double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 670-678.

28. Roberts W.C.: Safety of fenofibrate – US and worldwide experience. *Cardiology* 1989; 76: 169-179.
29. Goldberg A.C., Feldman E.B., Ginsburg H.N. et al.: Fenofibrate for the treatment of type IV and V hyperlipoproteinemias: a double-blind, placebo-controlled multicenter US study. *Clin. Ther.* 1989; 11: 69-83.
30. Levin A., Duncan L., Djurdjev O. et al.: A randomized placebo-controlled double-blind trial of lipid lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin. Nephrol.* 2000; 53: 140-146.
31. Guay D.R.: Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33: 1083-1103.
32. Farnier M., Bonnefous F., Debbas N. et al.: Comparative efficacy and safety of micronized fenofibrate and simvastatin in patients with primary type IIa or IIb hyperlipidemia. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 441-449.
33. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C. et al.: A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler. Suppl.* 2015; 19: 1-12.
34. Camont L., Chapman M.J., Kontush A.: Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.* 2011; 17(10): 594-603.
35. Waldman B., Jenkins A.J., Davis T.M. et al.: HDL-C and HDL-C/ApoA-I predict long-term progression of glycemia in established type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2351-2358.
36. Kostapanos M.S., Elisaf M.S.: High density lipoproteins and type 2 diabetes: emerging concepts in their relationship. *World J. Exp. Med.* 2014; 4(1): 1-6.
37. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N. et al.: Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(6): 757-763.