

Krzysztof J. Filipiak

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Nowe europejskie wytyczne dotyczące dyslipidemii 2019 – krytyczne spojrzenie eksperta. Subiektywne wskazanie dziesięciu najważniejszych zmian

Nowe europejskie wytyczne dotyczące leczenia dyslipidemii, sygnowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology – ESC) oraz Europejskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (European Atherosclerosis Society – EAS), ukazują się dokładnie trzy lata po poprzednim dokumencie, co już pokazuje, o jak wiele nowych faktów, badań i leków powiększyła się nasza wiedza o zaburzeniach lipidowych w latach 2016–2019 [1]. Dokument jest bardzo obszerny, liczy 78 stron, dlatego w niniejszym opracowaniu przedstawiam mój subiektywny ranking 10 najważniejszych zmian w tych wytycznych, które są istotne dla lekarza praktyka.

1. Zmiana docelowych wartości LDL-cholesterolu

Wytyczne przynoszą nowe docelowe wartości LDL-cholesterolu. Nie jest to jednak zupełna nowość dla polskich lekarzy, bowiem dokładnie 9 miesięcy wcześniej europejską zmianę przepowiedział polski dokument – III Deklaracja Sopocka Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK) [2]. W rekomendacjach tych po raz pierwszy w Europie obniżono docelowe wartości LDL-cholesterolu dla grup bardzo wysokiego ryzyka, wysokiego ryzyka i umiar-

kowanego ryzyka, odpowiednio do < 55 mg/dl, < 70 mg/dl i < 100 mg/dl. Wartości te zastąpiły stare progi docelowe, które w 2016 r. Europejczycy definiowali odpowiednio: < 70 mg/dl, < 100 mg/dl i < 115 mg/dl. Wytyczne ogłoszone przez ESC/EAS sankcjonują polski dokument z jedną, delikatną różnicą. W wytycznych SFSN PTK zaproponowano też i zdefiniowano grupę ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w której co do zasady zalecono docelową wartość LDL-cholesterolu < 35 mg/dl. Europejczycy nie zdecydowali się ostatecznie na wprowadzenie takiej klasyfikacji, ale i tak w wytycznych wyodrębnili taką grupę, pisząc, że dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego należy rozważyć docelową wartość LDL-cholesterolu < 40 mg/dl. Za pierwszy lub drugi incydent można uznać zawał serca lub udar mózgu, lub potrzebę rewaskularyzacji naczyniowej. Porównanie tych trzech dokumentów – starych wytycznych ESC/EAS z 2016 r., norm wprowadzonych przez SFSN PTK w III Deklaracji Sopockiej w 2018 r. w Polsce i nowych wytycznych ESC/EAS z 2019 r. przedstawiono na rycinie 1. Pewien pośpiech przy przygotowywaniu europejskich wytycznych spowodował, że niekonsekwentnie przeliczono 3 mmol/l LDL-cholesterolu na 116 mg/dl (poprzednio przeliczano na 115 mg/dl),

Wytyczne ESC/EAS 2016, SFSN PTK 2018, ESC/EAS 2019			
Kategoria ryzyka	ESC/EAS 2016	SFSN PTK 2018	ESC/EAS 2019
Ekstremalnie wysokie		< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	Dla osób z drugim incydem sercowo-naczyniowym w ciągu 2 lat od pierwszego < 40 mg/dl (< 1 mmol/l)
Bardzo wysokie	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Wysokie	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Niskie	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

Rycina 1. Porównanie norm lipidowych w zakresie docelowej wartości LDL-cholesterolu: europejskich z 2016 r., polskich z 2018 r. i europejskich z 2019 r. (omówienie w tekście)

ale autor niniejszej pracy uważa, że powinniśmy tę „niechlujną” i niekonsekwentną kalkulację zignorować, bo próg LDL-cholesterolu < 115 mg/dl dla osób niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego dawno się już utrwalił.

2. Zmiana w zakresie podejmowania decyzji o rozpoczęciu terapii statynami

Bardzo ważną zmianą, będącą konsekwencją zmian docelowych wartości LDL-cholesterolu, jest nowa wersja tabeli znanej z dwóch poprzednich edycji wytycznych (2011 r. i 2016 r.), w której w prosty sposób przedstawiono, kiedy należy rozpocząć podawanie statyny. W tabeli tej w kolumnach tradycyjnie umieszczano wartości osoczowych stężeń LDL-cholesterolu, a w rzędach – kategorie ryzyka. W 2019 r. w najniższym rzędzie umieszczono osoby poddane prewencji wtórnej – z rozpoznąną i udowodnioną miażdżycą, dodano rozważenie podawania statyn w kategorii stężeń 55–70 mg/dl oraz < 55 mg/dl (ryc. 2).

3. Zmiana w zakresie rekomendowanych oznaczeń frakcji lipidogramu

Przed przystąpieniem do leczenia zaburzeń lipidowych w praktyce klinicznej wykonuje się pełne badanie profilu lipidowego. W tym zakresie też zaszły zmiany, bowiem do tradycyjnych wyników, które powinno dostarczyć lekarzowi laboratorium: cholesterol całkowity (TC), LDL-cholesterol (LDL), HDL-cholesterol (HDL), triglicerydy (TG), nie-HDL-cholesterol (non-HDL – wartość wyliczana poprzez odjęcie od TC wartości stężeń HDL), szóstym parametrem każdego lipidogramu powinna być apolipoproteina B. Wytyczne wskazują, że warto ją oznaczyć zwłaszcza u osób z towarzyszącą hipertriglicerydemią, u pacjentów

z cukrzycą, otyłością oraz u osób z niskimi wartościami LDL-cholesterolu. Teoretycznie ocena wszystkich tych sześciu parametrów lipidowych składa się obecnie na pełny lipidogram (wszystkie te parametry umieszczono w tzw. I klasie zaleceń – należy oznaczyć). Nowością jest również pojawienie się siódmego parametru optymalnego lipidogramu (klasa zaleceń IIa – powinno się rozważyć oznaczenie) – lipoproteiny(a). Wytyczne z 2019 r. po raz pierwszy podkreślają, że powinna być ona oznaczana przynajmniej raz w życiu, że należy poszukiwać osób z bardzo wysokimi wartościami tej frakcji lipidów (> 180 mg/dl) i uznawać je a priori za pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko sercowo-naczyniowe osób ze stężeniem lipoproteiny(a) > 180 mg/dl przyrównano do ryzyka osób z hipercholesterolemią rodzinną. O oznaczeniu tej frakcji lipidowej należy pomyśleć zwłaszcza w przypadku wywiadu przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie i u wszystkich osób z tzw. *borderline* klasyfikacyjnego. Chodzi o osoby, które w klasyfikacji systemów ryzyka sercowo-naczyniowego pozostają na granicy kategorii: niski–średni, średni–wysoki, wysoki–bardzo wysoki. Oznaczenie podwyższonego stężenia lipoproteiny(a) umożliwiłoby ich zaklasyfikowanie do wyższej kategorii ryzyka.

4. Zmiana zdefiniowanych celów w zakresie LDL-cholesterolu

Bardzo ważnym zagadnieniem związanym z nowymi celami w zakresie LDL-cholesterolu jest istotna w skutkach zmiana w zdefiniowaniu celu leczenia. W poprzedniej edycji wytycznych cel leczenia w określonych grupach ryzyka definiowano jako: „osiągnięcie LDL-cholesterolu poniżej określonej

Kategoria ryzyka sercowo-naczyniowego – SCORE (%)	Poziom LDL-cholesterolu przed wdrożeniem leczenia						
	< 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 do < 1,8 mmol/l (55 do < 70 mg/dl)	1,8 do < 2,6 mmol/l (70 do < 100 mg/dl)	2,6 do < 3,0 mmol/l (100 do < 116 mg/dl)	3,0 do < 4,9 mmol/l (116 do < 190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)	
Prewencja pierwotna	< 1, niskie	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna
	klasa/poziom	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥ 1 do < 5, umiarkowane	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna
	klasa/poziom	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥ 5 do < 10, wysokie	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna
	klasa/poziom	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
	≥ 10 lub bardzo wysokie z powodu czynników ryzyka	zmiana stylu życia (postępowanie niefarmakologiczne)	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna
	klasa/poziom	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Prewencja wtórna	bardzo wysokie	postępowanie niefarmakologiczne, a w przypadku jego nieskuteczności rozważenie farmakoterapii	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna	zmiana stylu życia i natychmiastowa interwencja farmakologiczna
	klasa/poziom	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Rycina 2. Nowa wersja tabeli przedstawiającej algorytm włączania statyn, porządkująca wskazania według trzech kategorii: natychmiastowa interwencja farmakologiczna (pola czerwone), brak potrzeby leczenia farmakologicznego – tylko postępowanie niefarmakologiczne (pola zielone) oraz wariant pośredni – wdrożenie postępowania niefarmakologicznego i rozważenie farmakoterapii w przypadku nieskuteczności interwencji niefarmakologicznej (pola żółte). W wersji z 2019 r. (zaznaczono w elipsach) warto zwrócić uwagę na wprowadzone zalecenia nawet dla LDL-cholesterolu < 55 mg/dl oraz na przymus leczenia statyną w grupie bardzo wysokiego ryzyka w prewencji wtórnej (pole czerwone, LDL 55–70 mg/dl), a także rozważenie podawania statyn w tej kategorii ryzyka również u osób ze stężeniem LDL-cholesterolu < 55 mg/dl (pole żółte) (szersze omówienie w tekście)

wartości mg/dl oraz/lub obniżenie wyjściowych wartości LDL-cholesterolu o co najmniej 50%". W aktualnych wytycznych sformułowanie „oraz/lub” zamieniono jednak na „oraz” (ryc. 3).

Wprowadzenie słowa „oraz” zamiast „oraz/lub” ma bardzo istotne konsekwencje, bo z punktu widzenia logiki formalnej oznacza, że trzeba spełnić oba cele leczenia. Może to skutkować odmiennymi zalece-

Jak zapisano cele dotyczące LDL-cholesterolu?

U pacjentów z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy obniżyć LDL-cholesterol do **< 55 mg/dl** **oraz o co najmniej 50% wartości wyjściowych**

U pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy obniżyć LDL-cholesterol do **< 70 mg/dl** **oraz o co najmniej 50% wartości wyjściowych**

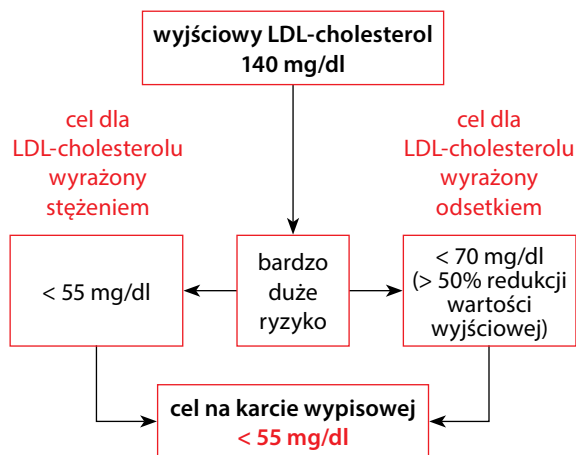
Rycina 3. Nowe sformułowanie celów leczenia hipolipemizującego, które znalazło się w wytycznych ESC/EAS z 2019 r. – przykładowe zalecenie dla grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego

niami co do docelowej wartości LDL-cholesterolu u różnych pacjentów z tej samej grupy ryzyka sercowo-naczyniowego. Rozumowanie to – dotyczące dwóch osób ze świeżym zawałem serca i pierwszym oznaczonym LDL-cholesterolem, odpowiednio: 140 mg/dl lub 80 mg/dl zilustrowano na przykładzie opisanym na rycinie 4. Zwróćmy uwagę, że pacjenci po zawale serca nie zawsze otrzymają zalecenie osiągnięcia LDL-cholesterolu < 55 mg/dl – może się zdarzyć, że będą to wartości jeszcze niższe.

5. Zmiana w filozofii leczenia: większy nacisk na terapię skojarzoną

Konieczność osiągania tak niskich docelowych wartości LDL-cholesterolu wprowadzona w wytycznych ESC/EAS z 2019 r. narzuca potrzebę coraz częstszego, szybszego i bardziej racjonalnego stosowania terapii skojarzonej. Jeszcze kilka lat temu eksperci bardzo ostrożnie podchodzili do łączenia ze sobą leków hipolipemizujących z różnych grup. Bali się działań niepożądanych, straszili pacjentów widmem rhabdmiolizy. W Polsce, gdy po raz pierw-

Przykład 1.



Rycina 4. Przykładowe ustalenie celów leczenia hipolipemizującego w zakresie LDL-cholesterolu według wytycznych ESC/EAS z 2019 r. w przypadku dwóch pacjentów – obaj ze świeżym zawałem serca, jeden z wstępnie oznaczonym LDL-cholesterolem 140 mg/dl, drugi z LDL-cholesterolem 80 mg/dl

szy publikowano I Deklarację Sopotką SFSN PTK, członkowi wówczas kardiologzy odmówili podpisania tego dokumentu, gdyż mieli istotne uwagi co do łączenia leków hipolipemizujących [3]. A było to zaledwie 8 lat temu...

Obecnie, po niespełna dekadzie, łączenie leków hipolipemizujących ma być od początku planowaną strategią leczenia. Lekarza interesuje tylko to, o ile procent obniży wyjściowe stężenie LDL-cholesterolu przy zastosowaniu określonych schematów. Strategie leczenia przedstawiono w tabeli 1. Warto odnotować, że od początku powinniśmy dążyć do docelowej wartości LDL-cholesterolu, a więc u pacjenta dotąd nieleczonego hipolipemizująco od razu ustalić, o ile procent należy obniżyć jego stężenie. To rozumowanie jest bardzo istotne, bowiem stanowi racjonalną przesłankę modyfikacji postępowania, które nie są zabronione przez wytyczne, np. rozpoczynania leczenia od dwóch leków hipolipemizujących w razie takiej potrzeby.

6. Przełom w zakresie algorytmu leczenia

Rozważania z poprzedniego punktu wiodą nas wprost do pytania o podstawowy algorytm leczenia zaproponowany przez ESC/EAS w nowych wytycznych. Jest on bardzo prosty, uwzględnia trzy podstawowe leki – rozpoczynanie terapii od statyny, a potem dodawanie kolejno dwóch następnych leków. Algorytm ten uzależnia postępowanie tylko od odpowiedzi na pytanie, czy zastosowane dotychczas leczenie doprowadziło do uzyskania pożądaných wartości LDL-cholesterolu. Algorytm ten przedstawiono na rycinie 5.

Przykład 2.

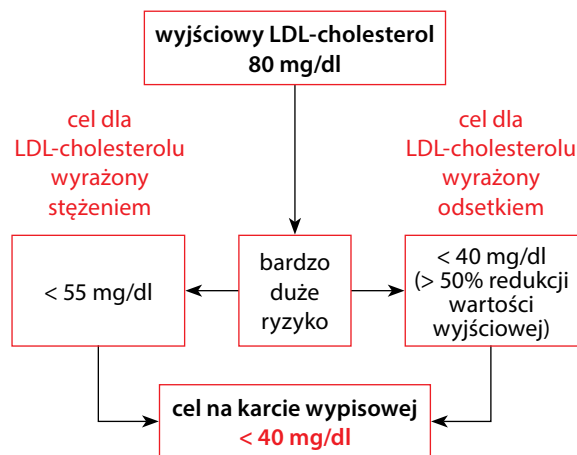
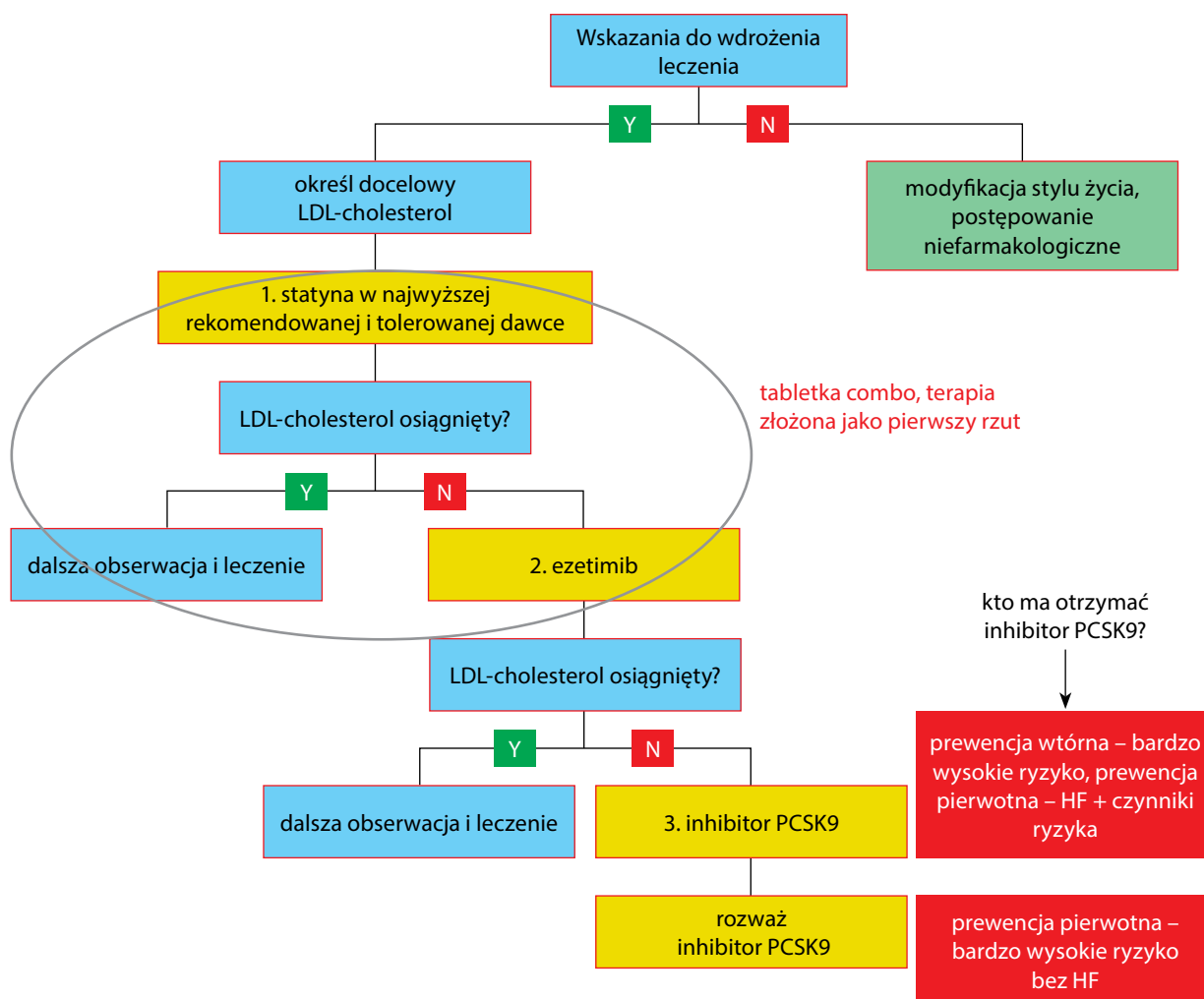


Tabela 1. Przewidywane obniżenie stężeń LDL-cholesterolu przy zastosowaniu określonej strategii leczenia. Opracowanie autorskie na podstawie wytycznych ESC/EAS z 2019 r. oraz wyników dostępnych metaanaliz

Przyjęta strategia leczenia	Szacowane obniżenie stężenia LDL-cholesterolu (%)
Strategie jednolekowe	
umiarkowane dawki statyn	30
wysokie dawki statyn (z definicji: rosuwastatyna 30 mg lub 40 mg, atorwastatyna 80 mg)	50
inhibitor PCSK9 (np. w przypadku całkowitej nietolerancji statyn lub ezetimibu)	60
Strategie dwulekowe	
umiarkowane dawki statyn z ezetimibem	50
wysokie dawki statyn z ezetimibem	65
wysokie dawki statyn z inhibitorem PCSK9	75
Strategie trzylekowe	
umiarkowane dawki statyn z ezetimibem oraz inhibitorem PCSK9	80
wysokie dawki statyn z ezetimibem oraz inhibitorem PCSK9	85



Rycina 5. Przyjęty od 2019 r. algorytm postępowania farmakologicznego w leczeniu hipercholesterolemii. Zaznaczono trzy podstawowe grupy leków, postępowanie polega na prostej odpowiedzi na pytanie, czy osiągnięto docelowe stężenie LDL-cholesterolu (Y – tak, N – nie). Określono też, u kogo trzeba, a u kogo można rozważyć podawanie w zastrzykach inhibitorów PCSK9 (bardzo wysokie ryzyko, HF – hipercholesterolemia rodzinna). Autorski dopisek na rycinie (elipsa plus tekst czerwonej czcionką) nawiązuje do zagadnień poruszanych w punkcie 5. – u osób, u których wiemy, że osiągnięcie docelowych wartości LDL-cholesterolu np. samą statyną jest nierealne, algorytm nie zabrania zastosować od początku terapii złożonej – statyną z ezetimibem

Warto w tym miejscu szczerze pogratulować autorom wytycznych tego algorytmu. Jest prosty, czytelny, łatwy do zastosowania, rozwiewa wątpliwości sceptyków dotyczące terapii skojarzonej w dyslipidemii, bardzo mocno stawia na stosowanie najnowszych leków – zastrzyków z inhibitorami PCSK9, marginalizuje inne metody leczenia (leki słabsze od statyn, mechaniczną LDL-aferezę). Naszym wspólnym celem powinno być jak najszybsze i jak najbardziej efektywne jego rozpropagowanie.

Jednocześnie warto odnotować problem z implementacją tego algorytmu w Polsce. O ile statyny, ezetimib i statyny w jednym preparacie z ezetimibem są szeroko dostępne, stosunkowo niedrogie, a niektóre nawet refundowane (łącznie z wybranymi preparatami typu combo – połączeniem rosuwasstatyny z ezetimibem w jednej tabletkie – o bardzo korzystnym zapisie refundacyjnym, niezależnym od stężeń LDL-cholesterolu), o tyle dostępność inhibitorów PCSK9 jest dramatycznie niska. Leki te są dostępne komercyjnie, ale cena stanowi skuteczną barierę ich stosowania u naszych pacjentów – dwa zastrzyki miesięcznie za ok. 2000 zł. Mamy obecnie dwa programy terapeutyczne dla tych leków (alirokumab, ewolokumab), ale jedynie dla chorych z hipercholesterolemią rodzinną oraz kuriozalnie wysokim stężeniem LDL-cholesterolu (> 160 mg/dl) pomimo leczenia statynami i ezetimibem. To właśnie sprawia, że w populacji osób z hipercholesterolemią rodzinną (szacowanej w Polsce przez ekspertów na ok. 150 000 osób) do programu udało się dotąd włączyć nieco ponad 70 pacjentów. A nie jest to wbrew pozorom choroba ultrazadka.

Większym kłopotem jest jednak brak dostępności inhibitora PCSK9 dla setek tysięcy Polaków po zawale serca, udarze mózgu, rewaskularyzacji naczyniowej, z wielopoziomową miażdżycą czy innych

chorych bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wszyscy oni mają obecnie wskazania do stosowania inhibitora PCSK9, jeżeli po kilku tygodniach leczenia statyną w maksymalnych dawkach i ezetimibem nie osiągną docelowej wartości LDL-cholesterolu (< 55 mg/dl). Apelujemy publicznie do ministra zdrowia, aby zauważył ten problem.

7. Zmiany w zakresie leczenia hipertriglicydemii

Zmiany w zakresie leczenia hipercholesterolemii przesłoniły nieco równie istotne zmiany w terapii hipertriglicydemii (ryc. 6). Dokonał się tu spory awans kwasów omega-3. Również w tym przypadku przewiduję kłopoty z implementacją wytycznych do praktyki, bo przebadany, sprzedawany w obrocie recepturowym preparat kwasów omega-3 jest drogi i nier refundowany nawet w podstawowej dawce 1 g dziennie. Tymczasem nowe wytyczne, bazując na znakomitym badaniu klinicznym REDUCE-IT z zastosowaniem estrów etylowych kwasów omega-3, przysporzyły nam pewnych kłopotów interpretacyjnych. Przypomnijmy, że estry etylowe kwasów omega-3 to estry etylowe długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z kwasem eikozapentaenowym (EPA) i z kwasem dokozaheksaenowym (DHA), określanych wspólnym mianem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (n-3 PUFA). W badaniu REDUCE-IT de facto podawano 4 g EPA – silnie oczyszczony ester etylowy EPA, a nie mieszaninę EPA i DHA. Dlatego eksperci wyrażają opinię, że dostępny komercyjnie preparat zawierający mieszaninę kwasów EPA/DHA (w przybliżeniu połowa EPA, połowa DHA) właściwie powinien być przyjmowany w dawce 8 g dziennie w ramach implementacji wyników badania REDUCE-IT z 4 g EPA. Zostawiając te rozważania na marginesie, po prostu odnotujemy, że pierwszym lekiem w hipertriglicy-

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Statyna jako lek z wyboru poprawiający rokowanie u osób z wysokim ryzykiem z TG > 200 mg/dl	I	B
U pacjentów z wysokim ryzykiem z TG 135–499 mg/dl – niezależnie od statyn – kwasy omega-3 w dawce 2 × 2 g/dobę	IIa	B
W prewencji pierwotnej, przy dobrej kontroli LDL-cholesterolu, ale z TG > 200 mg/dl – fenofibrat lub benzafibrat łącznie ze statyną	IIb	B
U osób z grup bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, przy dobrej kontroli LDL-cholesterolu, ale z TG > 200 mg/dl – fenofibrat lub benzafibrat łącznie ze statyną	IIb	C

TG – triglicerydy, LDL – LDL-cholesterol

Rycina 6. Nowe wskazania dotyczące leczenia hipertriglicydemii przyjęte w wytycznych ESC/EAS z 2019 r. z określeniem klasy zaleceń i poziomu dowodowego. Tłumaczenia autora, oficjalne tłumaczenie sygnowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne nie jest jeszcze dostępne

rydemii jest nadal statyna (I klasa zaleceń). Kwasy n-3 PUFA, a właściwie kwas EPA awansował na lek II rzutu (klasa zaleceń IIa), następnie są dołączane fibraty – w Polsce stosowany powszechnie fenofibrat (klasa zaleceń IIb).

8. Nowe rekomendacje w hipercholesterolemii rodzinnej

Warto odnotować również istotne dla praktyki klinicznej zmiany i doprecyzowania postępowania w hipercholesterolemii rodzinnej. Nadal chorobę tę można rozpoznawać bez badań genetycznych, tylko za pomocą kwestionariusza Dutch Lipid Clinic Network, nadal zaleca się badania członków rodzin osób z hipercholesterolemią rodzinną, nawet bardzo małych dzieci. Co ważne, w odniesieniu do najmłodszych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną w wytycznych zaznaczono, że statyny mogą być podawane od 8.–10. roku życia, sprecyzowano także docelowe wartości LDL-cholesterolu u dzieci pomiędzy 10. a 18. rokiem życia, a więc przed przekroczeniem progu dorosłości – wtedy obowiązują nas wytyczne ogólne, jak dla wszystkich pacjentów. W wieku 10–18 lat stężenie LDL-cholesterolu powinno jednak wynosić < 135 mg/dl.

9. Zmiany w zakresie opieki lipidowej po zawale serca

Konsekwencją wcześniej omówionych zmian w wytycznych, nacisku na terapię skojarzoną i konieczności osiągnięcia stężenia LDL-cholesterolu < 55 mg/dl oraz redukcji o co najmniej 50% wyjściowego stężenia LDL-cholesterolu jest całkowita zmiana postępowania lipidowego po zawale serca.

Wytyczne wspominają o potrzebie podania możliwie wysokiej dawki statyny w świeżym zawale serca niezależnie od wartości stężeń LDL-cholesterolu i rutynowego podawania dawek nasycających przed zabiegiem angioplastyki wieńcowej. Po 4–6 tygodniach od zastosowania statyny w maksymalnej tolerowanej dawce należy ocenić, czy cel leczenia (LDL-cholesterol < 55 mg/dl oraz redukcja LDL-cholesterolu o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej) został osiągnięty. Jeżeli cel nie jest spełniony, należy dołączyć ezetimib i ponownie dokonać ewaluacji po następnych 4–6 tygodniach. Proszę jednak pamiętać, że lekarz może połączyć krok pierwszy i drugi, jeżeli uważa, że nie ma szans na uzyskanie docelowych stężeń LDL-cholesterolu w monoterapii statyną.

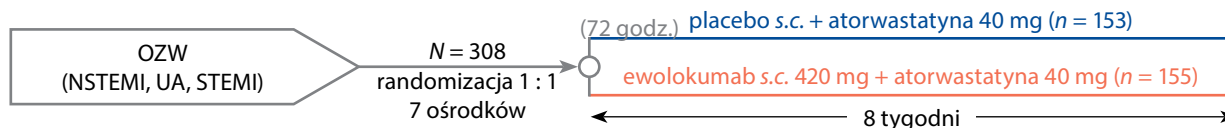
O wiele większym wyzwaniem jest jednak sytuacja po 8–12 tygodniach leczenia (4–6 tygodni leczenia

statyną oraz kolejne 4–6 tygodni leczenia statyną z ezetimibem). Wytyczne mówią jednoznacznie, że po 8–12 tygodniach (niech to będzie nawet 12 tygodni – 3 miesiące po zawale serca, biorąc pod uwagę niewydolność polskiego systemu ochrony zdrowia), każdy pacjent po zawale serca, który nie osiągnął stężenia LDL-cholesterolu < 55 mg/dl oraz obniżenia o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej, powinien mieć włączony inhibitor PCSK9 (alirokumab lub ewolokumab). Otwiera to zupełnie nowy rozdział w leczeniu hipolipemizującym pacjentów po zawale serca i jaskrawo pokazuje, jak nieaktualny jest program koordynowanej opieki po zawale serca w Polsce (KOS-Zawał), który nie spełnia obecnie warunków nowoczesnej, europejskiej medycyny.

Żeby jeszcze bardziej podkreślić, w którym kierunku ewoluuje opieka lipidowa nad chorym po zawale serca, dodajmy, że w wytycznych ESC/EAS nie zdołano już uwzględnić wyników badania EVOPACS, które ukazało się on-line dokładnie w dniu ich publikacji [4]. To pierwsze w historii badanie, w którym autorzy wyszli z prostą konstatacją, że **trzeba jak najwcześniej osiągnąć docelowe wartości LDL-cholesterolu po zawale serca**. Kontestujemy zatem nie tylko potrzebę czekania 4–6 tygodni przed dołączeniem ezetimibu, ale przede wszystkim 8–12 tygodni przed włączeniem inhibitora PCSK9. Badanie EVOPACS jest pierwszym na świecie prospektywnym, randomizowanym badaniem klinicznym, w którym pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym randomizowano do przyjmowania statyny z zastrzykiem placebo lub statyny z zastrzykiem inhibitora PCSK9. Leczenie ewolokumabem wdrażano zatem od razu, w ciągu 24–72 godzin od wystąpienia zawału serca lub niestabilnej choroby wieńcowej. Schemat tego badania i zastosowane kryteria włączenia ilustruje rycina 7.

W badaniu okazało się, że zastosowanie samej atorwastatyny doprowadzało po 4–8 tygodniach do osiągnięcia średniego stężenia LDL-cholesterolu 77–80 mg/dl (dalece niezadowolające – niezgodne z aktualnymi wytycznymi), podczas gdy wewnątrzszpitalne włączenie statyny z ewolokumabem skutkowało obniżeniem LDL-cholesterolu do wartości średnio 31 mg/dl w grupie aktywnie leczonej już po kilku tygodniach od zawału. To przełomowe badanie nie tylko z uwagi na zastosowanie inhibitora PCSK9 w pierwszym rzucie prewencji po zawale serca razem ze statyną, ale również ze względu na wykazanie możliwości szybkiego uzyskania do-

EVOPACS: ewolokumab stosowany u pacjentów z OZW w ciągu 24–72 godz. od początku objawów



Punkt pierwszorzędowy	Punkt drugorzędowy
LDL-cholesterol – zmiana po 8 tygodniach	bezpieczeństwo i tolerancja
Kryteria włączenia	
OZW (NSTEMI, UA < 72 godz., STEMI < 24 godz.)	LDL-cholesterol: > 70 mg/dl u pacjentów na wysokiej dawce statyn lub > 90 mg/dl u pacjentów na średniej lub małej dawce statyn lub > 125 mg/dl u pacjentów bez statyn

OZW – ostry zespół wieńcowy, s.c. – podskórnice, NSTEMI – zawał serca bez uniesienia odcinka ST, STEMI – zawał serca z uniesieniem odcinka ST, UA – niestabilna choroba wieńcowa

Rycina 7. Schemat badania EVOPACS, opublikowanego on-line w dniu prezentacji wytycznych ESC/EAS – nieuwzględniających jego wyników. Rycina autorska, przygotowana na podstawie publikacji: Koskinas KC, et al. Clin Cardiol 2018; 41: 1513-1520; Koskinas KC, et al. JACC [published online ahead of print August 31, 2019]

celowych wartości LDL-cholesterolu u większości pacjentów.

Zdaniem komentującego otwiera ono nowy rozdział stosowania ewolokumabu i inhibitorów PCSK9.

10. Dodatkowe, nowe normy lipidowe (poza LDL-cholesterolem)

Ostatnią, dziesiątą nowością, którą wybrałbym do swego dekalogu istotnych zmian w tegorocznych wytycznych, jest wprowadzenie celu drugorzędowego terapii (tzw. cholesterol non-HDL) i norm dla stężeń apolipoproteiny B uzależnionych od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego (ryc. 8).

Podsumowanie

Nowe wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemii z 2019 r. przyniosły wiele istotnych zmian. Nadal obniżamy docelowe stężenia LDL-cholesterolu, szczególnie w grupach bardzo wysokiego ryzyka. Stosujemy maksymalnie tolerowane dawki

Dyslipidemia – zalecenia 2019	
Non-HDL	Apo B
< 85 mg/dl	< 65 mg/dl
bardzo wysokie ryzyko	
< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
wysokie ryzyko	
< 130 mg/dl	< 100 mg/dl
średnie ryzyko	

Rycina 8. Nowe zalecenia dotyczące norm non-HDL-cholesterolu oraz apolipoproteiny B w wytycznych z 2019 r.

statyn, sięgamy po statyny skutecznie obniżające LDL-cholesterol (*potent statins* – atorwastatyna, rosuwastatyna), pamiętamy o dodaniu ezetimibu, preparatach złożonych zawierających statynę i ezetimib oraz o konieczności zastosowania inhibitorów PCSK9 w następnym etapie leczenia. Nawet gdy są one niedostępne ekonomicznie, w świetle nowych wytycznych lekarz musi poinformować pacjenta o konieczności ich stosowania i ewentualnie odnotować w dokumentacji lekarskiej rezygnację chorego z zakupu tych leków z przyczyn ekonomicznych. W przypadku współistnienia dyslipidemii aterogennej będziemy wracać do kwasów omega-3 i nadal stosować dodatkowo fibraty. Mamy więc zielone światło do jak najszerszej skojarzonej terapii hipolipemizującej.

Osoby, które nie śledzą na co dzień doniesień naukowych z tego obszaru, mogą być zaskoczone niskimi docelowymi wartościami LDL-cholesterolu. Pojawia się naturalne pytanie, czy jest jakaś dolna granica LDL-cholesterolu, której u osoby dorosłej nie powinniśmy przekraczać. Odpowiedzmy od razu, że przeprowadzone dotychczas badania kliniczne nie wskazały takiej wartości. Wydaje się, że u osób z bardzo wysokim czy ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym obowiązuje zasada *the lower, the better* (im niżej, tym lepiej), chociaż musimy mieć dane z wieloletnich obserwacji, czy utrzymywanie ekstremalnie niskich stężeń LDL-cholesterolu jest bezpieczne i nie wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych.

Kolejne doniesienie, które można zaprezentować w tej dyskusji, ukazało się również jako prezentacja

plakatowa w trakcie kongresu ESC, na którym ogłoszono nowe wytyczne, więc rzecz jasna nie zdążyły się one do niego odnieść. Mowa o analizie post-hoc podgrupy pacjentów po zawale serca leczonych inhibitorem PCSK9 (alirokumab) w znanym badaniu ODYSSEY OUTCOMES. W całym badaniu uczestniczyło 18 904 pacjentów, ale w prezentowanej analizie uwzględniono tylko 730, u których uzyskiwano bardzo niskie stężenia LDL-cholesterolu (< 15 mg/dl). Mediana stężeń LDL-cholesterolu w tej podgrupie wynosiła 9 mg/dl (dziewięć!). Zastosowanie alirokumabu wiązało się z redukcją złożonego punktu sercowo-naczyniowego (liczone łącznie: zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca nieprowadzący do zgonu, udar niedokrwienny mózgu lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji) o 29% w podgrupie z LDL-cholesterolem < 15 mg/dl, podczas gdy w całym badaniu redukcja ta wynosiła 15%. *The lower, the better* – zostało po raz kolejny potwierdzone, przynajmniej dla chorych po zawale serca z udowodnioną klinicznie miażdżycą.

Piśmiennictwo

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Szymanski FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland – Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J* 2018; 25: 655-665.
3. Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2011; 8: 1-4.
4. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019; doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010 [Epub ahead of print].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof J. Filipiak
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl
IG: profkrzysztofilipiak