



Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016

Suplement do „Lekarza Rodzinnego” nr 6/2016

Wytyczne PTL/KLRwP/PTK postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016

Autorzy (członkowie Komitetu Sterującego): Maciej Banach¹, Piotr Jankowski², Jacek Józwiak³, Barbara Cybulska⁴, Adam Windak⁵, Tomasz Guzik⁶, Artur Mamcarz⁷, Marlena Broncel⁸, Tomasz Tomasik⁵

Pozostali współautorzy: Jacek Rysz⁹ (członek zarządu Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego [PTL], recenzent z ramienia PTL), Agnieszka Jankowska-Zduńczyk¹⁰ (Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny rodzinnej, recenzent z ramienia Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce), Piotr Hoffman¹¹ (prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [PTK], recenzent z ramienia PTK), Agnieszka Mastalerz-Migas¹² (prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej [PTMR] – wspierającego wytyczne PTL/KLRwP/PTK, recenzent z ramienia PTMR)

Afilacje

- ¹ Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- ² I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- ³ Instytut Nauk o Zdrowiu i Żywieniu, Politechnika Częstochowska, Częstochowa
- ⁴ Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa
- ⁵ Zakład Medycyny Rodzinnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- ⁶ Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
- ⁷ III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii II Wydziału Lekarskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- ⁸ Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- ⁹ Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- ¹⁰ Specjalistyczna Praktyka Lekarska AGAMED, Piaseczno
- ¹¹ Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa
- ¹² Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wytyczne uzyskały oficjalne poparcie Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTMR).

Łódź, Kraków, Warszawa
listopad 2016 r.

Za zgodą Autorów i Redakcji czasopism wytyczne są jednocześnie opublikowane w czasopismach: „Archives of Medical Science” (wskazanie PTL), „Lekarz Rodzinny” (organ KLRwP), „Kardiologia Polska” (organ PTK) oraz „Lekarz POZ” (organ PTMR).

Adres do korespondencji

prof. Maciej Banach – przewodniczący
Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego,
kierownik Zakładu Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl

© Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium
Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskie Towarzystwo
Kardiologiczne, Łódź, Kraków, Warszawa 2016

lekarz rodzinny

Suplement do numeru 6/2016

Wydawca

Medycyna Praktyczna Spółka z ograniczoną
odpowiedzialnością Spółka Komandytowa
ul. Rejtana 2, 30-510 Kraków
tel. +48 12 293 41 00, faks 12 293 40 10
e-mail: listy@mp.pl, www.mp.pl

ISSN 1426-2088

Odpowiedzialność za treść ponoszą wyłącznie autorzy.
Redakcja i wydawca nie ponosi też odpowiedzialności
za treść zamieszczanych ogłoszeń reklamowych.

1. Preambuła	5
2. Wprowadzenie	5
3. Organizacja wytycznych	6
4. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce	7
5. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka oraz stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	10
5.1. Lipidy jako czynnik ryzyka	10
5.2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego	11
6. Rekomendacje dotyczące oceny poszczególnych parametrów profilu lipidowego i jej ograniczenia	13
6.1. Cholesterol LDL	13
6.2. Inne parametry profilu lipidowego	14
7. Cele leczenia zaburzeń lipidowych (docelowe wartości w zależności od ryzyka)	15
8. Ryzyko rezydualne	17
9. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych	18
9.1. Wpływ na TC i LDL-C	18
9.2. Wpływ na TG	19
9.3. Wpływ na HDL-C	20
9.4. Znaczenie nutraceutyków i żywności modyfikowanej	20
9.5. Znaczenie zdrowego stylu życia	21
10. Leczenie farmakologiczne dyslipidemii	22
10.1. Statyny	22
10.2. Fibraty	23
10.3. Ezetymib	24
10.4. Inhibitory PCSK9	25
10.5. Żywice jonowymienne	26
10.6. Kwas nikotynowy	26
10.7. Połączenia lekowe i przyszłe możliwe terapie	27
10.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych	29
10.9. Ciężka hipertriglicydemia	30
11. Afereza LDL-C – metodologia, wskazania	31
12. Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach	32
12.1. Dzieci i młodzież	32
12.2. Podeszły wiek	34
12.3. Hipercholesterolemia rodzinna	35
12.4. Zespół metaboliczny i cukrzyca	38
12.5. Choroba niedokrwienna serca	38
12.6. Niewydolność serca	39
12.7. Udar	39
12.8. Przewlekła choroba nerek	40
12.9. Choroba naczyń obwodowych	41
12.10. Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne	41

12.11. Cięża i okres karmienia.	42
12.12. Zaburzenia poznawcze	42
12.13. HIV/AIDS, schorzenia terminalne, stany paliatywne	43
12.14. Choroby wątroby	48
13. Objawy niepożądane związane z leczeniem dyslipidemii/nietolerancja statyn	45
14. Rekomendacje dotyczące monitorowania lipidów oraz parametrów biochemicznych w trakcie leczenia zaburzeń lipidowych	46
15. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych	48
15.1. <i>Compliance</i>	48
15.2. <i>Adherence, non-response (non-adherence) i persistence</i>	49
15.3. Inercja terapeutyczna.	49
16. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce	50
17. Piśmiennictwo	51

1. Preambuła

Przez lata zaburzenia lipidowe w Polsce i na świecie nie były traktowane z należytą uwagą, a w wielu przypadkach ich występowania najczęściej zalecana była dieta i zmiana stylu życia. Pomimo wielu działań edukacyjnych towarzystw medycznych w Polsce, w tym także „sygnatariuszy” niniejszych wytycznych, wiedza pacjentów na temat tego niezależnego czynnika ryzyka jest także wciąż bardzo ograniczona. W efekcie tego w Polsce mamy prawie 20 milionów osób z hipercholesterolemią.¹ Nie istnieją kliniki zaburzeń lipidowych, a funkcjonujące poradnie najczęściej nie są dedykowane temu problemowi, ale zaburzeniom metabolicznym i/lub chorobom endokrynologicznym, a sami pacjenci nierzadko leczeni są po prostu w poradniach kardiologicznych. Wynika to także z ograniczeń systemowych, które wcale nie ułatwiają stworzenia sieci poradni lipidowych, pomimo istnienia grupy prawie 70 lekarzy lipidologów certyfikowanych przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne. To właśnie dlatego przez lata w Polsce problem hipercholesterolemii rodzinnej (*familial hypercholesterolemia* – FH) nie był rozpoznawany jako istotny i mało kto potrafił skojarzyć stężenia cholesterolu LDL (*low density lipoprotein*) >190 mg/dl (4,9 mmol/l) czy cholesterolu całkowitego 290 mg/dl (7,5 mmol/l) i więcej jako takie, których przyczyną może być choroba uwarunkowana genetycznie, i idąc dalej – zakwalifikować takich pacjentów do grupy dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego.² To właśnie dlatego w Polsce leczenie aferezą pacjentów z najpoważniejszymi zaburzeniami lipidowymi praktycznie nie istnieje (tylko 3 ośrodki). Tymczasem za naszą zachodnią (Niemcy) czy południową (Czechy) granicą rejestr hipercholesterolemii rodzinnej tworzony jest od wielu lat, a w Niemczech liczba ośrodków wykonujących aferezy jest największa w Europie.

Już kilkanaście lat temu zwrócono uwagę, że w ocenie ryzyka odległego (20-letniego) lub tzw. *lifetime risk* zaburzenia lipidowe są niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, stąd ich

optymalne i skuteczne leczenie jest równie ważne, jak terapia cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.³ Co więcej, nawet w przypadku podjęcia leczenia dyslipidemii stoją przed nami wyzwania pod postacią niestosowania/nieprzepisywania odpowiednich dawek statyn w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (co może dotyczyć nawet 80% leczonych pacjentów) czy też dyskontynuacji leczenia,⁴ braku skutecznego leczenia skojarzonego mającego na celu redukcję ryzyka rezydualnego czy też właściwego postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.^{3,5}

Dlatego właśnie Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) wraz z Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) oraz Polskim Towarzystwem Kardiologicznym (PTK) wspólnie zdecydowały o konieczności przygotowania pierwszych wytycznych dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych, dedykowanych lekarzom rodzinnym, bo to właśnie oni najczęściej po raz pierwszy diagnozują zaburzenia lipidowe i to na nich w dużej mierze spoczywa odpowiedzialność za pierwsze decyzje terapeutyczne oraz kontynuację leczenia hipolipemizującego.

2. Wprowadzenie

Zaburzenia przemiany lipidów są najbardziej rozpowszechnionym i najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej w Polsce.¹ Palenie tytoniu, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe nawyki żywieniowe i niewystarczająca aktywność fizyczna oraz wynikająca z nich nadwaga i otyłość należą do głównych modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca, udar mózgu i choroba tętnic obwodowych.⁶ Jak wskazują wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w naszym kraju, ich rozpowszechnienie (z wyjątkiem palenia tytoniu w większości grup wiekowych) stale rośnie, co ma związek z upowszechnieniem się niekorzystnych nawyków żywieniowych i siedzącego trybu życia.¹ Ich zwalczanie stanowi jedno z głównych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego. By

mu sprostać, potrzebne są szeroko zakrojone działania o charakterze prewencji populacyjnej. Jednak lekarze rodzinni, a także inni profesjonaliści medyczni (kardiolodzy, interniści) mają szczególną odpowiedzialność w odniesieniu do pacjentów dużego ryzyka. Do grupy tej z pewnością należy znaczna część pacjentów z dyslipidemią. Walka z dyslipidemią powinna być elementem szerszej strategii ukierunkowanej na ograniczenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji zmniejszenia śmiertelności, chorobowości i inwalidztwa, wynikających z chorób sercowo-naczyniowych.

3. Organizacja wytycznych

Członkowie Komitetu Sterującego, który przygotował niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez PTL, KLRwP oraz PTK jako eksperci w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Komitet Sterujący dokonał szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia i prewencji, oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Poziom wiarygodności danych naukowych i siłę rekomendacji odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się powszechnie obowiązującymi zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2. Ze względu na grupę odbiorców i łatwość posługiwania się wytycznymi klasę i poziom rekomendacji zastosowano tylko do naj-

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

A	dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz
B	dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji
C	uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych i rejestrów

ważniejszych wytycznych, szczególnie do tych budzących najwięcej wątpliwości i pytań oraz mających największe znaczenie z praktycznego punktu widzenia terapii zaburzeń lipidowych. Każdy rozdział niezależnie dodatkowo podsumowano, zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania przez lekarzy i najważniejsze punkty rekomendacji.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktu interesów. Po ostatecznym zatwierdzeniu treści wytycznych ostateczna wersja dokumentu zostaje jednocześnie opublikowana w czasopismach: „Archives of Medical Science” (wskazanie PTL), „Lekarz Rodzinny” (organ KLRwP), „Kardiologia Polska” (organ PTK) oraz „Lekarz POZ” (organ PTMR).

Zachęca się lekarzy rodzinnych oraz lekarzy innych specjalności zajmujących się pacjentami z zaburzeniami lipidowymi, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagno-

Tabela 1. Klasy rekomendacji obowiązujące w wytycznych

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
I	istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna	jest zalecane/ jest wskazane
II	dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury	
Ila	przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury	należy rozważyć
Ilb	dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury	można rozważyć
III	istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	nie zaleca się

styki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz jeżeli jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisywania/stosowania.

4. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce

Zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, co potwierdzono również w polskich badaniach przesiewowych. Zestawienie najważniejszych badań wraz z doбором populacji badanej i okresem ich realizacji prezentuje tabela 3.

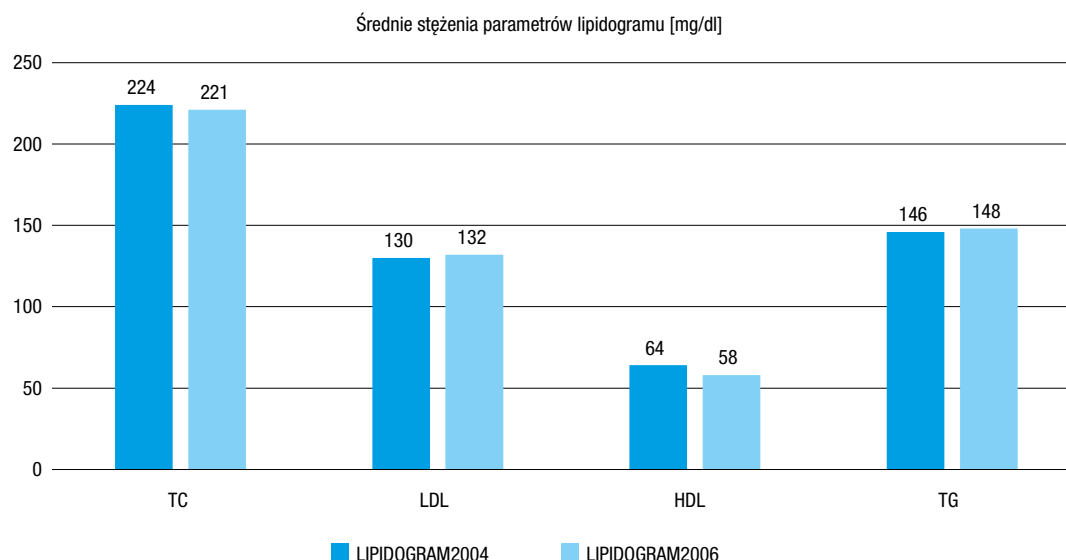
W zależności od doboru badanej populacji częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacowana jest na 60–70% osób w populacji powyżej 18. roku życia.⁸ Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hiperlipidemii (badanie Pol-MONICA) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn.⁹ W badaniu tym odsetek przekroczenia normy cholesterolu LDL był większy w populacji mężczyzn (60%) niż w populacji kobiet (53%).⁹ Zmniejszone stężenie cholesterolu HDL (*high density lipoprotein*)

stwierdzono u prawie 2% kobiet i u 10% mężczyzn, zaś zwiększone stężenie triglicerydów (TG) stwierdzono u 6% kobiet i 21% mężczyzn.⁹ W kolejnym badaniu (SPES) stwierdzono występowanie hipercholesterolemii u prawie 56% badanych (58% kobiet i 52% mężczyzn).¹⁰ Przytoczone wyniki nie miały jednak zasięgu ogólnopolskiego i ograniczone były do terenu byłych województw: warszawskiego z tarnobrzaskim (badanie Pol-MONICA) oraz katowickiego z bielskim (badanie SPES).

Kolejne dane dotyczące rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich badań z losowym doбором próby: badania NATPOL III PLUS oraz przeprowadzonego badania WOBASZ. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano w badaniu NATPOL na 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio na 67% i 64%.^{11,12} W badaniu NATPOL stwierdzono, iż odsetek przekroczeń normy dla LDL-C w grupie mężczyzn i kobiet był niemal identyczny (55%).¹¹ W badaniu WOBASZ zwiększone stężenie LDL-C zaobserwowano u 60% mężczyzn oraz 55% kobiet.¹² Odsetki pacjentów ze zmniejszonym stężeniem HDL-C w badaniu NATPOL wyniosły wśród mężczyzn i kobiet 17% oraz 6%, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio 15% i 17%.^{11,12} Na podstawie wyników badania NATPOL stwierdzono, że w Polsce hipertriglicydemia występuje u 30% badanych, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs. 23%).⁵ W badaniu WOBASZ zwiększone stężenie TG zaobserwowano u 31% mężczyzn oraz 20% kobiet.¹²

Tabela 3. Zestawienie polskich badań epidemiologicznych dotyczących dyslipidemii ze względu na metodę doboru uczestników obserwacji

Badania z losowym doбором uczestników w populacji generalnej		Badania z udziałem pacjentów korzystających z podstawowej opieki zdrowotnej	
akronim badania	rok/lata realizacji	akronim badania	rok/lata realizacji
Pol-MONICA	(1984–1993)	SPES	(1997)
NATPOL III PLUS	(2002)	POLSCREEN	(2002)
WOBASZ	(2003–2005)	LIPIDOGRAM2003	(2003)
NATPOL 2011	(2011)	LIPIDOGRAM2004	(2004)
WOBASZ II	(2013–2014)	LIPIDOGRAM2006	(2006)
		LIPIDOGRAM 5 LAT	(2004–2010)
		LIPIDOGRAM2015	(2015–2016)



Ryc. 1. Zestawienie średnich stężeń parametrów lipidogramu w badaniach LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006

Tabela 4. Zestawienie odsetka ponadnormatywnych stężeń parametrów lipidogramu w badaniach LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006

LIPIDOGRAM2004		LIPIDOGRAM2006	
kryteria stężeń	%	kryteria stężeń	%
TC >200 mg/dl	69	TC >200 mg/dl	66
LDL-C >160 mg/dl	21	LDL-C >160 mg/dl	22
LDL-C >130 mg/dl	48	LDL-C >130 mg/dl	49
LDL-C >100 mg/dl	79	LDL-C >100 mg/dl	79
HDL-C <40 mg/dl	4	HDL-C <40 mg/dl	7
TG >200 mg/dl	18	TG >200 mg/dl	19
TG >150 mg/dl	35	TG >150 mg/dl	37

Istotne rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych, w oparciu o wytyczne amerykańskie NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) stwierdzono również w ogólnopolskich badaniach LIPIDOGRAM2003, LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006, w których do ostatecznych baz danych włączono łącznie prawie 49 000 pacjentów pozostających pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).¹³⁻¹⁵ W badaniu LIPIDOGRAM2003 średnie stężenia parametrów lipidogramu wyniosły: cholesterol całkowity (*total cholesterol* – TC) – 228 mg/dl (5,9 mmol/l), LDL-C – 140 mg/dl (3,6 mmol/l),

HDL-C – 57 mg/dl (1,5 mmol/l), TG – 156 mg/dl (1,8 mmol/l).¹³ Hipercholesterolemię >200 mg/dl (>5,2 mmol/l) stwierdzono u 72% badanych, częściej wśród kobiet niż wśród mężczyzn (76% vs. 67%). Zwiększone stężenie LDL-C >160 mg/dl (4,1 mmol/l) występowało wśród 28% włączonych do badania, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (30% vs. 24%). Zmniejszone stężenie HDL-C <40 mg/dl (1,0 mmol/l) stwierdzono wśród 6% badanych, odpowiednio 12% i 3% u mężczyzn i kobiet. Zwiększone stężenie TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) zaobserwowano wśród 22% badanych, częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (26% vs. 19%).¹³

Średnie stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego oraz odsetek wartości ponadnormatywnych w kolejnych badaniach – LIPIDOGram2004¹⁴ oraz LIPIDOGram2006¹⁵ – przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli 4.

W kolejnym badaniu – NATPOL 2011 – średnie stężenia parametrów lipidogramu odpowiednio dla mężczyzn i kobiet wyniosły: TC – 197,1 mg/dl (5,1 mmol/l) i 198,6 mg/dl (5,1 mmol/l), LDL-C – 123,6 mg/dl (3,2 mmol/l) i 123,7 mg/dl (3,2 mmol/l), HDL-C – 45,8 mg/dl (1,2 mmol/l) i 54,1 mg/dl (1,4 mmol/l), TG – 140,9 mg/dl (1,6 mmol/l) i 104,0 mg/dl (1,2 mmol/l). Odsetki przekroczenia norm wyniosły: TC >190 mg/dl (4,9 mmol/l) – 54,3% (54,3% mężczyzn i 54,4% kobiet), LDL-C >115 mg/dl (3,0 mmol/l) – 57,8% (58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet), HDL-C <40 mg/dl (1,0 mmol/l) – 32,5% mężczyzn, HDL-C <45 mg/dl (1,2 mmol/l) – 22% kobiet, TG >150 mg/dl (1,7 mmol/l) – 21,1% (28,4% mężczyzn i 14,0% kobiet).¹

Natomiast w przeprowadzonym 2 lata później badaniu WOBASZ II hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet w wieku >20 lat (67,1% ogółu badanej populacji). Ponadto hipertriglicerydemię z prawidłowym stężeniem cholesterolu stwierdzono u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet. Zmniejszone stężenie HDL-C z prawidłowym stężeniem TC i TG stwierdzono u 5,1% mężczyzn i 7,3% kobiet. W sumie przynajmniej jeden rodzaj dyslipidemii stwierdzono u 81,0% mężczyzn i 74,0% kobiet. Aż 60,6% badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych tego faktu, zaś tylko 6% pacjentów było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu.¹⁶

W 5-letnim ogólnopolskim, kohortowym (n=1841), prospektywnym badaniu LIPIDOGram 5 LAT, przeprowadzonym w latach 2004–2010 w populacji pacjentów POZ leczonych z powodu dyslipidemii, stwierdzono brak skuteczności w redukcji parametrów profilu lipidowego wśród blisko 50% osób z ponadnormatywnymi stężeniami TC oraz u ponad 30% osób ze zwiększonymi stężeniami LDL-C i TG.⁷ Brak skuteczności leczenia zaburzeń lipidowych udowodniono również we wcześniejszych przesiewowych badaniach LIPIDOGram2004 i LIPIDOGram2006.^{17–20}

Niewystarczająco dobrą kontrolę hipercholesterolemii stwierdzono też u pacjentów po hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca w ramach Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca.²¹ Docelowe stężenie LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l) stwierdzono jedynie u 28,1% osób, natomiast u 71,9%, 38,6%, 24,4% oraz 10,3% stężenie LDL-C wynosiło odpowiednio ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l), ≥100 mg/dl (2,5 mmol/l) ≥115 mg/dl (3,0 mmol/l) oraz ≥160 mg/dl (4,0 mmol/l).²¹ Badania realizowane w ciągu ostatnich dwudziestu lat sugerują, że częstość osiągania zalecanego stężenia cholesterolu frakcji LDL u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca nie uległa istotnej zmianie w porównaniu z końcem XX wieku.²² Częstość osiągania docelowego stężenia LDL-C wśród pacjentów deklarujących leczenie w poradniach POZ nie odbiega istotnie od częstości wśród chorych deklarujących, że o ich leczeniu decyduje lekarz w specjalistycznej poradni kardiologicznej.²²

Wstępne, niepublikowane jeszcze, wyniki właśnie zakończonego badania LIPIDOGram2015 wskazują na występowanie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego >190 mg/dl (4,9 mmol/l) u 58% aktywnych pacjentów POZ w wieku >18. roku życia. Stężenie LDL-C >115 mg/dl (3,0 mmol/l) zaobserwowano u 61% badanych, natomiast zmniejszone stężenie HDL-C <40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i <45 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet stwierdzono wśród 14% badanych. Zwiększone stężenie TG >150 mg/dl (1,7 mmol/l) zaobserwowano u 33% pacjentów.

Do zapamiętania

Przy założeniu, iż w modelowej praktyce lekarz rodzinny opiekuje się populacją około 2500 pacjentów, z czego osoby dorosłe stanowią ponad 75%,¹ oraz przy uwzględnieniu rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce szacowanej na 60–70% osób w populacji powyżej 18. roku życia, można przyjąć, iż każdy lekarz ma pod swoją opieką około 1100–1300 osób z zaburzeniami lipidowymi, w tym nawet 10 pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.^{23,24}

5. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka oraz stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

5.1. Lipidy jako czynnik ryzyka

Dostępne wyniki badań naukowych wskazują na bezpośredni związek między stężeniem TC, LDL-C i nie-HDL-C (stężenie cholesterolu całkowitego minus stężenie cholesterolu frakcji HDL) a ryzykiem występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.^{3,6} Wyniki dużych metaanaliz wskazują, że różnica w stężeniu cholesterolu całkowitego rzędu 1 mmol/l jest związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 120% u osób w wieku 40–49 lat, o 75% w wieku 50–59 lat, o 47% w wieku 60–69 lat, o 27% w wieku 70–79 lat oraz o 18% u osób w wieku 80–89 lat.²⁵ Nie należy jednak z tych danych wyciągać wniosku, że u osób starszych znaczenie hipercholesterolemii jest mniejsze. Z powodu znacznie większego ryzyka sercowo-naczyniowego hipercholesterolemia jest odpowiedzialna nawet za większą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u osób starszych w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi.⁶ Wykazano, że związek między stężeniem LDL-C oraz nie-HDL-C a rokowaniem utrzy-

muje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia HDL-C oraz TG.²⁶

O ile duże stężenie LDL-C oraz nie-HDL-C jest związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, to duże stężenie HDL-C jest związane z mniejszym ryzykiem. Wykazano, że związek ten utrzymuje się po uwzględnieniu innych czynników ryzyka, w tym stężenia cholesterolu frakcji nie-HDL-C oraz TG.²⁶ Rola małego stężenia HDL-C jako markera ryzyka jest mniejsza u osób z miażdżycą oraz u pacjentów leczonych statynami. Należy także podkreślić, że wszystkie dotychczasowe interwencje terapeutyczne nastawione na zmniejszenie (resztkowego) ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku zwiększenia stężenia HDL-C były negatywne, co może wynikać z faktu występowania tzw. dysfunkcjonalnego HDL-C u pacjentów ze stanami przebiegającymi z nasileniem procesu zapalnego i/lub stresu oksydacyjnego (np. otyłość, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba niedokrwienności serca, przewlekła choroba nerek).^{6,27}

Duże stężenie TG jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Część analiz wskazuje jednak, że związek ten zanika po uwzględnieniu innych czynników, w tym w szczególności stężenia HDL-C oraz nie-HDL-C.²⁶ Dostępne badania wskazują także, że duże stężenia TG związane są z wystę-

Tabela 5. Definicje grup ryzyka sercowo-naczyniowego⁶

Ryzyko bardzo duże	choroba sercowo-naczyniowa udokumentowana metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi (EKG, koronarografia, metody medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, ultrasonograficzne obrazowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych), przebyty ostry zespół wieńcowy, zabieg rewaskularyzacji tętnic, niedokrwienność udaru mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu, lub choroba tętnic obwodowych cukrzyca (typu 1 lub 2) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub powikłaniami narządowymi (takimi jak wydalanie albumin z moczem w przedziale 30–300 mg/d) ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥10%
Ryzyko duże	znacznie zwiększone wartości pojedynczych czynników ryzyka, np. hipercholesterolemia rodzinna lub ciężkie nadciśnienie tętnicze cukrzyca bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani powikłań narządowych (niektórzy pacjenci z cukrzycą typu 1 bez istotnych czynników ryzyka i powikłań mogą być w grupie małego lub umiarkowanego ryzyka) umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥5%, ale <10%
Ryzyko umiarkowane	10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥1%, ale <5%
Ryzyko małe	10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące <1%

powaniem zwiększonego stężenia najbardziej aterogennej frakcji małego gęstego cholesterolu LDL (sdLDL).⁶

Chociaż związek między lipidami a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, to ze względów praktycznych przyjęto stężenia, które uznaje się za nieprawidłowe. W przypadku LDL-C stężenie to zależy od ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). W grupie pacjentów małego lub umiarkowanego ryzyka za duże stężenie LDL-C należy uznać wartości ≥ 115 mg/dl ($\geq 3,0$ mmol/l), w grupie dużego ryzyka sercowo-naczyniowego – gdy LDL-C wynosi ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l), a w grupie bardzo dużego ryzyka – przy wartościach ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l).⁶

Uznaje się, że stężenie HDL-C < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn oraz < 45 mg/dl ($< 1,2$ mmol/l) u kobiet jest nieprawidłowe. Analogicznie stężenie TG $> 1,7$ mmol/l (> 150 mg/dl) uznaje się za nieprawidłowe. Należy podkreślić, że o ile wymienione punkty odcięcia dla LDL-C są uznanymi celami terapeutycznymi, to powyższe stężenia HDL-C i TG nie mogą zostać uznane za cele leczenia z powodu niewystarczających danych naukowych.⁶

5.2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego

Współcześnie ocena ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego stanowi podstawę prawidłowego postępowania w zakresie profilaktyki i terapii chorób układu krążenia.²⁸ Zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o intensywności leczenia, w tym o wdrożeniu leczenia farmakologicznego hipercholesterolemii.⁶ Ocena ogólnego ryzyka sercowego ułatwia także edukację pacjentów.⁶ W 2015 roku PTK opublikowało uaktualnione tablice oceny ryzyka dedykowane populacji polskiej – Pol-SCORE 2015 (ryc. 2).²⁹

Przystępując do formułowania zaleceń dla pacjenta z dyslipidemią, należy ocenić, do której kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego należy dany pacjent (tab. 5). Należy podkreślić, że chorych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych lub

z udokumentowaną chorobą serca lub naczyń *a priori* zalicza się do grupy o bardzo dużym ryzyku. Tablic Pol-SCORE nie należy też używać w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego np. u osób z cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek (z GFR < 60 ml/min/1,73 m²), przyporządkowując takich chorych od razu do odpowiednich grup ryzyka. W pozostałych przypadkach ryzyko sercowo-naczyniowe oceniamy w oparciu o tablice Pol-SCORE 2015 (ryc. 2), uwzględniając wiek i płeć pacjenta oraz palenie tytoniu, stężenie cholesterolu całkowitego i ciśnienie skurczowe. W ten sposób szacujemy 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

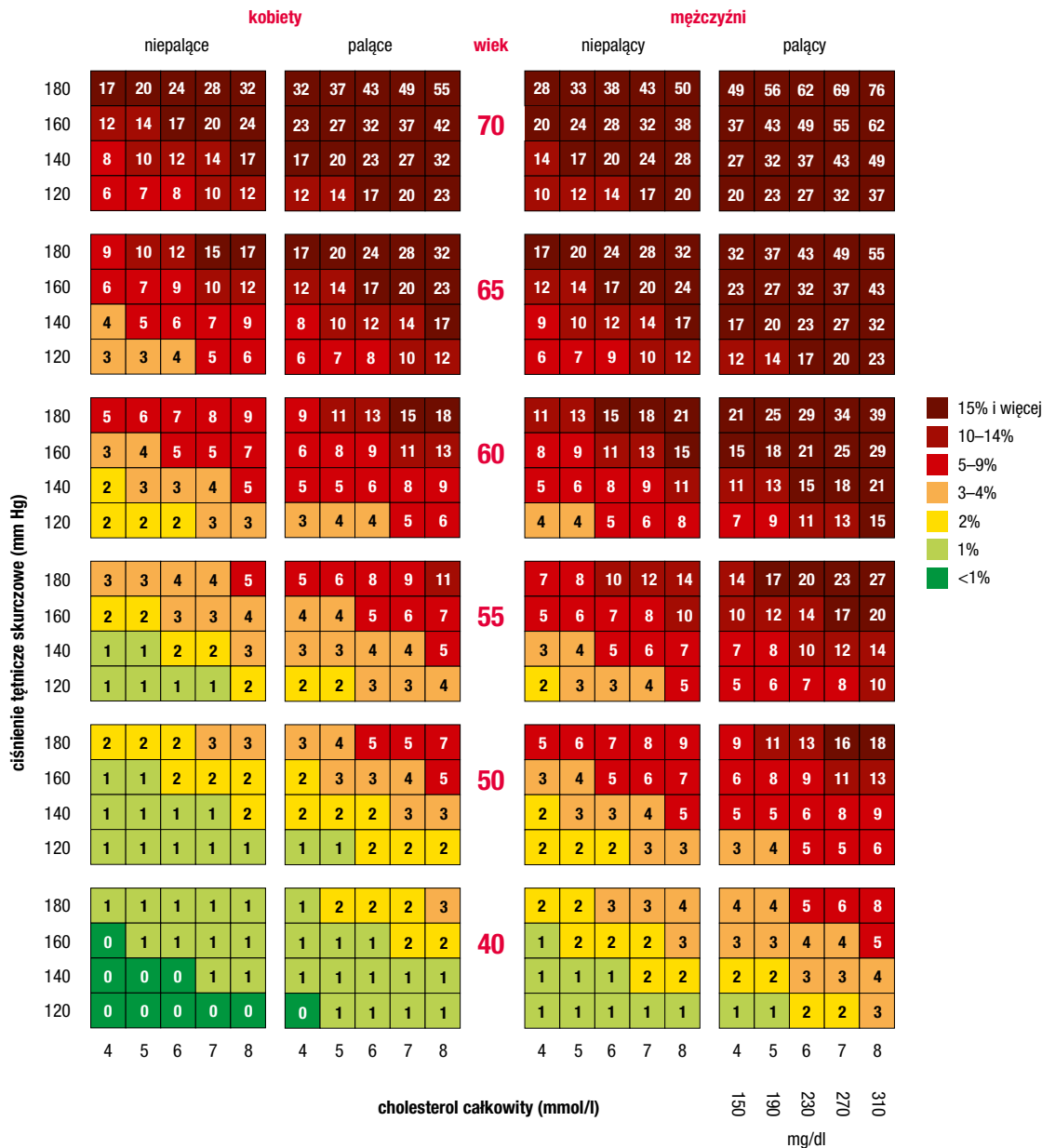
W tabeli 6 przedstawiono nieuwzględnione w tabeli Pol-SCORE 2015 stany związane z większym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Warto je uwzględnić, szczególnie gdy ryzyko sercowo-naczyniowe oceniane przy pomocy tabeli jest na granicy między dwoma kategoriami (np. wynosi 5%). W takim przypadku uwzględnienie stężenia HDL-C czy obecności depresji pozwala przydzielić pacjenta do wyższej (np. przy obecności depresji albo przy małym stężeniu cholesterolu HDL-C) lub niższej

Tabela 6. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe, których nie uwzględnił system Pol-SCORE^{6,29}

siedzący tryb życia
otyłość centralna
czynniki psychospołeczne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – niski status społeczno-ekonomiczny – izolacja i małe wsparcie społeczne – stres w pracy i w życiu rodzinnym – depresja (przewlekłe obniżenie nastroju)
choroby i stany związane ze zwiększeniem ryzyka, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – małe stężenie HDL-C – duże stężenie TG – niektóre choroby autoimmunologiczne (łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów) – stany zapalne przyzębia – obturacyjny bezdech senny – występowanie przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie rodzinnym – zakażenie HIV – migotanie przedsionków – przerost lewej komory – choroby psychiatryczne

Pol-SCORE 2015

Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat



Ryc. 2. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015). Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat.²⁹

(np. przy nieobecności depresji albo przy dużym stężeniu HDL-C) kategorii ryzyka.

Tablice Pol-SCORE mogą być przydatnym narzędziem edukacji pacjentów. Przy ich pomocy w łatwy sposób można choremu przedstawić,

w jakim stopniu zmniejszy się jego ryzyko sercowo-naczyniowe po włączeniu skutecznego leczenia danego czynnika ryzyka. W najbliższym czasie PTK upubliczni na swojej stronie internetowej kalkulator ogólnego ryzyka serco-

wo-naczyniowego, co umożliwi dokładniejszą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z tablicami.

Do zapamiętania

Istnieje ścisły niezależny związek między stężeniem cholesterolu, przede wszystkim cholesterolu LDL, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Rekomendacje

- U każdego pacjenta należy ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe celem odpowiedniej edukacji pacjenta oraz podjęcia decyzji o intensywności leczenia, w tym o konieczności wdrożenia leczenia farmakologicznego dyslipidemii.
- Skalę Pol-SCORE 2015 należy stosować w celu oceny ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w prewencji pierwotnej (patrz: rozdział 7).

6. Rekomendacje dotyczące oceny poszczególnych parametrów profilu lipidowego i jej ograniczenia

Skuteczna diagnoza zaburzeń lipidowych zależy w dużej mierze od znajomości określonych parametrów profilu lipidowego, zalecanych norm i wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe. W codziennej praktyce lekarskiej najczęściej ocenianymi parametrami profilu lipidowego są: TC, LDL-C, HDL-C oraz TG. Ostatnie lata to także bardzo duża liczba doniesień na temat roli oceny cholesterolu nie-HDL, lipoproteiny (a) [Lp(a)], apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny AI (apoAI), cząsteczek cholesterolu LDL (LDL-P), stosunków TC/HDL-C, TG/HDL-C i wielu innych.³⁰

Badania przesiewowe powinny być wykonywane u osób z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, zespół uzależnienia od tytoniu, cukrzyca, nadwaga, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn >40.

roku życia i kobiet >50. roku życia, a także m.in. u osób z chorobą układu krążenia, przewlekłą chorobą nerek lub chorobą o podłożu autoimmunologicznym (patrz: rozdział 16). Przy prawidłowym lipidogramie wskazane jest powtórzenie badania nie rzadziej niż co 3–5 lat. U osób z hipercholesterolemią po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C badanie należy powtarzać raz na rok. Badaniami pod kątem zaburzeń lipidowych należy objąć także dzieci >2. roku życia z rodzinnym wywiadem dyslipidemii, w tym hipercholesterolemii rodzinnej lub przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej, oraz u dzieci z innymi czynnikami ryzyka. Wiek 9–11 lat stanowi najlepszy okres do badań gospodarki lipidowej. Jeśli w 9.–11. roku życia stężenia lipidów są prawidłowe, badanie należy powtórzyć około 18. roku życia, gdyż wyniki badania lipidogramu uzyskane w tym wieku pozwalają najlepiej przewidzieć wartości lipidów w kolejnych dwóch dekadach życia.

6.1. Cholesterol LDL

Badania ostatnich lat wykazały także, że w diagnostyce zaburzeń lipidowych największe znaczenie ma oznaczanie stężenia LDL-C, gdyż jest to skuteczny parametr profilu lipidowego odnośnie do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, pomimo że wciąż trwają dyskusje zarówno co do metody oznaczania LDL-C (metoda Friedewalda, metoda bezpośrednia, modyfikowane metody Friedewalda czy najnowsza metoda Martina), a także co do warunków pomiaru (na czczo czy też nie). Najczęstszą metodą pomiaru LDL-C jest metoda Friedewalda.

$$\text{LDL-C [mg/dl]} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/5)$$

oraz

$$\text{LDL-C [mmol/l]} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/2,2)$$

Należy jednak zwrócić uwagę, że może ona wiązać się z metodologicznymi błędami pomiaru, biorąc pod uwagę fakt, że do oceny LDL-C tą metodą potrzebne są wartości aż 3 parametrów lipidowych: TC, HDL-C oraz TG; nie należy również korzystać z tej metody w przypadku gdy

stężenie TG wynosi >400 mg/dl ($>4,5$ mmol/l); nie powinno się jej także stosować, jeśli badanie nie jest wykonywane na czczo – wówczas zaleca się pomiar nie-HDL-C; błędy pomiarów mogą także występować w przypadku bardzo małych wartości cholesterolu LDL-C.^{31,32} Dostępne badania wskazują, że bezpośrednia metoda pomiaru LDL-C wydaje się być porównywalna do metody Friedewalda i nie jest obciążona ryzykiem błędu w powyższych sytuacjach, poza hipertriglicydemią i w przypadku bardzo małych wartości LDL-C (różnice mogą wahać się w granicach ± 15 mg/dl [$\pm 0,4$ mmol/l]).³² W takich przypadkach można zastosować pomiar nie-HDL-C oraz apoB.³² Najnowsze prace wskazują na to, że metoda Martina pomiaru stężenia LDL-C może okazać się najskuteczniejszą metodą nieobciążoną powyższymi ograniczeniami, ale wciąż potrzebujemy kolejnych badań do potwierdzenia tych wyników.³³ Ostatnie dane wskazują także, że pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne co do predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie odnośnie do TC, LDL-C oraz HDL-C. Przyjmowanie pożywienia ma jednak istotny wpływ na TG, gdyż wyniki są średnio o 27 mg/dl (0,3 mmol/l) wyższe niż w przypadku pomiarów wykonywanych na czczo.³²

6.2. Inne parametry profilu lipidowego

Pomiary stężenia cholesterolu całkowitego właściwie obecnie nie mają znaczenia, stosuje się je jedynie do oceny ryzyka w skali SCORE, do pomiaru cholesterolu nie-HDL-C, a w przypadku bardzo dużych wartości, szczególnie >290 mg/dl (7,6 mmol/l), do diagnostyki pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.³²

Stężenie HDL-C nie ma obecnie znaczenia co do predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego, a dostępne badania z kwasem nikotynowym (niacyną) czy inhibitorami CETP (*cholesterol ester transfer protein* – białka transportującego estry cholesterolu) nie wykazały roli HDL-C w redukcji ryzyka rezydualnego.³¹ Co więcej, badania ostatnich lat wskazują na dużą złożoność metabolizmu HDL-C, w tym wpływ zapalenia, stresu oksydacyjnego czy procesu

glikacji na funkcjonalność HDL-C i powstawanie dysfunkcyjnego HDL-C, który może wykazywać właściwości proaterogenne.³⁴

Oznaczanie TG może mieć duże znaczenie u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym, w przebiegu którego występuje tzw. aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się dużymi wartościami TG, którym towarzyszy małe stężenie HDL-C oraz duże stężenie małych gęstych LDL – najbardziej aterogenicznej frakcji LDL-C. Dostępne badania prospektywne, genetyczne oraz metaanalizy jednoznacznie wykazały, że duże stężenie TG jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.³²

Z praktycznego (klinicznego) punktu widzenia należy jeszcze szczególną uwagę zwrócić na cholesterol nie-HDL-C (wyliczany jako różnica stężeń TC i HDL-C), który jest stosowany do oceny całkowitego stężenia lipoprotein aterogennych w osoczu (cholesterolu VLDL [*very low density lipoprotein*], remnantów VLDL, lipoprotein o pośredniej gęstości, LDL oraz Lp(a)). Jego oznaczenie nie jest związane z żadnymi dodatkowymi kosztami, a wartości są co najmniej równie predyktywne, jak stężenie LDL-C. Wydaje się zatem zasadne rekomendowanie oznaczania nie-HDL-C we wszystkich pomiarach profilu lipidowego, a szczególnie u pacjentów dużego i bardzo dużego ryzyka z osiągniętym celem LDL-C (tab. 7).³²

Ostatnie lata, w tym badania nad inhibitorami PCSK9 (konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9), zwróciły uwagę na szczególną rolę Lp(a) jako niezależnego (od innych czynników ryzyka – nadciśnienia tętniczego, LDL-C, cukrzycy czy palenia papierosów) predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego. Ze względu na fakt, że stężenie Lp(a) jest w dużej mierze genetycznie uwarunkowane, duże stężenia Lp(a) są często spotykane u osób, u których w rodzinie także występowały duże stężenia tego parametru lipidowego, które nierzadko kończyły się wczesnym incydem sercowo-naczyniowym lub zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych.^{35,36} Dlatego oznaczanie Lp(a) zawsze powinniśmy rozważyć u osób objawowych bez innych czynników ryzyka z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej pochodzenia miażdżycy-

Tabela 7. Rekomendacje dotyczące oznaczania parametrów profilu lipidowego jako celów leczenia w prewencji choroby niedokrwiennej serca

Rekomendacje	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia	I	A
oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego należy rozważyć, jeśli pomiary innych parametrów nie są dostępne	IIa	A
oznaczenie cholesterolu stężenia nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii;	IIa	B
– zwłaszcza u pacjentów z osiągniętym celem LDL-C	I	B
apoB powinna być rozważona jako drugorzędowy cel terapii, jeśli jej oznaczenie jest możliwe	IIa	B
HDL-C nie jest rekomendowane jako cel terapii	III	A

wego oraz u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (tab. 8). Każdą wartość Lp(a) >80. percentyla (50 mg/dl) należy uznać jako istotny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego.³²

Do zapamiętania

- Metody Friedewalda do oznaczania LDL-C nie należy stosować przy stężeniu TG powyżej 400 mg/dl (>4,5 mmol/l) oraz w przypadku małych wartości cholesterolu LDL (≤100 mg/dl [2,6 mmol/l]).
- Pomiary parametrów lipidowych na czczo lub nie na czczo są porównywalne, szczególnie odnośnie do TC, LDL-C oraz HDL-C. Przyjmowanie pożywienia ma jednak istotny wpływ na TG, gdyż wyniki są średnio o 27 mg/dl (0,3 mmol/l) wyższe niż w przypadku pomiarów wykonywanych na czczo.
- Oznaczenie TG może mieć bardzo duże znaczenie u pacjentów z cukrzycą i/lub zespołem metabolicznym, w przebiegu którego występuje tzw. aterogenna dyslipidemia.

Rekomendacje

- LDL-C jest rekomendowany jako najważniejszy cel leczenia, oznaczenie cholesterolu nie-HDL-C należy rozważyć jako drugorzędowy cel terapii.
- HDL-C nie jest rekomendowany jako cel terapii.
- Oznaczenie Lp(a) należy zawsze rozważyć u pacjentów z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową (nierzadko bez innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego) i/lub z wywiadem rodzinnym choroby sercowo-naczyniowej.

Tabela 8. Osoby, u których należy rozważyć oznaczenie/monitorowanie stężenia Lp(a)

pacjenci z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową
pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną
pacjenci z wywiadem przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej lub zwiększonego stężenia Lp(a)
pacjenci z ponownym incydem sercowo-naczyniowym pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego
pacjenci z 10-letnim ryzykiem zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (skala Pol-SCORE) ≥5%

7. Cele leczenia zaburzeń lipidowych (docelowe wartości w zależności od ryzyka)

Najważniejsze jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C.³² Wynika to z kilku od dawna dobrze ustalonych faktów. Po pierwsze, w badaniach epidemiologicznych międzypopulacyjnych i wewnątrzpopulacyjnych istnieje bezpośredni proporcjonalny związek pomiędzy stężeniem tej lipoproteiny a ryzykiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych.^{6,32} Po drugie, obserwacje kliniczne wykazują, że osoby z dużymi stężeniami LDL-C mają duże ryzyko wystąpienia przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych.⁶ Przykładem jest genetycznie uwarunkowana hipercholesterolemia rodzinna.² Po trzecie, indukując hipercholesterolemię dietą bogatą w cholesterol, można wywołać miażdżycę u królików. Po czwarte, cholesterol w blaszkach miażdżycowych pochodzi z lipoproteiny LDL.³⁷ Wreszcie po piąte, zmniejszenie stężenia LDL-C powoduje

proporcjonalną redukcję ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, co wykazano w licznych badaniach ze statynami.^{6,31,32} Ta ostatnia obserwacja zamyka ostatecznie teorię na temat przyczynowo-skutkowej roli LDL-C w rozwoju miażdżycy.

Cel terapeutyczny dla LDL-C zależy od indywidualnego ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w ciągu 10 lat (tab. 9).^{6,32} Im większe ryzyko, tym mniejsze powinno być stężenie LDL-C (zgodnie z teorią: *the lower the better*).

Nie ma danych, że małe stężenie LDL-C (nawet wartości <25 mg/dl [0,6 mmol/l]) jest szkodliwe. Należy także zdecydowanie podkreślić, że po osiągnięciu celu terapeutycznego dla LDL-C kontynuuje się leczenie tymi samymi dawkami statyn.^{6,32} Dostępne dane wskazują bowiem, że wówczas nadal zmniejszamy ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a odstawienie lub zmniejszenie dawki statyny po osiągnięciu celu może wiązać się z niestabilnością blaszki miażdżycowej i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego.^{6,32,37}

Stężenie cholesterolu nie-HDL-C i/lub apoB może być drugorzędowym celem terapii, szcze-

gólnie u pacjentów z dużym stężeniem TG.^{6,32} Nie-HDL-C jest to miernik zawartości cholesterolu łącznie we wszystkich lipoproteinach aterogennych, tj. LDL, VLDL i tzw. remnantach. Remnanty są częściowo skatabolizowanymi lipoproteinami transportującymi TG, tj. VLDL i chylomikrony, i proporcjonalnie mają większą od nich zawartość cholesterolu.³² Remnanty odgrywają w rozwoju miażdżycy podobną rolę jak cząsteczki LDL-C.³² Ich stężenie może być zwiększone w mieszanej hiperlipidemii, cukrzycy, zespole metabolicznym i przewlekłej chorobie nerek. ApoB jest miernikiem liczby cząsteczek lipoprotein aterogennych. Każda cząsteczka LDL, VLDL i remnantów zawiera cząsteczkę apoB. Jednakże eksperci Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology – ESC) i innych towarzystw opracowujący ostatnie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych, jak również autorzy wytycznych ESC i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (European Atherosclerosis Society – EAS) na temat postępowania w dyslipidemii uznali, że nie ma wystarczających dowodów, że apoB jest lepszym czynnikiem prognostycznym ryzyka niż LDL-C (czy nie-HDL-C).^{6,32}

Tabela 9. Rekomendacje dotyczące docelowego stężenia LDL-C, nie-HDL-C i apoB^{6,32}

Ryzyko	Docelowe stężenie lipidów
małe: ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej <1% wg Pol-SCORE	LDL-C <115 mg/dl (<3 mmol/l)
umiarkowane: ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥1% i <5% wg Pol-SCORE	nie-HDL-C <145 mg/dl (<3,8 mmol/l)
duże	
silny pojedynczy czynnik ryzyka (rodzinna dyslipidemia, ciężkie nadciśnienie tętnicze)	LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) lub redukcja o ≥50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l)
cukrzyca typu 1 i typu 2 bez dodatkowego czynnika ryzyka lub uszkodzenia narządowego	nie-HDL-C <130 mg/dl (<3,3 mmol/l)*
umiarkowane stadium przewlekłej choroby nerek (GFR: 30–59 ml/min/1,73 m ²)	apoB <100 mg/dl**
ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥5% i <10% wg Pol-SCORE	
bardzo duże	
rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa	LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) lub redukcja o ≥50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)
cukrzyca typu 1 i typu 2 z ≥1 czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniem narządowym (np. mikroalbuminuria)	nie HDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l)*
ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m ²)	apoB <80 mg/dl**
ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej ≥10% wg Pol-SCORE	

* Patrz: rozdział 6 + nie-HDL-C dotyczy pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG, dlatego ocena tego parametru lipidowego powinna być brana pod uwagę w cukrzycy, zespole metabolicznym lub przewlekłej chorobie nerek, gdy tym chorobom towarzyszy hipertriglicerydemia.

** Nie należy do rutynowych oznaczeń w praktyce lekarza rodzinnego.

Z badań obserwacyjnych wynika, że hipertriglicydemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (słabszym niż hipercholesterolemia), ale nie ma celów terapeutycznych dla tego lipidu z powodu braku dowodów z badań klinicznych z randomizacją, które pozwoliłyby je ustalić.^{32,38} Jednak stężenia TG na czczo >150 mg/dl (>1,7 mmol/l) uznaje się nadal za marker zwiększonego ryzyka, a wartość >200 mg/dl (>2,3 mmol/l), przy leczeniu statynami, za wskazanie do rozważenia dodatkowej terapii fenofibratem.^{32,38}

Małe stężenie HDL-C jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca w badaniach obserwacyjnych. Jednak nie do końca rozstrzygnięto, czy jest to czynnik przyczynowy.³⁴ W dotychczasowych badaniach z lekami zwiększającymi stężenie HDL-C nie obserwowano redukcji ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych.^{6,26,32} Dlatego też HDL-C nie jest celem terapii, ale na podstawie danych z badań epidemiologicznych stężenia HDL <40 mg/dl (<1,0 mmol/l) u mężczyzn i <45 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet można brać pod uwagę jako markery zwiększonego ryzyka.^{6,32}

Rekomendacje

- Najważniejszym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest redukcja stężenia LDL-C.
- Cele terapeutyczne zależą od ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego. Im większe ryzyko, tym mniejsze powinno być stężenie LDL-C (patrz: tab. 9).
- Po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C należy kontynuować terapię tymi samymi dawkami statyny.
- W prewencji pierwotnej do oceny ryzyka służy skala Pol-SCORE (patrz: rozdział 5) z wyjątkiem osób: (a) po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym, (b) z miażdżycą tętnic obwodowych, (c) z obecnymi w tętnicach szyjnych blaszkami miażdżycowymi, (d) z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, (e) z podejrzeniem hipercholesterolemii pierwotnej, (f) z cukrzycą, (g) z przewlekłą chorobą nerek. U takich pacjentów niezależnie od płci i wieku ryzyko jest bardzo duże lub duże i do jego oceny nie należy korzystać z tabeli Pol-SCORE.

8. Ryzyko rezydualne

Ryzyko rezydualne (resztkowe) to prawdopodobieństwo wystąpienia niepomyślnych zdarzeń, jakie wciąż pozostaje pomimo wdrożenia działań zmierzających do ich zminimalizowania. W odniesieniu do chorób układu krążenia działania zmniejszające ryzyko wystąpienia zgonu i chorób polegają na kontroli modyfikowalnych czynników rozwoju miażdżycy. Tak więc ryzyko rezydualne u pacjenta z dyslipidemią to ryzyko zgonu, zawału serca i udaru mózgu, jakie istnieje u pacjenta pomimo prowadzonego leczenia dyslipidemii i osiągniętych celów terapeutycznych (np. dla LDL-C) w tym zakresie.³⁹ Dostępne badania dotyczące statyn pokazują, że średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 28% powoduje 31% redukcję ryzyka względnego, co pozostawia ryzyko rezydualne na poziomie 69%, a więc jest ono większe niż to wyeliminowane w wyniku leczenia.⁴⁰

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu chorobom układu krążenia i leczeniu zaburzeń lipidowych mają leki modyfikujące stężenia lipidów, ze statynami na czele, które wykazały dużą skuteczność w tym zakresie. Jednak nawet u osób, u których w wyniku intensywne leczenia statynami uzyskano zmniejszenie stężenia LDL-C do docelowego poziomu, ryzyko nadal istnieje.⁴¹ U niektórych pacjentów ryzyko rezydualne można byłoby zmniejszyć w wyniku wcześniejszego rozpoczęcia leczenia statynami, u innych w wyniku bardziej intensywnej terapii, u jeszcze innych w wyniku leczenia skojarzonego. Stąd rola lekarza rodzinnego we wczesnym rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych oraz wdrażaniu zmian stylu życia i optymalizacji farmakoterapii. Inne zidentyfikowane czynniki ryzyka, takie jak palenie tytoniu, nadmierna konsumpcja alkoholu, nadciśnienie tętnicze, zwiększony poziom glikemii, nadwaga lub otyłość, mała aktywność fizyczna, również wymagają wdrożenia odpowiedniego postępowania.⁴² Zmniejszanie ryzyka rezydualnego jest prawdopodobnie możliwe także poprzez wpływ na czynniki psychologiczne (np. zmniejszanie stresu, leczenie depresji), społeczne (np. pomoc w uzyskaniu wsparcia i zapobieganiu izolacji) i środowiskowe (popra-

wa warunków życia i pracy). Rolę w jego ograniczeniu odgrywa personel medyczny, jakość zapewnianej opieki medycznej, organizacja systemu ochrony zdrowia oraz realizowana polityka zdrowotna.⁴⁰

Inicjatywy międzynarodowe podkreślają, że w praktyce lekarza rodzinnego należy zwrócić większą uwagę na aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i LDL-C, małe stężenie HDL-C), występującą u pacjentów z cukrzycą i zespołem metabolicznym. Jest ona często nierozpoznawana i nieleczone, przez co możliwa do uzyskania redukcja ryzyka nie jest osiągalna.⁴³ Dotychczasowe badania kliniczne z randomizacją dotyczące fibratów i kwasu nikotynowego nie potwierdzają wprawdzie zmniejszenia ryzyka rezydualnego związanego ze zmniejszeniem TG i zwiększeniem HDL-C. Jedynym lekiem, dla którego potwierdzono zmniejszenie ryzyka rezydualnego (o 6%) związane z dodatkową redukcją LDL-C, jest ezetymib w skojarzeniu z simwastatyną.⁴⁴ Nadal trwają badania z inhibitorami CEPT (anacetrapibem) oraz badania inhibitorów PCSK9 (ewolokumab, alirokumab).⁴¹

Do zapamiętania

- W odniesieniu do dyslipidemii, szczególnie u osób z rozpoznaną chorobą serca oraz z grup dużego ryzyka, w celu zmniejszenia ryzyka rezydualnego, obok statyn można rozważyć też inne leki hipolipemizujące (dodatkowo zmniejszające stężenie LDL-C i obniżające poziom TG) oraz stosować leczenie skojarzone.
- Ryzyko rezydualne u pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości LDL-C, wynika między innymi z ryzyka zależnego od nadciśnienia tętniczego, hiperglikemii, chorób zapalnych i niewłaściwego stylu życia. Dlatego należy wdrażać celowane postępowanie, obejmujące także wyżej wymienione zaburzenia.

9. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych

Jednym z głównych celów definiowanego przez ESC postępowania w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest walka z dyslipidemią. Celem nadrzędnym w tej walce jest redukcja stężeń najbardziej aterogenicznej frakcji cholesterolu, jaką jest LDL-C. Według aktualnych wytycznych po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta oraz oznaczeniu pełnego lipidogramu należy wybrać zalecaną dla danej grupy pacjentów strategię postępowania. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation – EACPR) z czerwca 2016 roku⁶ u wszystkich pacjentów zaleca się modyfikację stylu życia, a stosowanie leków hipolipemizujących jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych. Podobne zalecenia sformułowano w wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia dyslipidemii, z sierpnia 2016 roku.³² Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznych na poszczególne frakcje lipoprotein przedstawiono w tabeli 10.

9.1. Wpływ na TC i LDL-C

Największy wpływ na redukcję TC oraz LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (*saturated fatty acids* – SFA) oraz tłuszczów *trans*.^{6,45} Porównywalny wpływ na stężenia TC oraz LDL-C ma stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole.^{6,32} W przypadku zamiany 1% energii płynącej z SFA na energię z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (*monounsaturated fatty acids* – MUFA) można zredukować stężenia osoczowe LDL o 1,6 mg/dl, a zamianą na energię z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) uzyskuje się redukcję LDL-C o 2 mg/dl. Zamiana SFA na węglowodany przekłada się na najmniejszą redukcję stężenia LDL-C o 1,2 mg/dl.^{6,32} W przypadku zamiany pokarmów bogatych w SFA na pokarmy bogate w węglowodany warto wybierać produkty obfitujące w błonnik. Aktywnie bowiem redukuje on wchłanianie jelitowe tłuszczów, a dodatkowo większość produktów roślinnych

Tabela 10. Podsumowanie wpływu modyfikacji nefarmakologicznych na poszczególne parametry profilu lipidowego

Wpływ modyfikacji nefarmakologicznych	TC i LDL-C	TG	HDL-C
zmniejszenie spożycia tłuszczów <i>trans</i>	+++ A	–	+++ A
zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++ A	–	–
zwiększenie spożycia błonnika	++ A	–	–
stosowanie żywności funkcjonalnej z fitosterolami	++ A	–	–
zmniejszenie spożycia alkoholu	–	+++ A	dopuszczalne umiarkowane spożycie
regularna aktywność fizyczna	+ B	++ A	+++ A
zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	–	++ B	± C
redukcja nadmiernej masy ciała	++ A	+++ A	++ A
zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy	++ A	–	–
zastosowanie suplementów zawierających kwasy ω-3	–	++ A	–

* A, B, C – oznaczają poziom wiarygodności danych. Siłę wpływu danej interwencji oznaczono „+” lub „–” w następujący sposób: +++ zauważalny wpływ, ++ mniej wyrażony wpływ, + niewielki wpływ oraz – brak wpływu.

bogatych w błonnik charakteryzuje się małą gęstością energetyczną, co pozwala na łatwiejsze utrzymanie bilansu kalorycznego. Redukcja masy ciała, podobnie jak aktywność fizyczna, nie przekładają się znacząco na redukcję stężenia LDL-C (każde utracone 10 kg redukuje LDL-C o 8 mg/dl), natomiast zarówno nadwaga, jak i mała aktywność fizyczna są niezależnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; co więcej, modyfikacja w tym zakresie istotnie wpływa na redukcję TG oraz zwiększenie stężenia HDL-C.^{6,32}

9.2. Wpływ na TG

W przypadku interwencji mającej na celu redukcję TG największą rolę odgrywa zmniejszenie masy ciała, minimalizacja spożycia alkoholu oraz zmniejszenie spożycia cukrów prostych, a także regularna aktywność fizyczna.⁶ Redukcja masy ciała poprawia insulinowrażliwość tkanek, co bezpośrednio przekłada się na stężenia osoczowe TG. Czasami osiągnięcie

prawidłowej masy ciała jest utrudnione przez nadpodaż kalorii zawartych w alkoholu. Alkohol spożywany w nadmiarze (ponad 10–30 g/d) istotnie zwiększa stężenie TG.^{6,32,45} Zamiana SFA na nienasycone kwasy tłuszczowe istotnie poprawia insulinowrażliwość. Niestety dieta oparta o produkty naturalne rzadko pozwala na wystarczającą ich podaż, więc dopuszcza się suplementację ω-3 PUFA.⁴⁵

Stężenie TG jest ponadto ściśle powiązane z zaburzonym metabolizmem węglowodanów. Nadmierna podaż cukrów prostych istotnie przekłada się na zwiększenie stężeń TG. Najlepsze efekty w redukcji tej frakcji osiąga się, stosując produkty spożywcze o niskim indeksie glikemicznym (np. surowe owoce, warzywa, grube kasze, otręby owsiane, twarogi, ryby). Indeks glikemiczny pozwala na identyfikację i odróżnienie pokarmów o szybkim profilu wchłaniania glukozy do osocza od tych produktów, z których węglowodany wchłaniają się powoli. Błonnik zawarty w produktach roślinnych pozwala obniżyć indeks glikemiczny

produktów spożywczych poprzez absorpcję glukozy i stopniowe uwalnianie jej w trakcie pasażu jelitowego.^{6,45}

9.3. Wpływ na HDL-C

Lipoproteiny o dużej gęstości o prawidłowej funkcjonalności mają właściwości protekcyjne w zakresie aterogenezy. Niestety próby farmakologiczne zwiększenia stężeń tych lipoprotein nie przyniosły zadowalających efektów w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego dziś dysponujemy jedynie narzędziami z zakresu medycyny behawioralnej.^{34,45} Najsilniej wyrażone zwiększenie HDL-C można zaobserwować po redukcji zawartości tłuszczów *trans* w diecie; co więcej, tłuszcze nienasycone *trans* powodują zwiększenie stężeń LDL-C. Zwiększenie HDL-C obserwuje się po wdrożeniu diety SFA. Niestety zwiększenie to połączone jest ze zwiększeniem LDL-C, co w rezultacie nie przekłada się na korzystny efekt w zakresie minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, iż zamiana energii spożywanej z tłuszczów na tę pochodzącą z węglowodanów prostych powoduje redukcję stężeń HDL-C. Efektu takiego nie zaobserwowano jednak przy zamianie energii na węglowodany złożone i pokarmy bogate w błonnik (o niskim indeksie glikemicznym).^{6,32}

Jednym z indukujących stężenia HDL-C elementów nawyków żywieniowych jest spożywanie alkoholu. Należy jednak pamiętać, iż dotyczy to wyłącznie spożycia alkoholu w dawkach umiarkowanych (do 30 g/d u mężczyzn oraz do 20 g/d u kobiet), a jego nadużywanie jest jednym z czynników ryzyka wielu chorób. W związku z ryzykiem uzależnienia oraz szkodliwością alkoholu nie powinno się zalecać jego spożywania pacjentom. Korzystne na stężenia HDL-C działanie ma również redukcja masy ciała. Każdy 1 kg utraconej masy ciała przekłada się na około 0,4 mg/dl zwiększenie stężeń HDL-C. Taki efekt zaobserwowano także, stosując aerobową aktywność fizyczną. Każde spalone 1000 kcal przekłada się na zwiększenie stężeń HDL-C o około 3 mg/dl.^{32,45}

9.4. Znaczenie nutraceutyków i żywności modyfikowanej

Żywność funkcjonalna

Żywność funkcjonalna ma potencjalnie istotne czynnościowo działanie, mające na celu wspomaganie osiągania celów terapeutycznych w zakresie stężeń TC oraz poszczególnych frakcji. Obecnie najlepiej przebadane oraz najsilniej działające są produkty spożywcze zawierające fitosterole. Poniżej przedstawiamy tylko kilka wybranych nutraceutyków z udokumentowanymi właściwościami hipolipemizującymi.

Fitosterole i stanole

Głównymi fitosterolami są: sitosterol, kamasterol i stigmasterol. Występują one naturalnie w tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, produktach pełnoziarnistych oraz roślinach strączkowych.^{6,32} Obecnie dodawane są do niektórych margaryn i jogurtów. Dzielne spożycie 2 g fitosteroli lub stanoli (syntetyzowane ze steroli roślinnych; naturalnie występują w owocach, orzechach, zbożach i olejach roślinnych) przekłada się na zmniejszenie stężenia LDL-C i TC o około 7–10%.^{6,46}

MUFA oraz PUFA

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują kwasy ω -3. Ich spożywanie w ilości około 2–3 g/d przekłada się na redukcję TG o około 25–30%.^{32,45} Taka suplementacja może jednak przełożyć się tylko na niewielkie (ok. 5%) zwiększenie stężeń LDL-C. Stosowanie ω -3 PUFA zalecane jest w leczeniu hipertriglicydemii u pacjentów z bardzo dużymi stężeniami TG jako adiuwant do leczenia farmakologicznego.

Czerwony ryż drożdżowy

Mechanizm działania zawartych w fermentowanym ryżu barwników jest identyczny jak mechanizm działania statyn. Wynika to z faktu, iż zawarta w nim monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną.⁴⁵ Należy jednak pamiętać, iż dostępne na rynku produkty zawierające monakolinę K mogą różnić się co do dawki, co będzie przekładało się na siłę działania. Produkty te jednak mogą stanowić

dobrze rozwiązanie dla pacjentów we wczesnej (farmako)terapii dyslipidemii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia statynami.

9.5. Znaczenie zdrowego stylu życia

Jednymi z częstszych szeroko rozpowszechnionych w polskiej populacji czynników ryzyka dyslipidemii są nawaga i otyłość.^{1,11} Postuluje się zatem, aby dążenie do prawidłowej masy ciała (wskaźnik masy ciała [*body mass index* – BMI] 18,5–24,9 kg/m²) stanowiło jeden z elementów walki o prawidłowe stężenia lipoprotein.⁶ Poza wartościami BMI ważny jest obwód pasa pacjenta. Zwiększone obwody pasa (mężczyźni ≥94 cm; kobiety ≥80 cm), niezależne od prawidłowych wartości BMI, determinują większe ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia.

Budowanie nawyków żywieniowych powinno opierać się nie tylko o prawidłowe bilansowanie podaży i wydatkowanie kalorii, ale również o zapewnienie odpowiednich proporcji podstawowych składników żywieniowych. Kwasy tłuszczowe nie powinny przekraczać 30% podaży energetycznej, a SFA nie powinno przekraczać 10% całkowitej podaży energii u osób bez dyslipidemii; u osób z zaburzeniami lipidowymi należy ograniczyć podaż w SFA diecie do maksymalnie 7%.⁶ Optymalnie należy dążyć do zamiany SFA na MUFA oraz PUFA w codziennej diecie. Udaje się to, stosując diety oparte o produkty roślinne. Takie budowanie nawyków żywieniowych jest spójne z najnowszą piramidą żywienia proponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO). Budowanie nawyków żywieniowych w oparciu o produkty roślinne pozwala również na podaż dużej ilości błonnika w diecie oraz redukcję spożycia cukrów prostych. Węglowodany złożone powinny stanowić nawet 55% całej podaży energetycznej. W obrębie węglowodanów powinny dominować cukry złożone, a cukry proste (mono- i disacharydy) nie powinny przekraczać 10% podaży energetycznej.⁶

Medycyna stylu życia jest jednym z najważniejszych elementów prewencji i leczenia zaburzeń lipidowych. Największą rolę w tym zakre-

sie odgrywają modyfikacje nawyków żywieniowych, aktywność fizyczna oraz suplementacja żywności funkcjonalnej. Wobec obecnych wytycznych, zmiana stylu życia powinna być propagowana w każdej grupie pacjentów^{6,32} jako stały i nieodłączny element leczenia zaburzeń lipidowych.

Rekomendacje

- Modyfikacje nefarmakologiczne są zalecane u wszystkich pacjentów z dyslipidemią.
- Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych należy zmniejszyć do <10% dostarczanej energii, a u osób z dyslipidemią do <7%.
- Kwasy tłuszczowe trans-nienasycone pochodzenia naturalnego powinny dostarczać <1% spożywanych kalorii. Nie należy spożywać trans-nienasyconych kwasów tłuszczowych pochodzenia przemysłowego.
- Dzielne spożycie owoców powinno wynosić co najmniej 200 g.
- Dzielne spożycie warzyw powinno wynosić co najmniej 200 g.
- Ryby należy spożywać co najmniej 1–2 razy w tygodniu.
- Należy zalecać prowadzenie regularnej (co najmniej 4–5 razy w tygodniu) aktywności fizycznej: co najmniej 150 minut tygodniowo wysiłku o umiarkowanej intensywności lub co najmniej 75 minut tygodniowo wysiłku o dużej intensywności.

10. Leczenie farmakologiczne dyslipidemii

10.1. Statyny

Historia leków hipolipemizujących, mechanizm działania, stosowanie, działania niepożądane i efekty kliniczne, w tym statyn, zostały niedawno szczegółowo opisane.⁴⁶ Statyny są obecne w praktyce klinicznej od 30 lat. Aktualnie stosuje się przede wszystkim dwa najsilniejsze leki z tej grupy, tj. atorwastatynę i rozuwastatynę. Statyny hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), która jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach, czego następstwem jest nasilenie aktywności receptorów LDL na tych komórkach i zwiększenie klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100, tj. LDL oraz remnantów VLDL (w tym IDL – *intermediate density lipoprotein*). W badaniach porównawczych atorwastatyna i rozuwastatyna w dawce 10 mg/d po 6 tygodniach leczenia zmniejszyły stężenie LDL-C odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/d o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/d o 47,8% i 55%.⁴⁷ Statyny umiarkowanie zmniejszają stężenie TG. Atorwastatyna w dawkach 10 mg/d, 20 mg/d i 40 mg/d odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, natomiast rozuwastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. Te dwie statyny mają największe zastosowanie ze względu na osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C. Natomiast ich znaczenie w poszczególnych grupach pacjentów jest różne, np. bezpieczną statyną u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest atorwastatyna, natomiast u osób starszych rozuwastatyna w umiarkowanych dawkach, której profil bezpieczeństwa jest w tej grupie najwyższy.⁵

Osiąganie celów terapeutycznych dla LDL-C zależy od jego wyjściowego stężenia, siły statyny i dawki. Podwajając dawkę leku, uzyskuje się dodatkowe zmniejszenie stężenia tego lipidu tylko o 6%. Sądzi się, że ten stosunkowo mały dodatkowy efekt hipolipemizujący spowodowany jest zwiększeniem aktywności proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny 9 (PCSK 9) podczas leczenia statyną (mechanizm zwrotny związany ze zmniejszeniem stężenia

LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocyta). Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i wobec tego po wprowadzeniu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny.^{31,32}

Objawy niepożądane statyn dotyczą przede wszystkim miotoksyczności i występowania nowych przypadków cukrzycy (patrz: rozdział 13).^{5,48} Najczęstszą przyczyną odstąpienia od terapii są dolegliwości mięśniowe. Są to bóle od lekkich do ciężkich, sztywność mięśni, tkliwość, skurcze i osłabienie siły mięśniowej. Może im towarzyszyć bądź nie zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (*creatine kinase* – CK). Czynnikiem predysponującym do wystąpienia miopatii są między innymi: wiek powyżej 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołoperacyjny i jednoczesne zastosowanie leków wpływających hamująco na metabolizm statyn, np. klaritromycyny, erytromycyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych, diltiazemu, werapamilu, amiodaronu, fibratów (szczególnie gemfibrozylu), cyklosporyny, kłopidogrelu, sulfonamidów i sfermentowanego czerwonego ryżu.^{5,32} Statyny mogą wykazywać właściwości diabetogenne, jednak pomimo wystąpienia zaburzeń węglowodanowych/cukrzycy nie przerywa się leczenia statyną ze względu na przewagę korzyści w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Postępowanie sprowadza się do zastosowania diety hipoglikemizującej, redukcji masy ciała, jeśli jest nadmierna, i ewentualnego zastosowania leków przeciwcukrzycowych.³²

Statyny w licznych badaniach klinicznych z randomizacją dostarczyły silnych dowodów na dużą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej choroby sercowo-naczyniowej. Im mniejsze stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych. Zależność taką jasno potwierdzono w metaanalizie 26 badań klinicznych z randomizacją ze statynami.⁴⁹ W 21 badaniach (statyna *vs.* inna interwencja, głównie placebo) z udziałem 126 526 pacjentów

stwierdzono, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (~40 mg/dl) powoduje znaczącą redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 21%. Z tej samej pracy wynika, że intensywna terapia statynowa, w porównaniu z umiarkowaną (5 badań z udziałem 39 612 pacjentów), łączy się ze znaczącym zmniejszeniem występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 28% w przeliczeniu na 1 mmol/l redukcji LDL-C (~40 mg/dl). Terapia statynami zmniejsza występowanie udarów mózgu, zgonów wieńcowych i zgonów ogółem.⁴⁹

Do zapamiętania

- Statyny są lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych.
- Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rozuwastatyna.
- W czasie terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta działania niepożądane, głównie mięśniowe, i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami (patrz: rozdział 13).

10.2. Fibraty

Niedawno w polskiej literaturze medycznej opisano szczegółowo mechanizm działania, wskazania terapeutyczne, działania niepożądane i skutki kliniczne fibratów.⁴⁶ Mechanizm działania fibratów zależy od aktywacji czynników transkrypcyjnych zwanych receptorami alfa aktywowanymi przez proliferatory peroksyosomów – PPARα.³⁸ Fibraty są ligandami PPARα i proliferatorami peroksyosomów. Poprzez aktywację PPARα leki te wpływają na ekspresję kluczowych genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie lipidów. Redukcja stężenia TG związana jest z aktywacją enzymów oksydacyjnych, które zwiększają utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w konsekwencji zmniejsza syntezę tych lipidów, oraz z nasileniem aktywności lipazy lipoproteinowej – enzymu na śródbłonku naczyniowym, który powoduje hydrolizę TG, a więc ich katabolizm. Fibraty powodują zwiększenie syntezy

apolipoprotein AI i AII, dwóch białek występujących w HDL-C.^{38,46}

Fibraty zmniejszają stężenie TG o 25–50% i zwiększają HDL-C o 10–25%. Obecnie znajdują zastosowanie głównie w hipertriglicydemii. W przypadku ciężkiej hipertriglicydemii farmakoterapię należy rozpocząć od fibratu, aby szybko zmniejszyć stężenie tego lipidu w surowicy, gdyż jest ona czynnikiem ryzyka ostrego zapalenia trzustki (OZT);^{32,46} spośród fibratów polecany jest fenofibrat. Najnowsze wytyczne ESC/EAS 2016 dotyczące postępowania w dyslipidemii dopuszczają rozważenie terapii skojarzonej statyną plus fenofibrat, gdy w czasie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż >200 mg/dl (>2,3 mmol/l).^{6,32}

Działania niepożądane fibratów są na ogół umiarkowane i rzadko spotykane. Opisują miopatię i zwiększenie aktywności aminotransferaz. Leki te zwiększają stężenie kreatyniny. Trzeba wiedzieć, że w 60–90% wydalane są przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek. Zaobserwowano także zwiększenie stężenia homocysteiny oraz przypadki ostrego zapalenia trzustki i choroby zatorowo-zakrzepowej.⁴⁶

W dużych badaniach klinicznych z randomizacją (the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – FIELD i Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD) u chorych na cukrzycę, którzy przyjmowali fenofibrat, nie zaobserwowano wpływu tego leczenia na ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z placebo.^{50,51} Obserwowano jednak korzyść pod tym względem (redukcja epizodów sercowo-naczyniowych) w podgrupach pacjentów, którzy mieli aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i zmniejszone stężenie HDL-C). Niestety brak jest dużych badań klinicznych z fibratami wyłącznie u pacjentów z aterogenną dyslipidemią. Trzeba mieć na uwadze, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) wycofała niedawno swoją aprobatę dla kojarzenia kwasu nikotynowego i fibratów ze statynami, biorąc pod uwagę, że dowody naukowe nie wspierają redukcji ryzyka wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych w następstwie zmniejszenia stężenia TG lub zwiększenia HDL-C pod wpływem tych leków.

Do zapamiętania

- Głównym wskazaniem do zastosowania fibratu jest ciężka hipertriglicerydemia. Fibrat jest w tym przypadku lekiem pierwszego rzutu (patrz: rozdział 10.9).
- U pacjentów z hipertriglicerydemią statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie fibratu do statyny u pacjentów z utrzymującą się hipertriglicerydemią (TG > 200 mg/dl lub 2,3 mmol/l) pomimo leczenia statyną.

10.3. Ezetymib

Ezetymib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1 (Niemanna-Picka C1).⁵² W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w lipoproteinach LDL.

Monoterapia ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25%.^{53–55} Obserwuje się jednak dość dużą zmienność osobniczą. Uwarunkowane jest to zmiennością diety (przy diecie wysokocholesterolowej zwiększa się efekt hipolipemizujący leku) oraz prawdopodobnie zmiennością genów kodujących białko NPC1L1, dlatego też pewna grupa pacjentów może znacznie lepiej od innych reagować na leczenie samym ezetymibem.⁵⁶ Lek ten zmniejsza stężenie TG o 1,7–9,4%^{53,57} i minimalnie zwiększa stężenie HDL-C o 1,3–6,2%.⁵⁸

Skojarzone leczenie ezetymibem i statyną, w wyniku komplementarnego działania, skutkuje większym zmniejszeniem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z leków.⁵⁹ Ezetymib dołączony do statyny powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C o dalsze 15–20%. W opublikowanych badaniach z randomizacją z zastosowaniem ezetymibu udowodniono wysoką skuteczność hipolipemiczną oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej w grupie pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią,⁶⁰ niewydolnością nerek,⁶¹

cukrzycą typu 2,⁶² zespołem metabolicznym,⁶³ dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym⁶⁴ i ostrym zespołem wieńcowym.⁴⁴ We wszystkich tych badaniach w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną znacznie częściej uzyskiwano docelowe, optymalne stężenie LDL-C, a także większą redukcję stężenia TC, cholesterolu nie-HDL-C, TG i apoB w porównaniu z monoterapią statyną. Dodatkowo wyniki badania IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) dowiodły, że redukcja LDL-C z zastosowaniem ezetymibu istotnie zmniejsza występowanie epizodów sercowo-naczyniowych.⁴⁴

Ezetymib z przewodu pokarmowego wchłania się szybko, w znacznym stopniu w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetymibu. Jednoczesne przyjmowanie posiłków nie wpływa w sposób istotny na jego biodostępność. Jest metabolizowany w jelicie i wątrobie. Nie jest ani induktorem, ani inhibitorem cytochromu P-450, dlatego też nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Profil stężeń ezetymibu wykazuje kilka szczytów w ciągu doby, co oznacza, że czas podawania nie wpływa na jego aktywność.⁶⁵ Wydalanie leku w 78% następuje z kałem, w mniejszym stopniu (11%) z moczem. Parametry farmakokinetyczne ezetymibu u osób w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie.⁶⁵ Przeciwwskazany jest u pacjentów z umiarkowanymi i poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przeciwieństwie do leków przerywających wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych ezetymib nie zaburza wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hormonu tarczycy, warfaryny i leków β_1 -adrenolitycznych. Ezetymib hamuje wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, nie powinny być więc stosowane jednocześnie.³²

Do zapamiętania

Ezetymib w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn oraz w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnych tolerowanych dawkach statyn nie udaje się uzyskać docelowego stężenia LDL-C.

10.4. Inhibitory PCSK9

PCSK9 to białko odpowiedzialne za metabolizm LDL-C związany z receptorami dla LDL-C występującymi we krwi i na powierzchni komórek wątroby.⁶⁶ Białko to przyłącza się do LDLR na powierzchni hepatocytu i wraz z cholesterolem LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do zwiększenia stężenia LDL-C.⁶⁶ Odkrycie tego mechanizmu było przypadkowe i dotyczyło pacjentów z bardzo dużymi stężeniami LDL-C i rozpoznaną autosomalnie dominującą hipercholesterolemią (mutacja typu *gain of function* białka PCSK9) oraz chorych z bardzo niskimi poziomami LDL-C (<20 mg/dl) z mutacją typu *loss of function*, w wyniku której niefunkcjonalne białko PCSK9 nie wiąże się z LDLR, co skutkuje powrotem receptorów na powierzchnię hepatocytów i skuteczną redukcją cholesterolu LDL.⁶⁷ Było to podstawą do rozpoczęcia badań nad inhibitorami białka PCSK9 (głównie przeciwciałami monoklonalnymi), które mogłyby wspomóc statyny w skutecznej redukcji LDL-C. Wiele jest badanych cząsteczek, które wykorzystują wyżej opisany mechanizm, ale najbardziej zaawansowane są badania z dwoma przeciwciałami monoklonalnymi podawanymi podskórnie – alirokumabem (program ODYSSEY) oraz ewolokumabem (program PROFICIO). 1 listopada 2016 roku firma Pfizer poinformowała o zakończeniu badań nad bococizumabem (badania SPIRE). Obecnie czekamy na badania oceniające wpływ tej terapii na incydenty sercowo-naczyniowe (badania typu *cardiovascular outcomes trials* – CVOT), a pierwszych wyników możemy się spodziewać już w marcu 2017 roku.

Dotychczasowe badania przeprowadzone były w 4 grupach chorych – w grupie pacjentów dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią oraz nietolerancją statyn,⁶⁶ Badania potwierdziły, że leki te bardzo skutecznie redukują stężenie LDL-C (od 45 do 65% w zależności od grupy pacjentów, w stosunku do placebo oraz o ok. 35–

45% w porównaniu z leczeniem ezetymibem), pozwalając osiągać cele terapeutyczne w tych grupach pacjentów nawet w przypadku 80–90% badanych. Co więcej, inhibitory PCSK9 działają skutecznie także na inne parametry profilu lipidowego, skutecznie zmniejszając stężenie nie-HDL-C (w stosunku do placebo średnio o ok. 50%), apoB (o ok. 50%), TG (o 15–20%), Lp(a) (o ok. 25%) oraz zwiększając stężenie HDL-C (o 5–10%) i apoAI (o 3–5%).^{66,68} Na podstawie badań III fazy z randomizacją, oceniających skuteczność leczenia z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 na parametry profilu lipidowego, leki te (alirokumab i ewolokumab) zostały zaakceptowane zarówno przez amerykańską FDA, jak i Europejską Agencję Medycyną (European Medicine Agency – EMA) w następujących wskazaniach: do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety: (1) w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce, albo (2) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. W przypadku ewolokumabu ze względu na prowadzone badania u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej (badania TAUSIG i TESLA) lek ten należy rozważyć do stosowania także w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią FH.⁶⁹ Leki te są już refundowane w wielu krajach Europy, w Polsce decyzja dotycząca refundacji pojawi się prawdopodobnie po zakończeniu badania FOURIER (z ewolokumabem), planowanego na marzec 2017 roku), oraz ODYSSEY OUTCOMES (z alirokumabem), planowanego na marzec 2018 roku, które odpowiedzą na pytania dotyczące skuteczności terapii i wpływu na punkty końcowe oraz bezpieczeństwa tego leczenia.

Wyniki dotychczasowych badań nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania nie-

pożądane inhibitorów PCSK9 w porównaniu ze statynami i/lub ezetymibem. U pacjentów można zaobserwować sporadycznie objawy (zaczerwienienie i bolesność) w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto obserwować można typowe objawy dla stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (<5%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 3%), ból pleców (ok. 3%), bóle stawów (ok. 2%), grype (ok. 2%) i nudności (ok. 2%). Pomimo licznych badań i dyskusji nie potwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia objawów mięśniowych (mialgii i miopatii), zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i CK, ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy czy zaburzenia funkcji poznawczych.^{66,68,69}

Do zapamiętania

- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego i dużego ryzyka, u których pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem nadal utrzymują się duże stężenie LDL-C, oraz u pacjentów z nietolerancją statyn (patrz: rozdziały 12.3 i 13).
- Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.

10.5. Żywyce jonowymienne

Żywyce wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. W ten sposób, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy.⁷⁰ U niektórych pacjentów żywyce mogą nasilać powstawanie VLDL w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie stężenia TG w surowicy. Ponadto zmniejszają stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Dodanie do leków przeciwcukrzycowych kolesewelamu poprawia istotnie kontrolę glikemii, jakkolwiek brak danych o wpływie takiego leczenia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.⁷⁰

Żywyce jonowymienne w dawkach maksymalnych: cholestyramina 24 g/d, kolestypol 20 g/d lub kolesewelam 4,5 g/d zmniejszają stężenie LDL-C o 18–25%. Nie odnotowano istotnego ich wpływu na poziom HDL-C. U osób predysponowanych (z cukrzycą, otyłością brzuszną) mogą powodować zwiększenie stężenia TG. Leczenie cholestyraminą w prewencji pierwotnej pacjentów z hipercholesterolemią spowodowało znamiennej redukcję częstości występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 19%.^{71,72}

Żywyce jonowymienne nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują jednak często objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności). Zmniejszają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Aby uniknąć zmniejszonego wchłaniania innych leków, żywyce jonowymienne należy przyjmować 4 godziny przed lub 1 godzinę po innych lekach. Najlepiej tolerowaną żywicą jest kolesewelam.⁷³

Do zapamiętania

- Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn, i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnych tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego.
- Żywyce jonowymienne są bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

UWAGA: Obecnie żaden z preparatów żywic jonowymiennych nie jest dostępny w Polsce.

10.6. Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy (niacyna) hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, zmniejszając syntezę wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA) i ich napływ do wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia ilości FFA dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji VLDL. Zmniejszona zaś synteza VLDL jest przyczyną zmniejszonej produkcji IDL i LDL. Ponadto niacyna hamuje bezpośrednio wątrobową acyltransferazę dwuacylglicerolu 2 (DGAT2) – kluczowy enzym w syntezie TG. Kwas nikotynowy

zwiększa syntezę apoA1 w wątrobie, co prowadzi do zwiększenia stężenia HDL-C.⁷⁴ Kwas nikotynowy w dawce 2 g/d zmniejsza stężenie LDL-C o około 15–18%, TG o około 20–40% i Lp(a) o 30% i zwiększa stężenie HDL-C o 25%.^{74,75}

Negatywne wyniki dwóch badań – AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes)⁷⁶ i HPS2-THRIVE (The Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)⁷⁷ bardzo osłabiły pozycję kwasu nikotynowego w terapii hipolipemizującej. W badaniu AIM-HIGH dołączenie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (1500–2000 mg/dl) do standardowej terapii statyną nie spowodowało dodatkowej redukcji częstości występowania epizodów sercowo-naczyniowych, pomimo zwiększenia stężenia HDL-C z 35 mg/dl (0,91 mmol/l) do 42 mg/dl (1,08 mmol/l), redukcji stężenia TG ze 164 mg/dl (1,85 mmol/l) do 122 mg/dl (1,38 mmol/l) oraz LDL-C z 74 mg/dl (1,91 mmol/l) do 62 mg/dl (1,60 mmol/l).⁷⁶ Podobnie w badaniu HPS2-THRIVE nie odnotowano żadnych dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z leczenia niacyną o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem (związkiem, który hamuje syntezę prostaglandyny D2, odpowiedzialnej za zaczerwienienie skóry i uderzenia gorąca) w połączeniu ze statyną.⁷⁷ W porównaniu do monoterapii statyną odnotowano istotnie więcej infekcji, hiperglikemii, nowych przypadków cukrzycy, objawów żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, krwawień z przewodu pokarmowego i objawów skórnych.

Do zapamiętania

W 2013 EMA zawęziła stosowanie wolno uwalniającego się preparatu kwasu nikotynowego do leczenia zaburzeń lipidowych ze zwiększonym stężeniem TG i tylko jako leczenia alternatywnego. Jednocześnie została wycofana z użycia niacyna skojarzona z laropiprantem.

UWAGA: Obecnie żaden preparat kwasu nikotynowego nie jest dostępny w Polsce.

10.7. Połączenia lekowe i przyszłe możliwe terapie

Statyny to leki o dużej skuteczności w redukcji stężenia LDL-C, ale nawet leczenie z zastosowaniem najsilniejszych z nich – rozuwastatyny (w dawce 20–40 mg) oraz atorwastatyny (w dawce 40–80 mg) – nie redukuje całkowicie ryzyka sercowo-naczyniowego.⁷⁸ Sercowo-naczyniowe ryzyko resztkowe (rezydualne) może wynosić nawet 60–70%, stąd od wielu lat badacze podejmują próby znalezienia nowych leków, które umożliwią zmniejszenie tego ryzyka (patrz: rozdział 8).⁷⁸

Z praktycznego punktu widzenia wydaje się, że najważniejsze są próby zmniejszenia ryzyka rezydualnego związanego z LDL-C – gdzie obecnie największe znaczenie mają leki z grupy inhibitorów PCSK9 oraz ezetymib jako element leczenia skojarzonego ze statynami.⁷⁹ W tym przypadku musimy poczekać jednak na wyniki badań oceniających sercowo-naczyniowe punkty końcowe dla inhibitorów PCSK9,⁷⁹ musimy także pamiętać o negatywnej rekomendacji FDA po badaniu IMPROVE-IT odnośnie do ezetymibu, pomimo że EMA oraz najnowsze wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych rekomendują rozważenie ezetymibu jako leków drugiego rzutu (w połączeniu ze statynami), kiedy cel terapeutyczny nie jest osiągnięty pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn, u pacjentów z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.^{32,80} Kolejnym lekiem, który skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C, jest kwas bempedojowy (ETC-1002), który działa poprzez hamowanie liazy ATP-cytrynianowej, natomiast w tym przypadku należy poczekać na wyniki badań III fazy, które odpowiedzą na pytanie dotyczące skuteczności terapii oraz jej bezpieczeństwa.⁸¹

Należy też zwrócić uwagę, że inne leki, które są w wielu krajach stosowane, u nas nie są powszechnie przepisywane, a nawet nie są dostępne. Należą do nich między innymi żywice jonowymienne, kwas nikotynowy czy niektóre fibraty (bezafibrat).

Inne połączenia lekowe dotyczące redukcji ryzyka rezydualnego związanego ze zwiększe-

Tabela 11. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych

Rekomendacje	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
zaleca się stosowanie statyn w największych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny	I	A
jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć połączenie statyny z ezetymibem	IIa	B
jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną*	IIb	C
u pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywic jonowymiennych* albo ich połączeń*	IIa	C
inhibitory PCSK9** można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, lub u pacjentów z nietolerancją statyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów z FH i chorobą sercowo-naczyniową lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, wywiadem rodzinnym wczesnego występowania choroby sercowo-naczyniowej albo dużym stężeniem Lp(a) – u pacjentów z FH bez choroby sercowo-naczyniowej i z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, u których pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn, w połączeniu z ezetymibem, nie osiągnięto docelowych stężeń LDL-C – u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą, z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl (4,2 mmol/l) pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego 	IIb	C
leczenie statynami można rozważyć jako postępowanie pierwszego rzutu u chorych z grupy dużego ryzyka z hipertriglicydemią w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego	IIb	B
można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami	IIb	C

* W Polsce niestosowane

** Ewolokumab i alirokumab

niem stężenia HDL-C nie wykazały swojej skuteczności (zarówno w badaniach z kwasem nikotynowym, jak i z inhibitorami CETP – ewacetrapibem, dalcetrapibem oraz torcetrapibem – wciąż trwają badania nad anacetrapibem).⁸² W tym miejscu warto wspomnieć o nowym leku, który może stanowić alternatywę nie tylko co do możliwości istotnego zwiększenia stężenia HDL-C i apoAI, ale także zmniejszenia procesu zapalenia, szczególnie u chorych z cukrzycą.⁸³ Lek ten – RVX-208 – jest pierwszym doustnym lekiem selektywnie indukującym syntezę apoAI.⁸³ Musimy jednak poczekać na kolejne wyniki badań, by ostatecznie potwierdzić jego skuteczność i bezpieczeństwo.

Obecnie trwa dyskusja co do stosowania fibratów (w Polsce przede wszystkim fenofibratu) jako leków drugiego rzutu u pacjentów z cukrzycą, szczególnie po negatywnych wynikach badań FIELD oraz ACCORD oraz wytycznych American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) z listopada 2013 roku.^{84,85} Najnowsze wytyczne ESC/EAS (2016) podkreślają jednak ważność zmniejszania stężenia TG w redukcji ryzyka

wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i rekomendują rozważenie leczenia fibratami (ale nie gemfibrozylem) jako dodatku do statyn w przypadku pacjentów z dyslipidemią mieszaną oraz u pacjentów ze stężeniem TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l).³²

Do zapamiętania

- Leczenie skojarzone daje możliwości skutecznego zmniejszenia sercowo-naczyniowego ryzyka rezydualnego, co ma szczególne znaczenie w grupie pacjentów dużego ryzyka.
- Dotychczasowe badania wskazują na największą skuteczność leków zmniejszających stężenie LDL-C (ezetymib i inhibitory PCSK9) jako leków drugiego rzutu, dodawanych do leczenia statynami.
- Inne terapie związane z redukcją stężenia HDL-C czy TG nie wykazały swojej skuteczności w dostępnych badaniach klinicznych; wciąż potrzebujemy dalszych badań w celu potwierdzenia zasadności ich stosowania.

10.8. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych

Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych przedstawiono w tabeli 11, a zalecenia dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem statyn w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego w tabeli 12.

Do zapamiętania

- Statyny zaleca się stosować w największych rekomendowanych (w zależności od grupy pacjentów i ryzyka sercowo-naczyniowego) lub tolerowanych dawkach, by osiągnąć cel terapeutyczny.
- Jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy zawsze rozważyć połączenie statyny z ezetymibem.
- Ezetymib należy rozważyć u pacjentów z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.
- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego i dużego ryzyka, u których pomimo

Tabela 12. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem statyn w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupa ryzyka	LDL-C – cel pierwszorzędowy	Nie-HDL-C – cel drugorzędowy	Rodzaj terapii
bardzo duże ryzyko	<70 mg/dl (1,8 mmol/l) u pacjentów leczonych statyną jeśli wyjściowe LDL-C 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l); redukcja co najmniej o 50%	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l)	intensywna terapia hipolipemizująca (zmniejszenie stężenia LDL-C o 50–60%) atorwastatyna 40–80 mg/d rozuwastatyna 20–40 mg/d simwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg/d atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d rozuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d lub bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (zmniejszenie stężenia LDL-C >60%) atorwastatyna 40–80 mg + ezetymib 10 mg/d rozuwastatyna 20–40 mg + ezetymib 10 mg/d do rozważenia: inhibitory PCSK9 – ewolokumab 140 mg co 2 tyg. podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75–150 mg co 2 tyg. podskórnie
duże ryzyko	<100 mg/dl (<2,6 mmol/l) u pacjentów leczonych statyną jeśli wyjściowe LDL-C 100–190 mg/dl (2,6–4,9 mmol/l); redukcja co najmniej o 50%	<130 mg/dl (<3,3 mmol/l)	intensywna terapia hipolipemizująca (zmniejszenie stężenia LDL-C co najmniej o 50%) atorwastatyna 20–40 mg/d rozuwastatyna 10–20 mg/d simwastatyna 20–40 mg + ezetymib 10 mg/d atorwastatyna 10–20 mg + ezetymib 10 mg/d rozuwastatyna 5–10 mg + ezetymib 10 mg/d w przypadku wyjściowego stężenia LDL-C >190 mg/dl (4,9 mmol/l) bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (zmniejszenie stężenia LDL-C >60%) atorwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg/d rozuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d do rozważenia: inhibitory PCSK9 – ewolokumab 140 mg co 2 tyg. podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75 mg co 2 tyg. lub 150 mg co 2 tyg. podskórnie
umiarkowane i małe ryzyko	<115 mg/dl (<3 mmol/l)	–	simwastatyna 20–40 mg/d atorwastatyna 10–20 mg/d rozuwastatyna 5–10 mg/d

stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn w połączeniu z ezetymibem nadal utrzymuje się duże stężenie LDL-C oraz u pacjentów z nietolerancją statyn.

- Fenofibrat można stosować łącznie ze statyną u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) pomimo terapii statynami.

10.9. Ciężka hipertriglicydemia

Charakteryzuje się zwiększonym stężeniem TG w surowicy >880 mg/dl (>10 mmol/l), któremu nie towarzyszy zwiększone stężenie LDL-C.³² Taki stan związany jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia OZT. Wyróżnia się hipertriglicydemie rodzinna oraz zespół chylomikronemii. Przydatnym w różnicowaniu ciężkiej hipertriglicydemii jest test zimnej flotacji. Wykonuje się go celem wykrycia chylomikronów. Po odwirowaniu surowicę pozostawia się na 16 godzin w lodówce, w temperaturze 4°C. Jeżeli po tym okresie na powierzchni surowicy zbiera się warstwa tłuszczu, przemawia to za obecnością chylomikronów.³²

Hipertriglicydemia rodzinna

Dziedziczy się autosomalnie dominująco. Zwykle objawia się w wieku dorosłym, po zadziałaniu czynników wyzwalających: nieprawidłowa, wysokotłuszczowa dieta, duże spożycie węglowodanów (>60% całkowitej ilości kalorii), alkohol, otyłość. Zawsze należy zweryfikować, czy pacjent nie przyjmuje leków zwiększających stężenie TG (tab. 13). W wielu przypadkach zastosowanie niskotłuszczowej diety i wyeliminowanie alkoholu pozwala obniżyć poziom TG do wartości referencyjnych (<150 mg/dl [1,7 mmol/l]), w krótkim czasie (ok. 2 tygodni). Skutecznymi lekami są fibraty w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kwasami ω -3 (2–4 g/d).^{6,32}

Zespół chylomikronemii

Bardzo duże stężenie TG może być również uwarunkowane niedoborem lipazy lipoproteinowej lub kofaktora lipazy – ApoC-II, dziedziczonym autosomalnie recesywnie; mówimy wówczas o zespole chylomikronemii.^{86,87} W postaci homozygotycznej (częstość występowania 1/1 000 000) objawy pojawiają się już u no-

Tabela 13. Wtórne przyczyny hipertriglicydemii

przyczyny hipertriglicydemii

predyspozycja genetyczna
otyłość
cukrzyca typu 2
alkohol
dieta bogata w cukry proste
choroba nerek
niedoczynność tarczycy
ciąża (w III trymestrze stężenie TG zwiększa się 2 razy)
paraproteinemia i choroby autoimmunologiczne: toczeń rumieniowaty układowy
leki: glikokortykosteroidy, doustne estrogeny, niekardioselektywne β -adrenolityki, tiazydy, retynoidy, tamoksyfen, inhibitory proteaz stosowane w leczeniu zakażenia HIV, cyklofosfamid, cyklosporyna, L-asparaginaza, fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)

worodków. Do charakterystycznych objawów należą: żółtaki wysiewne w skórze, lipemia siatkówki, zaburzenia wzrostu, nawracające OZT, hepatosplenomegalia i zaburzenia psychiczne. Heterozygoty chorują później w wieku dorosłym. Leczenie polega na stosowaniu diety z bardzo małą zawartością tłuszczów pod każdą postacią, zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego; często konieczne jest wzbogacenie diety w kwasy tłuszczowe o średniej długości, które po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów. W tej postaci fibraty są mniej skuteczne niż w hipertriglicydemii rodzinnej, a rokowanie jest gorsze. U pacjentów w zespole chylomikronemii leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli uzyska się stężenie TG <500 mg/dl (5,6 mmol/l). Podział hipertriglicydemii i rekomendacje postępowania przedstawiono w tabeli 14.^{32,86,87}

Prewencja OZT w hipertriglicydemii

Hipertriglicydemia jest przyczyną około 10% wszystkich OZT. Należy pamiętać, że OZT może rozwinąć się nie tylko w przebiegu ciężkiej hipertriglicydemii (TG >880 mg/dl [>10 mmol/l]), ale również przy stężeniach 400–880 mg/dl (4,5–10 mmol/l). Ryzyko OZT szczególnie wzrasta, gdy dodatkowo zadziała czynnik zwiększający produkcję VLDL, np. alkohol.^{86,87}

Tabela 14. Podział hipertriglicydemii i rekomendacje postępowania

	Łagodna–umiarkowana	Ciężka
stężenie TG	150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l)	>880 mg/dl (>10 mmol/l)
nadrzędny cel leczenia	redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego	redukcja ryzyka OZT
pierwszorzędowy cel leczenia	docelowe stężenie LDL-C	redukcja stężenia TG
drugorzędowy cel leczenia	docelowe stężenie nie-HDL-C	docelowe stężenie LDL-C i nie-HDL-C, jeżeli ryzyko OZT się zmniejszy
leczenie niefarmakologiczne	modyfikacja stylu życia, redukcja masy ciała, regularny wysiłek fizyczny, dieta niskotłuszczowa, zaprzestanie picia alkoholu	modyfikacja stylu życia, redukcja masy ciała, bezwzględny zakaz picia alkoholu, restrykcyjna dieta niskotłuszczowa, leczenie OZT zgodnie z obowiązującymi wytycznymi
leki	statyny – leki pierwszego wyboru (atorwastatyna, rozuwastatyna) do rozważenia terapia skojarzona z fibratem (przy utrzymującym się stężeniu TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l), kwasami ω -3 (2–4 g/d) przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny	fibrat, w skojarzeniu z kwasami ω -3 (2–4 g/d) leczenie alternatywne: kwas nikotynowy*
badania genetyczne	poligeniczna, brak wskazań do badań genetycznych	duże prawdopodobieństwo monogeniczności, badania genetyczne wskazane u dzieci i młodzieży, zalecany test zimnej flotacji w celu wykrycia chylomikronów

OZT – ostre zapalenie trzustki

* Niedostępny w Polsce

Do zapamiętania

Praktyczne wytyczne postępowania:

1. duże stężenie TG >400 mg/dl (>4,5 mmol/l) i objawy OZT – hospitalizacja.
2. duże stężenie TG >400 mg/dl (>4,5 mmol/l) bez objawów – ścisły nadzór ambulatoryjny; do momentu zmniejszenia TG: (a) dieta z ograniczeniem podaży kalorii i tłuszczów (10–15%), (b) bezwzględny zakaz spożywania alkoholu, (c) leczenie: fenofibrat w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kwasami ω -3, (d) u pacjentów z cukrzycą – włączenie intensywnej insulinoterapii. W większości przypadków zmniejszenie TG widoczne jest w ciągu 2–5 dni.

11. Afereza LDL-C – metodologia, wskazania

LDL-afereza jest to metoda szybkiego usuwania lipoprotein LDL z surowicy. Pomimo dużych kosztów i czasochłonności jest bardzo ważną adjuwantową terapią homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (hoFH).⁸⁸⁻⁹¹ Obserwacje kliniczne wskazują, że długoterminowe stosowanie LDL-aferezy u pacjentów z ciężką postacią hoFH przyczynia się do regresji i stabilizacji blaszek miażdżycowych, poprawia ro-

kowanie sercowo-naczyniowe i zmniejsza żółtą skórę, ścięgien.⁹² Jeden zabieg pozwala na zmniejszenie stężenia LDL-C o 55–70%.⁹³ Zabiegi LDL-aferezy należy powtarzać co tydzień, maksymalnie co 2 tygodnie. Krew pobrana od pacjenta jest najpierw rozdzielana w separatorze na elementy morfotyczne oraz osocze, które dalej przechodzi do zestawu filtrów oddzielających LDL-C. Po przefiltrowaniu osocze jest razem z elementami komórkowymi przetaczane z powrotem pacjentowi. Zabieg trwa około 4 godzin. W trakcie aferezy z osocza usuwane są nie tylko LDL-C, ale również VLDL, fibrynogen, Lp(a), α 2-makroglobulina i czynniki krzepnięcia.⁹¹ Czas rozpoczęcia terapii zależy od odpowiedzi pacjenta na leki hipolipemizujące oraz obecności choroby wieńcowej (ryzyka pacjenta).⁹¹⁻⁹³ Im wcześniej rozpoczęta, tym lepsze rokowanie dla chorego. Jeżeli jest to możliwe, stosowanie LDL-aferezy należy rozpocząć optymalnie u pacjenta z hoFH w wieku 5 lat, najpóźniej w wieku 8 lat.⁹³ Jest to metoda leczenia bezpieczna dla kobiet w ciąży.^{88,91}

Do najważniejszych działań niepożądanych LDL-aferezy należą: hipotonia, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza,

reakcje alergiczne, hemoliza oraz małopłytkowość. Ze względu na ryzyko wystąpienia hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego zaleca się w dniu zabiegu omińnięcie dawek leków hipotensyjnych. W przypadku zastosowania siarczanu dekstranu lub hemoperfuzji przyjęcie inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipotonii i jest przeciwwskazane.⁹⁴ U pacjentów wymagających stałej doustnej antykoagulacji warfaryną lub acenokumarolem przed zabiegiem LDL-aferezy należy przerwać leczenie na co najmniej 4 dni i włączyć heparynę drobnocząsteczkową. Należy monitorować morfologię oraz poziom żelaza i w razie potrzeby je suplementować. Nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego.

Zabiegi LDL-aferezy powinno wykonywać się tylko w wysoce wyspecjalizowanych ośrodkach; w Polsce na czas tworzenia niniejszych wytycznych funkcjonują trzy takie ośrodki: w Gdańsku, Poznaniu i Szczecinie.

Do zapamiętania

- LDL aferezę należy rozważyć w leczeniu chorych z hoFH jako terapię uzupełniającą.⁸⁸⁻⁹⁴
- Wyjątkowo LDL-aferezę stosuje się u chorych z heterozygotyczną postacią FH (heFH), kiedy mimo maksymalnych dawek statyn obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy.
- LDL-aferezę zaleca się, gdy pomimo diety i maksymalnej tolerowanej farmakoterapii stężenie LDL-C wynosi przez 6 miesięcy ≥ 300 mg/dl (7,7 mol/l) lub ≥ 200 mg/dl (5,2 mmol/l) u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.

12. Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach

12.1. Dzieci i młodzież

W odniesieniu do dzieci i młodzieży brakuje wiarygodnych danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia zaburzeń lipidowych. Panuje przekonanie, że leczenie należy rozpoczynać już w wieku dziecięcym.⁹⁵ Odłożenie stosownej terapii do wieku dorosłego może być przyczyną wystąpie-

nia chorób serca i naczyń w młodym wieku. Zalecenia w omawianym zakresie są w dużej części ekstrapolowane z badań przeprowadzonych nad hipercholesterolemią rodzinną oraz z badań u dorosłych.

Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C < 130 mg/dl ($< 3,4$ mmol/l, < 95 . percentyla), a u dzieci z cukrzycą < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l), lub redukcja stężenia LDL-C o co najmniej 50%.^{96,97}

Leczenie dyslipidemii u dzieci i młodzieży obejmuje edukację zdrowotną, zmiany stylu życia oraz farmakoterapię. Edukacja powinna dotyczyć wszystkich członków rodziny pacjenta. Zakres i sposób przekazywanych informacji powinien uwzględniać wiek dziecka i efektywność komunikowania się z opiekunami. Konieczne jest zaplanowanie wystarczającej ilości czasu na przekazanie informacji, a w razie potrzeby realizacja tego zadania nawet w czasie wielu wizyt. Informacje powinny dotyczyć przyczyn i skutków zaburzeń lipidowych, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Należy stosować zindywidualizowane porady i ujawnić poglądy, obawy i wątpliwości młodego pacjenta i jego rodziny. Również decyzje dotyczące postępowania powinny być podejmowane wspólnie. Zasadne jest minimalizowanie ryzyka przekazywania sprzecznych rad, zwłaszcza przez lekarzy i pielęgniarki tej samej praktyki, ale także przez personel medyczny opieki specjalistycznej. Ułatwieniem w realizacji zadań edukacyjnych są wypracowane wcześniej właściwe relacje terapeutyczne oraz znajomość uwarunkowań psychospołecznych, zarówno tych ułatwiających (np. pozytywne emocje, wysoki status socjalny, jak i utrudniających zmianę zachowań (stres, napięcia w rodzinie, izolacja społeczna).^{6,98} Zmiany w zakresie stylu życia obejmują wprowadzenie i utrwalenie prawidłowego sposobu odżywiania, nacisk na zwiększenie aktywności fizycznej, normalizację masy ciała, zapobieganie biernemu paleniu, a u młodzieży zakaz czynnego palenia oraz konsumpcji alkoholu. Zmiany stylu życia należy wprowadzić u każdego dziecka powyżej 2. roku życia, u którego stwierdza się: stężenie LDL-C > 130 mg/dl (3,4 mmol/l) oraz/lub występuje zwiększone stężenie TG (dzieci poniżej 10 lat z TG ≥ 100 mg/dl

[$\geq 1,1$ mmol/l]; dzieci w wieku 10–19 lat z TG ≥ 130 mg/dl [1,5 mmol/l]).⁹⁹

Leczenie dietetyczne należy wprowadzić u każdego dziecka z dyslipidemią powyżej 2. roku życia. Wcześniejsze zmiany w diecie powinny być wdrażane przez doświadczonego lekarza w poradni specjalistycznej przez doświadczonego lekarza współpracującego z dietetykiem. Wymagają one uważnego monitorowania rozwoju dziecka.^{99,100} Jeśli w praktyce lekarza rodzinnego efekt leczenia dietetycznego jest niewystarczający, należy skierować pacjenta i rodzinę do konsultacji dietetycznej (wykracza poza opiekę gwarantowaną w ramach NFZ) lub do poradni specjalistycznej (kardiologicznej, chorób metabolicznych), która zapewnia takie świadczenia. Zwiększone stężenie LDL-C jest wskazaniem do zmniejszenia podaży energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym $< 7\%$ z tłuszczów nasyconych, zastąpienia tłuszczów nasyconych nienasyconymi oraz ograniczenia podaży cholesterolu < 200 mg/d.⁹⁶ Rekomendowane jest zwiększone spożycie błonnika pokarmowego (w ilościach ok. 10 g w 5. roku życia, 15 g w 10. roku życia oraz 20 g w 15. roku życia), ryb morskich, warzyw, owoców, orzechów i nasion, konsumpcja odtłuszczonego mleka, wprowadzenie do diety steroli i stanoli roślinnych (do 20 g/d).^{97,100} Zwiększone stężenie TG jest wskazaniem do zmniejszenia spożycia cukrów prostych, zwiększenia zawartości w diecie błonnika i cukrów złożonych oraz redukcji masy ciała.

Należy motywować rodziców do wprowadzenia zakazu oglądania telewizji przez dzieci w wieku poniżej 2 lat. Starszym dzieciom należy zalecić ograniczenie czasu spędzonego przed telewizorem lub komputerem do 2 godzin dziennie oraz ćwiczenia i zwiększenie aktywności ruchowej do 90 minut dziennie.^{97,99,101}

Farmakoterapię należy wdrażać po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych. Nie określono jej długotrwałej efektywności ani bezpieczeństwa. W odniesieniu do statyn przeważa opinia o dobrej tolerancji.¹⁰² Wartości, przy których zalecane jest włączenie farmakoterapii u dzieci i młodzieży ≥ 10 . roku życia, przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Rozpoczynanie farmakoterapii u dzieci i młodzieży, czynniki ryzyka i stężenie lipidów⁹⁶⁻⁹⁹

Charakterystyka pacjenta	Parametr lipidowy i stężenie
bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	LDL-C ≥ 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
z jednym czynnikiem dużego* ryzyka i dwoma czynnikami pośredniego** ryzyka, z wywiadem rodzinnym wczesnej choroby sercowo-naczyniowej	LDL-C ≥ 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
z cukrzycą	LDL-C ≥ 130 mg/dl (2,6 mmol/l)
bez czynników ryzyka lub z czynnikami ryzyka	TG ≥ 200 mg/dl (2,2 mmol/l)

* Czynniki dużego ryzyka: nadciśnienie wymagające farmakoterapii, schyłkowa niewydolność nerek, BMI > 97 . percentyla

** Czynniki pośredniego ryzyka: nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, HDL $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl), BMI 95.–97. percentyl, przewlekła choroba zapalna (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), zespół nefrotyczny

Terapię statynami lekarz rodzinny może wdrożyć u dzieci > 10 . roku życia (z wyjątkiem dzieci z FH, gdzie Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce rekomenduje stosowanie statyn > 8 . roku życia, a u dzieci z postacią homozygotyczną < 8 . roku życia przy stężeniach LDL-C > 500 mg/dl [12,9 mmol/l]).⁹⁶ Należy kierować się wynikami dwukrotnie (w okresie 2 tygodni do 3 miesięcy) wykonanego badania lipidogramu na czczo oraz oceną czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie rozpoczyna się od najmniejszej dostępnej dawki, podawanej raz dziennie wieczorem.^{96,97} Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od uzyskanego efektu leczniczego, monitorując wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych. Przed leczeniem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz oraz CK. Po około 6 tygodniach od wprowadzenia statyny należy ponownie skontrolować aktywność aminotransferaz.⁹⁵⁻⁹⁷ Leczenie ezetymibem powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarza w poradni specjalistycznej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób poniżej 17. roku życia. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania. Podobnie sytuacja wygląda z kolesewelamem, który zarejestrowany jest do leczenia u osób dorosłych (w Polsce nie-

Tabela 16. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży^{96,100}

Nazwa leku/ów	Dawki		Możliwe działania niepożądane (wybrane)	Przeciwwskazania u dzieci
	wstępna	maksymalna		
statyny				
simwastatyna	5 mg	40 mg	uszkodzenie wątroby, mialgia, miopatia, rabdomioliza, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie, bezsenność, bóle głowy, zmiany skórne, neuropatia obwodowa, zespół toczniopodobny	nadwrażliwość na lek, miopatia w związku z podawaniem statyn, aktywna choroba wątroby, duża aktywność aminotransferaz lub 3-krotne przekroczenie normy w trakcie podawania statyn, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia elektrolitowe, metaboliczne, hormonalne, niekontrolowane napady padaczki
atorwastatyna	5 mg	40 mg		
rozuwastatyna	5 mg	20 mg		
prawastatyna	5 mg	20 mg do 13. rż., 40 mg do 18. rż.		
żywice wiążące kwasy żółciowe				
kolesewelam*	1,25 g	3,75 g**	ból głowy, wzdęcia, zaparcia, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, nieprawidłowe stolce, nudności, wzdęcie brzucha	nadwrażliwość na lek, niedrożność jelit lub dróg żółciowych
lek hamujący wchłanianie cholesterolu				
ezetymib	10 mg	10 mg**	mialgia, miopatia i rabdomioliza, zmęczenie, bóle głowy, ból brzucha, biegunka, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, zwiększona aktywność aminotransferaz	nadwrażliwość na lek, zaburzenia czynności wątroby, niewyjaśniona duża aktywność aminotransferaz

* W Polsce niedostępny

** Brak precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci

dostępny).^{99,100} Dawkowanie leków hipolipemizujących u dzieci oraz działania niepożądane i przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 16.

Do zapamiętania

- Leczenie zaburzeń lipidowych należy rozpoczynać w wieku dziecięcym, gdyż odłożenie terapii do wieku dorosłego może być przyczyną wystąpienia chorób serca i naczyń już w młodym wieku.
- Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C <130 mg/dl (<3,4 mmol/l), a u dzieci z cukrzycą <100 mg/dl (<2,6 mmol/l), lub redukcja stężenia LDL-C o co najmniej 50%.
- Edukacją zdrowotną powinien być objęty zarówno pacjent, jak i wszyscy członkowie jego rodziny. Zalecenia w zakresie stylu życia obejmują podobne elementy jak u osób dorosłych; leczenie dietetyczne w praktyce lekarza rodzinnego należy rozpoczynać dopiero u dziecka, które przekroczyło 2. rok życia.
- Farmakoterapię należy wprowadzić po 6 miesiącach zmian stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych; statyny można wdrożyć u dzieci >10. roku życia (>8. roku życia u dzieci z heterozygotyczną hipercho-

lesterolemią rodzinną), rozpoczynając od najmniejszej dostępnej dawki.

12.2. Podeszły wiek

Cholesterol jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej. Zależność ta jest nieco słabiej wyrażona u chorych w podeszłym wieku. Zmniejszenie stężenia TC o 1 mmol/l (38,7 mg/dl) wiąże się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku 40–49 o około 50% (HR [hazard ratio] – 0,44), u chorych w wieku 80–89 lat o 15% (HR – 0,85).^{25,103}

Najważniejszą metodą zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym w wieku podeszłym jest propagowanie zdrowego trybu życia. Do tej pory nie przeprowadzono żadnego badania ukierunkowanego na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii hipolipemizującej u pacjentów w wieku podeszłym w ramach prewencji pierwotnej.¹⁰³ Analiza *post-hoc* badania JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention

Trial Evaluating Rosuvastatin) z rozuwastatyną w podgrupie osób starszych i młodszych (poniżej 70. roku życia) wykazała, że stopień redukcji złożonego punktu końcowego jest niezależny od wieku.¹⁰⁴ Aby zapobiec jednemu zdarzeniu sercowo-naczyniowemu w ciągu 4 lat, należy leczyć statyną 24 osoby w wieku podeszłym, a 36 w wieku młodszym.¹⁰⁴ Uważa się, że u pacjentów, u których leczenie hipolipemizujące rozpoczęto do 75. roku życia, zasadne wydaje się jego kontynuowanie. Najnowsze wytyczne (2016) ESC/EAS na temat postępowania w zaburzeniach lipidowych zalecają, by u osób w wieku podeszłym bez choroby wieńcowej leczenie hipolipemizujące rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka poza wiekiem, takiego jak palenie papierosów, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i dyslipidemia.³² W prewencji wtórnej leczenie statyną rekomenduje się pacjentom w wieku podeszłym z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na takich samych zasadach, jak u młodszych pacjentów.^{32,105,106}

Wiek podeszły jest czynnikiem powodującym istotne zmiany w farmakokinetyce leków, głównie na etapie dystrybucji (zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej, α -1 kwaśnej glikoproteiny, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin) i eliminacji (pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy).^{32,107-110} Dodatkowo leczenie w tej grupie chorych komplikuje wielochorobowość, konieczność stosowania polifarmakoterapii oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Wiek podeszły jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn.⁵ W związku z tym Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych zaleca leczenie osób w wieku podeszłym statynami o właściwościach hydrofilnych (rozuwastatyna, prawastatyna), gdyż wiążą się z większym bezpieczeństwem terapii.⁵ Leczenie statynami powinno się rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C.³² Należy rozważyć czasowe odstawienie statyny u pacjentów w wieku podeszłym w sytuacjach, w których wzrasta ryzyko nietolerancji, jak np.: niedoczynność tarczycy, ostra ciężka infekcja, rozległy zabieg operacyjny i niedożywienie, pamiętając zarazem, że prze-

rwanie terapii zwiększa śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych.⁵

Do zapamiętania

- U pacjentów w podeszłym wieku z chorobą sercowo-naczyniową leczenie statynami należy stosować według takich samych zasad jak u młodszych pacjentów.
- Ze względu na wielochorobowość, ryzyko interakcji i zmienioną farmakokinetykę leków zaleca się rozpoczęcie leczenia statynami od małych dawek i następnie ostrożne zwiększanie dawki aż do osiągnięcia docelowego LDL-C (takiego samego jak u osób młodszych, <65. roku życia).
- W prewencji pierwotnej rozpoczęcie leczenia statynami należy rozważyć przy obecności co najmniej 1 czynnika ryzyka poza wiekiem, takiego jak nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, cukrzyca czy dyslipidemia.

12.3. Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna występuje najczęściej w postaci heterozygotycznej (HeFH). Postać homozygotyczna spotykana jest bardzo rzadko (wg ostatnich danych epidemiologicznych z częstością 1:300 000). W Polsce na podstawie metaanalizy sześciu dużych badań obserwacyjnych, w oparciu o kryteria Dutch Lipids Clinics Network FH rozpoznano w przybliżeniu u jednej na 250 osób w wieku 20–79 lat,²⁴ co daje w przybliżeniu 122 590 osób z FH w Polsce (na podstawie danych GUS-u na temat liczby ludności w Polsce z 2014 roku). Przyczyny, kryteria rozpoznania i postępowania w FH były ostatnio przedmiotem kilku publikacji ekspertów towarzystw naukowych i innych grup eksperckich.¹¹¹⁻¹¹⁵

Przyczyną FH najczęściej jest mutacja genu receptora LDL. Rzadszą przyczyną może być mutacja genu białka LDL (apoB), a najrzadszą (1–3%) mutacja genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Mutacja PCSK9, związana ze zwiększoną funkcją (*gain of function*), odpowiada za rozkład receptorów LDL w lizosomach hepatocytów wątroby. W związku z tym nie wracają one na powierzchnię komórek po nowe cząsteczki LDL-C i dochodzi do istotnego zwiększenia stężenia

LDL-C. Rozpoznanie genetyczne wymaga badania DNA, jednak nie zawsze można ustalić odpowiedzialną mutację. Osoby z HeFH dziedziczą chorobę od jednego z rodziców. Jeżeli to będzie defekt receptora LDL, to tylko połowa receptorów LDL będzie pracować prawidłowo.

Choroba wybitnie usposabia do przedwczesnej miażdżycy. Ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej jest duże – śmiertelność sercowo-naczyniowa u pacjentów z FH w wieku między 20 a 39 lat może być nawet 100-krotnie większa niż w tej samej populacji bez choroby.^{2,116} Rozpoznanie kliniczne uwzględnia duże stężenie LDL-C u pacjenta i krewnych 1. stopnia (rodzic, rodzeństwo, dzieci), przedwczesną chorobę sercowo-naczyniową u pacjenta i krewnych 1. stopnia, żółtaki ścięgien (nie zawsze), przedwcześnie starczy rąbek rogówkowy (tab. 17). Badanie genetyczne, chociaż przesadza o rozpoznaniu, nie ma wpływu na leczenie. Doświadczenia ośrodków europejskich wskazują, że badanie genetyczne w celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się u mniej niż 25% pacjentów. Wynika to z faktu, że wykonanie badania stężenia LDL-C u najbliższych członków rodziny wraz z dokładnym wywiadem i badaniem przedmiotowym pozwala nie tylko na uprawdopodobnienie rozpoznania, ale także na kliniczne rozpoznanie HeFH u tych osób i ich leczenie.

W HeFH należy zastosować intensywne leczenie statynami – atorwastatyną (80 mg/d) lub rozuwastatyną (40 mg/d). Jeśli docelowe stężenie LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) lub <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) z chorobą sercowo-naczyniową nie zostanie osiągnięte z zastosowaniem optymalnej, maksymalnej tolerowanej dawki statyn, należy dodać ezetymib.³² W przypadku nieuzyskania docelowych wartości LDL-C w terapii dwulekowej można rozważyć dodanie inhibitorów PCSK9 – ewolokumabu lub alirokumabu (patrz: rozdział 10.8). U dzieci główny nacisk kładzie się na leczenie dietetyczne. Zastosowanie statyny można rozważyć po 8. roku życia (patrz: rozdział 12.1).⁹⁶

Do zapamiętania

- Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna występuje znacznie częściej niż dotychczas uważano – w Polsce jest to 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji (prawie 125 000 osób w wieku powyżej 20. roku życia).
- Diagnostykę kaskadową należy przeprowadzić w odniesieniu do wszystkich członków rodziny pacjenta.
- HeFH bardzo istotnie zwiększa ryzyko przedwczesnej choroby wieńcowej.
- W HeFH stosuje się intensywne leczenie statynami – atorwastatyną (40–80 mg/d) lub rozuwastatyną (20–40 mg/d).

Tabela 17. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według Dutch Lipid Clinic Network^{3,32}

	Kryteria	Liczba punktów
wywiad rodzinny	krewny 1. stopnia z przedwczesną chorobą sercowo-naczyniową i/lub z LDL-C >95. centyla (190 mg/dl – 5,0 mmol/l)	1
	krewny 1. stopnia z żółtakami ścięgien i/lub <18. rż. z LDL-C >95. centyla (155 mg/dl – 4,0 mmol/l)	2
osobniczy wywiad chorobowy	przedwczesna choroba sercowo-naczyniowa (przed 55. rż. u mężczyzn i przed 60. rokiem życia u kobiet)	2
	przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
badanie przedmiotowe	żółtaki ścięgien	6
	rąbek starczy rogówki przed 45. rż.	4
LDL-C	≥330 mg/dl (≥8,5 mmol/l)	8
	250–329 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
	190–249 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
	155–189 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
badanie DNA	mutacja genu LDLR, apoB lub PCSK9	8

* Interpretacja: > 8 pkt – HeFH pewna, 6–8 pkt – HeFH prawdopodobna, 3–5 pkt – HeFH możliwa

- Jeśli docelowe stężenie LDL-C (<100 mg/dl [$<2,6$ mmol/l] lub <70 mg/dl [$<1,8$ mmol/l] u chorego z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową) nie zostanie osiągnięte, należy rozważyć dodanie ezetymibu, a jeśli nadal cel nie będzie osiągnięty lub w przypadku nietolerancji statyn, można wziąć pod uwagę dodanie inhibitorów PCSK9 (ewolokumabu lub alirokumabu).

12.4. Zespół metaboliczny i cukrzyca

Zespół metaboliczny definiowany jest jako współwystępowanie przynajmniej 3 spośród 5 następujących czynników ryzyka:

- obwód pasa ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn,
- stężenie TG ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) lub leczenie dyslipidemii,
- stężenie HDL-C < 50 mg/dl ($< 1,3$ mmol/l) u kobiet i < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn lub leczenie dyslipidemii,
- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub leczenie hipotensyjne,
- stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub leczenie hipoglikemizujące.^{6,32}

U osób z zespołem metabolicznym mówimy o tzw. aterogennej dyslipidemii, w przebiegu której obserwujemy przede wszystkim hipertriglicerydemię, małe stężenie HDL-C, natomiast stężenie LDL-C może być zwiększone lub prawidłowe z przewagą frakcji małych gęstych LDL (sdLDL), co dodatkowo zwiększa ryzyko tych pacjentów.³² Wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów nim dotkniętych jest znacznie wyższy niż prosta suma ryzyk, wynikających z obecności poszczególnych składowych zespołu. Jego obecność wiąże się z 3–6-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju cukrzycy, a także prawie dwukrotnym zwiększeniem śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{6,32}

Cukrzyca jest niezależnym silnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jej obecność wiąże się z 3–5-krotnym zwiększeniem ryzyka i w związku z tym traktowana jest jako ekwiwalent choroby sercowo-naczyniowej (szczególnie cukrzyca z powikłaniami lub innym/innymi czynnikami ryzyka).⁶ Wszystkie osoby z cukrzycą traktowane są jak pacjenci dużego

lub bardzo dużego ryzyka i w związku z tym powinny być intensywnie leczone z wykorzystaniem interwencji niefarmakologicznych i farmakoterapii.^{6,32} U pacjentów z cukrzycą typu 2 bez innych czynników ryzyka i powikłań narządowych celem terapii hipolipemizującej jest zmniejszenie stężenia LDL-C < 100 mg/dl (2,5 mmol/l). Drugorzędowym celem terapii w tej grupie jest zmniejszenie stężenia nie-HDL-C < 130 mg/dl (3,3 mmol/l).³² Pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, a także tych powyżej 40. roku życia ze współistniejącymi czynnikami ryzyka i uszkodzeniami narządowymi, należy traktować jako osoby bardzo dużego ryzyka, dążąc do zmniejszenia stężenia LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub przynajmniej poniżej połowy wartości wyjściowej.³² Dla tej grupy pacjentów drugorzędowy cel terapii to zmniejszenie stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l).³² Począwszy od badania Heart Protection Study (HPS), wyniki badań naukowych wskazują na to, że wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 2 odnoszą istotne korzyści z leczenia statynami (z ewentualnym dodatkiem ezetymibu), niezależnie od wyjściowej wartości LDL-C.^{44,117-119} W cukrzycy typu 2 profil lipidowy często jest typowy dla dyslipidemii aterogennej (zwiększone stężenie TG i zmniejszone HDL-C) i z tego względu dołączenie do statyn terapii fibratami może wiązać się z dodatkową korzyścią w postaci redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak dowody wspierające zalecenia takiego postępowania na chwilę obecną nie są wystarczające.^{50,51} Należy jednak podkreślić, że dowody te pochodzą z badań, które charakteryzowały się dużymi ograniczeniami metodologicznymi, a dodatkowe analizy podgrup potwierdziły istotne znaczenie leczenia fenofibratem u chorych z cukrzycą. Co więcej, obecne zalecenia ESC/EAS (2016) jednoznacznie wskazują, że u wszystkich osób z hipertriglicerydemią leczonych statynami terapię fibratem można rozważyć przy stężeniu TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l).³²

U pacjentów z cukrzycą typu 1 profil lipidowy może nie odbiegać od stanu prawidłowego, co można przypisać korzystnemu działaniu insulinoterapii, jednak ich cząsteczki HDL-C (tzw. dysfunkcyjny HDL)³⁴ i LDL-C mogą

Rekomendacje

- U osób z zespołem metabolicznym zaleca się redukcję masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzmożony wysiłek fizyczny (**klasa i poziom rekomendacji: IA**).
- Pacjenci z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, a także ci powyżej 40. roku życia z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniami narządowymi, powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu zmniejszenia stężenia nie-HDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) (**klasa i poziom rekomendacji: IB**).
- Pacjenci z cukrzycą typu 2 bez choroby sercowo-naczyniowej i/lub uszkodzenia narządowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu zmniejszenia stężenia nie-HDL-C <130 mg/dl (<3,3 mmol/l) i apoB <100 mg/dl (**klasa i poziom rekomendacji: IB**).
- Przy braku pożądanego efektu terapii z zastosowaniem statyn należy rozważyć dołączenie do leczenia ezetymibu (**klasa i poziom rekomendacji: IIa B**).
- U osób z cukrzycą typu 2 można rozważyć dołączenie fibratu do terapii statynami przy utrzymującym się stężeniu TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) (**klasa i poziom rekomendacji: IIb B**).
- Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się poziomem LDL-C >160 mg/dl pomimo leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w połączeniu z ezetymibem lub u pacjentów z nietolerancją statyn (**klasa i poziom rekomendacji: IIb C**).
- Osoby z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinny być leczone statynami bez względu na wyjściowe stężenie LDL-C w celu zmniejszenia wyjściowego stężenia LDL-C przynajmniej o 50% (**klasa i poziom rekomendacji: IC**).

mieć potencjalnie aterogenne działanie. Osoby z cukrzycą typu 1 ze współistniejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą nerek powinny być leczone statynami niezależnie od wyjściowych poziomów LDL-C. Należy dążyć u nich do zmniejszenia wyjściowej wartości LDL-C przynajmniej o 50%.³²

12.5. Choroba niedokrwienna serca**Stabilna choroba niedokrwienna serca**

Zasady leczenia dyslipidemii u chorych z chorobą niedokrwienną serca (stabilna dusznica, stan po rewaskularyzacji mięśnia sercowego, stan po zawale serca) nie odbiegają od zasad postępowania u innych pacjentów o bardzo dużym ryzyku sercowo-naczyniowym. Podstawowym celem leczenia dyslipidemii jest stężenie LDL-C, przy czym docelowe stężenie cholesterolu zależy od jego stężenia wyjściowego.^{6,32}

Wyjściowe stężenie LDL-C	Docelowe stężenie LDL-C
>135 mg/dl (3,5 mmol/l)	<70 mg/dl (1,8 mmol/l)
70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l)	zmniejszenie stężenia o co najmniej 50%

Podstawą leczenia dyslipidemii jest leczenie nefarmakologiczne, niemniej niezwłocznie po rozpoznaniu dyslipidemii należy włączyć farmakoterapię. Lekami pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwienną serca są leki z grupy statyn. Rozpoczynając leczenie hipercholesterolemii, szczególnie u osób niebędących w wieku podeszłym, należy rozpocząć leczenie od dawki statyny pozwalającej z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć docelowe stężenie cholesterolu. Jedynie u osób z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych statyn leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie po kontroli stężenia LDL-C ewentualnie zwiększyć dawkę leku. W przypadku niewystarczającej skuteczności statyny stosowanej w dużej dawce należy dołączyć do niej hipolipemizujący lek o innym mechanizmie działania. W pierwszym rzędzie powinien to być ezetymib, ewentualnie inhibitor PCSK9 (patrz: rozdział 10.8). W przypadku nietolerancji statyny stosowanej w dużej dawce w leczeniu należy zastosować małą dawkę statyny, w większości przypadków w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym, np. ezetymibem, ewentualnie inhibitorem PCSK9.

W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji statyn stosowanych nawet w małych dawkach w leczeniu należy zastosować leki z innych grup (np. ezetymib, ewentualnie inhibitor PCSK9) lub ich skojarzenie.³² W pojedynczych przypadkach pomocne mogą okazać się leki z grupy fibratów, a także produkty żywnościowe wzbogacone w stanole lub sterole.

Do zapamiętania

- Lekami I rzutu w leczeniu pacjentów z chorobą niedokrwinną serca są statyny.
- Docelowe stężenie LDL-C wynosi <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l), a u osób z wyjściowym stężeniem LDL-C w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) należy je zmniejszyć o co najmniej 50%.

Ostry zespół wieńcowy

Wszyscy pacjenci z hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego powinni być leczeni w ostrej fazie choroby dużą dawką statyny. Leczenie należy kontynuować lub rozpocząć jak najszybciej po przyjęciu pacjenta do szpitala, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C. W okresie 4–6 tygodni po zawale serca należy sprawdzić stężenie LDL-C i odpowiednio zmodyfikować leczenie.³² Dalsze postępowanie w ramach leczenia dyslipidemii nie odbiega od postępowania u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca.

Do zapamiętania

- W ostrej fazie choroby wszyscy pacjenci powinni być leczeni dużą dawką statyny (optymalnie rozuwastatyną 40 mg lub atorwastatyną 80 mg). Leczenie należy rozpocząć lub kontynuować jak najszybciej po przyjęciu pacjenta do szpitala, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C.
- W fazie poszpitalnej docelowe stężenie LDL-C wynosi <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l), a u osób z wyjściowym stężeniem LDL-C w zakresie 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l) należy je zmniejszyć o co najmniej 50%.

12.6. Niewydolność serca

W kilku badaniach wykazano, że leczenie statynami pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, a także w ramach tzw. prewencji pierwotnej, zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca.¹²⁰ Wykazano również, że stosowane w powyższych grupach statyny w dużej dawce zmniejszają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z małymi dawkami statyn.¹²¹ Pacjenci z zaawansowanymi formami przewlekłej niewydolności serca charakteryzują się mniejszymi stężeniami cholesterolu. W odróżnieniu od osób bez niewydolności serca małe stężenie cholesterolu u pacjentów z niewydolnością serca jest związane z gorszym rokowaniem.^{122,123} Chociaż wyniki badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ statyn na ryzyko zgonu u osób z niewydolnością serca, to takiego efektu nie potwierdzono w badaniach interwencyjnych.¹²²⁻¹²⁴

Do zapamiętania

- Nie należy stosować terapii hipolipemizującej statynami, gdy jedynym wskazaniem miałyby być niewydolność serca.
- Należy rozważyć kontynuację leczenia statyną u osób z niedokrwinną niewydolnością serca.

12.7. Udar

Stosowanie statyn w prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru mózgu średnio o 22%.¹²⁵ Analogiczny efekt leków z tej grupy stwierdzono u pacjentów po niesercowo-zatorowym udarze mózgu o etiologii niedokrwiennej.¹²⁶ Pacjenci po przebytym udarze lub przejściowym niedokrwieniu mózgu często są obciążeni nie tylko ryzykiem ponownego wystąpienia zdarzenia mózgowo-naczyniowego, ale także innych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.^{6,32} Grupa ta jest też często obciążona innymi chorobami o etiologii miażdżycowej. Etiologia udaru mózgu może wpływać na efekty leczenia hipolipemizującego. Korzyści mogą być największe u osób z chorobą miażdżycowo-zakrzepową będącą przyczyną wystąpienia udaru bądź przejściowego niedokrwienia

mózgu, a osoby z udarem krwotocznym mogą nie odnieść korzyści z takiego leczenia lub taka terapia może być szkodliwa, zwłaszcza jeśli u pacjentów nie występowały dowody obecności miażdżycy.³²

Do zapamiętania

- Intensywne leczenie statynami należy zalecać pacjentom dużego i bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej udaru.
- Intensywne leczenie statynami należy zalecać pacjentom po przebytych udarach mózgu lub przejściowym niedokrwieniu mózgu o etiologii niedokrwiennej, niesercowo-zatorowej, w prewencji wtórnej udaru.
- Leczenie hipolipemizujące należy zalecać pacjentom z innymi chorobami o podłożu miażdżycowym w prewencji pierwotnej udaru.

12.8. Przewlekła choroba nerek

W związku z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych z przewlekłą chorobą nerek wdrożenie leczenia statyną oparte jest o całkowitą ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego w oparciu o wytyczne prewencji.⁶ Jednocześnie warto zauważyć, w oparciu o dane Alberta Kidney Disease Network, iż u chorych z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializoterapii bezpośredni związek ryzyka sercowo-naczyniowego z LDL-C jest słabszy niż w populacji ogólnej.¹²⁷ Może być to związane ze zwiększoną rolą aterogennej dyslipidemii u chorych z przewlekłą chorobą nerek, charakteryzującej się mniejszymi stężeniami LDL-C a zwiększonym stężeniem małych gęstych LDL, zmniejszeniem stężenia HDL i zwiększeniem stężenia TG. Dlatego też u chorych z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek niewymagających dializoterapii samo stężenie LDL-C może być mniej pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrażaniu terapii.¹²⁷ Decyzja ta powinna być zależna od oceny całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego opartego o wiek pacjenta oraz stopień niewydolności nerek i/lub wielkość przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR).^{127,128} Zgodnie z tą oceną częstość występowania zgonów sercowo-naczyniowych oraz zawału serca niezakończonych zgonem dla pacjentów

z przewlekłą chorobą nerek w wieku >50 lat dla obu płci przekracza 10/1000, co uzasadnia wskazanie potencjalnej korzyści z zastosowania terapii statyną.^{127,128} Wytyczne KIDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) określają dawki statyn optymalne dla poszczególnych stadiów przewlekłej niewydolności nerek, a nie w zależności od wartości LDL-C. W tej grupie chorych preferowane są leki wydalane poprzez metabolizm wątrobowy (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, ezetymib). Statyny metabolizowane przez CYP3A4 mogą prowadzić do działań niepożądanych w związku z licznymi interakcjami lekowymi i nie są zalecane.^{129,130}

Korzyści z zastosowania terapii statynowej odnotowano u chorych w stadium 2. i 3. przewlekłej choroby nerek (w oparciu o Pravastatin Pooling Project – 19 737 pacjentów ze średnim czasem obserwacji 64 miesiące jak i w największym badaniu statynowym – Heart Protection Study). Największe korzyści odnoszą pacjenci ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą.¹³¹ Brak jest jasnych dowodów pozwalających jednoznacznie potwierdzić korzyści z zastosowania terapii statyną lub statyną/ezetymibem u dorosłych w 5. stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializoterapii. Śmiertelność sercowo-naczyniowa w tej grupie pacjentów jest związana przede wszystkim z niewydolnością serca i zaburzeniami rytmu serca.^{131,132} Zaleca się jednakże kontynuację terapii u chorych, którzy otrzymywali leczenie dyslipidemii w momencie rozpoczęcia dializoterapii.

U chorych z przewlekłą chorobą nerek zaleca się wczesną ocenę pełnego profilu lipidowego przede wszystkim w celu identyfikacji ciężkich postaci hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii oraz wykluczenia modyfikowalnych/wtórnych przyczyn dyslipidemii.³² Kontrola profilu lipidowego jest zalecana jedynie jeśli wpłynie to na decyzje kliniczne, np. w monitorowaniu stosowania przez pacjenta statyn lub określania 10-letniego ryzyka sercowo-naczyniowego u młodszych chorych z przewlekłą chorobą nerek aktualnie nieleczonych statyną.³² Należy podkreślić, że zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w przewlekłej chorobie nerek są oparte na zaledwie kilku dużych ba-

daniach z randomizacją, metaanalizach oraz analizach *post-hoc* podgrup pacjentów pochodzących z dużych badań klinicznych statyn.

Podsumowując, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3.–5. są uważani za chorych z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (patrz: tab. 5). Intensywne leczenie z zastosowaniem statyn i/lub ezetymibu jest zalecane u pacjentów niewymagających dializoterapii. U chorych dializowanych, lecz wolnych od chorób sercowo-naczyniowych spowodowanych miażdżycą, statyny nie powinny być włączane lub wymaga to wyjątkowej ostrożności.³²

Rekomendacje

- Pacjenci w stadium 3.–5. przewlekłej choroby nerek są pacjentami z dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (**klasa i poziom rekomendacji: IA**).
- U chorych niewymagających dializoterapii w leczeniu zalecane są statyny lub statyny w połączeniu z ezetymibem (**klasa i poziom rekomendacji: IA**).
- U chorych wymagających dializoterapii, lecz bez jawnych chorób sercowo-naczyniowych nie zaleca się włączenia statyn (**klasa i poziom rekomendacji: IIIA**).
- Jeśli pacjent jest leczony statyną lub statyną/ezetymibem lecz wymaga rozpoczęcia dializoterapii, zaleca się kontynuację leczenia statyną (**klasa i poziom rekomendacji: IIa C**).

12.9. Choroba naczyń obwodowych

Zmiany miażdżycowe są dominującą przyczyną (>95%) występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. Nierzadko też objawy niedokrwienia kończyn dolnych w postaci chromania przestankowego są pierwszą kliniczną manifestacją ogólnoustrojowej miażdżycy.³² Obecnie wiadomo, że zmiany miażdżycowe w tętnicach obwodowych są niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również ostrego zespołu wieńcowego i udaru mózgu. Chory taki wymaga

wdrożenia aktywnego postępowania zarówno farmakologicznego, jak i nefarmakologicznego, w celu poprawy rokowania. Udowodniono, że terapia hipolipemizująca w tej grupie pacjentów nie tylko przyczynia się do zahamowania postępu miażdżycy w obwodowym łożysku tętniczym, ale zmniejsza ryzyko groźnych zdarzeń w innych łożyskach (wieńcowe, mózgowie).⁶ W metaanalizie 18 badań klinicznych, obejmującej ponad 10 000 pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych, wykazano, że terapia hipolipemizująca powoduje blisko 20% redukcję ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i o 14% zmniejsza śmiertelność z dowolnej przyczyny.^{32,133}

Do zapamiętania

- U pacjentów z miażdżycą obwodową cele terapeutyczne są identyczne jak u innych pacjentów bardzo dużego ryzyka (LDL-C <70 mg/dl [1,8 mmol/l] lub co najmniej o 50% redukcja przy stężeniu wyjściowym LDL-C 70–135 mg/dl [1,8–3,5 mmol/l]), a lekami z wyboru są statyny w maksymalnych tolerowanych dawkach.
- Bardzo ważna jest także nefarmakologiczna modyfikacja stylu życia, w tym niepalenie tytoniu oraz aktywność fizyczna, trening marszowy, bowiem nie tylko korzystnie wpływa na poziom lipoprotein, ale stymuluje rozwój krążenia obocznego i usprawnia metabolizm niedokrwionych mięśni.

12.10. Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne

W przebiegu chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych obserwuje się wzrost ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, który nie zawsze jednak związany jest ze zwiększeniem stężenia TC oraz LDL-C (tzw. paradoks lipidowy).¹³⁴ Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w takich chorobach, jak np. toczeń rumieniowaty układowy, łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy choroba Leśniowskiego i Crohna, wiąże się z zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna, a w efekcie tego nasileniem miażdżycy.^{135–137}

Skutkuje to wyższymi wskaźnikami określającymi chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną.¹³⁸ Należy podkreślić, iż obecnie nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych czy też chorób o etiologii zapalnej, zaś postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie. Warto jednak pamiętać, iż w przypadku chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych może dochodzić do zwiększenia stężeń parametrów lipidowych w następstwie leczenia przeciwzapalnego tych chorób.¹³⁹

Do zapamiętania

- Nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, zaś postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie.
- Przed przystąpieniem do leczenia dyslipidemii u osób z chorobami autoimmunologicznymi i reumatycznymi należy pamiętać, że klasyczne wykorzystanie skali SCORE do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie tych pacjentów może nie być wystarczające, a ryzyko rzeczywiste może być większe niż oszacowane.

12.11. Ciąża i okres karmienia

Stosowanie statyny należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji.¹⁴⁰ Statyny mają właściwości teratogenne i zaliczane są do kategorii X (ryzyko stosowania tych leków znacznie przewyższa jakiegokolwiek korzyści). Należy podkreślić, iż u pacjentek stosujących przewlekłe statyny ryzyko uszkodzenia płodu nie jest duże i w sytuacji przypadkowego zajścia w ciążę należy kobietę uspokoić oraz poinformować o tym fakcie niezwłocznie ginekologa-położnika.^{141,142} Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi w ciąży są żywice jonowymienne (obecnie niedostępne w Polsce).¹⁴³ Najlepiej tolerowaną z żywic jest kolesewelam. U kobiet z hoFH kon-

tynuacja LDL-aferezy w ciąży jest bezpieczna i wskazana.^{140,143} Do zalecanych metod antykoncepcyjnych u kobiet w okresie rozrodczym z FH¹⁴⁰ należą doustne środki antykoncepcyjne o małej zawartości estrogenów, wkładki wewnątrzmaciczne i prezerwatywy. Doustne środki antykoncepcyjne o dużej zawartości estrogenów mogą zwiększać stężenie TG i LDL-C, stąd też istotne jest monitorowanie lipidogramu u kobiet z FH stosujących tego rodzaju środki. Niezbędne są także konsultacje lekarskie u wszystkich kobiet w okresie rozrodczym, u których rodziców zdiagnozowano FH, ponieważ ryzyko wystąpienia homozygotycznej FH u ich potomstwa wynosi aż 25%.¹⁴⁰⁻¹⁴⁵

Do zapamiętania

Leczenie hipolipemizujące należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji. Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi w ciąży są żywice jonowymienne (nie dostępne obecnie w Polsce).

12.12. Zaburzenia poznawcze

Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi stanowi szczególne wyzwanie zarówno w kontekście farmakoterapii dyslipidemii (interakcje z innymi lekami) współpracy pacjentów, jak i danych wskazujących, iż bardzo znaczące zmniejszenie LDL-C może potencjalnie skutkować zaostrzeniem zaburzeń poznawczych. Problem ten został pominięty w szeregu kluczowych wytycznych,¹²⁹ lecz jego narastające zrozumienie wymaga ostrożności i monitorowania podczas leczenia. Wyniki niewielkich badań obserwacyjnych wskazują na ochronne działanie statyn na rozwój zaburzeń poznawczych.³² Choć może to mieć miejsce w bardzo odległej obserwacji ze względu na naczynioochronne efekty tych leków, większość danych pochodzących z badań z randomizacją i badań obserwacyjnych nie potwierdza skuteczności leczenia statynami w celu zapobiegania rozwojowi zaburzeń poznawczych u osób w wieku podeszłym.¹⁴⁶ Pojedyncze dane z badań obserwacyjnych wykazują takie korzyści u pacjentów z cukrzycą

typu 2¹⁴⁷ migotaniem przedsionków¹⁴⁸, co może wynikać z wpływu zaburzeń poznawczych na stosowanie leków, a nie odwrotnie.¹⁴⁶ Brak jest obecnie wiarygodnych danych dotyczących długotrwałego stosowania statyn na występowanie zaburzeń poznawczych w późniejszym okresie, a proponowane mechanizmy takiego wpływu nie do końca potwierdzają ten związek.¹⁴⁹ Nie należy także na tym etapie wykluczać potencjalnego ochronnego efektu działania statyn.

Do zapamiętania

- U chorych z zaburzeniami poznawczymi należy stosować wszystkie zalecenia dotyczące leczenia dyslipidemii w zależności od poziomów lipidów, schorzeń współistniejących i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Zaleca się monitorowanie współpracy z pacjentem i występowania objawów ubocznych, jeśli to pomocne, z zaangażowaniem opiekunów pacjenta.

12.13. HIV/AIDS, schorzenia terminalne, stany paliatywne

W schorzeniach terminalnych i stanach paliatywnych należy dokonać uważnej oceny korzyści i potencjalnego ryzyka działań ubocznych w leczeniu dyslipidemii.^{4,98} Pacjenci z tych grup byli typowo wyłączani z dużych badań klinicznych z randomizacją, dlatego dowody naukowe są słabe i prowadzą do kontrowersji i różnic w podejściu w publikowanych dotychczas wytycznych. Ostatnie badania wskazują także, że u chorych paliatywnych przerwanie leczenia statynami nie wiązało się z pogorszeniem w ocenie parametrów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności, za to istotnie poprawiało jakość życia tych pacjentów.¹⁵⁰ Dane te to wciąż za mało, by wyciągać jakiegokolwiek wnioski, natomiast na pewno czasami należy rozważyć indywidualne podejście do pacjenta, pamiętając jednak zawsze, że dyskontynuacja leczenia statynami może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.^{4,5}

Wstępne i małe badania nie wskazują na zwiększoną hepatotoksyczność statyn u pacjentów z omawianych grup, choć należy zwracać szczególną uwagę na możliwe inte-

rakcje lekowe, szczególnie że nierzadko chorzy ci przyjmują jednocześnie wiele innych leków. Należy zwrócić szczególną uwagę na interakcje statyn z inhibitorami proteaz u chorych z HIV ze względu na metabolizm przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy.³² Podczas gdy w wymienionych grupach pacjentów stężenia TC oraz LDL-C są często zmniejszone, leczenie może negatywnie wpływać na profil lipidowy. Terapia antyretrowirusowa o dużej aktywności (*highly active antiretroviral therapy* – HAART), w tym przede wszystkim inhibitory proteaz, wpływają negatywnie na profil lipidowy, a szczególnie na rozwój aterogennej dyslipidemii.¹⁵¹ Jeśli takie zaburzenia lipidowe zostaną stwierdzone, można rozważyć zmianę leków w ramach HAART, jak również rozważyć stosowanie prawastatyny jako leku zalecanego u chorych z HIV ze względu na minimalny metabolizm przez układ izoenzymów cytochromu P-450. Oprócz prawastatyny można rozważyć także atorwastatynę, rozuwastatynę, pitawastatynę (nieodstępna w Polsce) oraz fluwastatynę. Szczegółowe informacje dotyczące interakcji lekowych u chorych z HIV można znaleźć na stronie www.hiv-druginteractions.org. Łączenie simwastatyny lub lowastatyny z inhibitorami proteaz lub preparatem efawirenz (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NNRTI) nie jest zalecane.

Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta z HIV jest większe niż u pacjenta bez HIV (nawet o >60%), a leki antyretrowirusowe, w szczególności inhibitory proteaz, zwiększają to ryzyko nawet dwukrotnie.³² Podobnie w przypadku pacjentów onkologicznych działanie plejotropowe leków stosowanych w leczeniu dyslipidemii, jak i utrzymywanie optymalnej kontroli profilu lipidowego może być bardzo ważne w zapobieganiu znacznemu zwiększeniu ryzyka sercowo-naczyniowego na przykład u chorych, którzy przeżyli chemioterapię.¹⁵²

Do zapamiętania

- U pacjentów z HIV/AIDS, chorobami onkologicznymi i w stanach paliatywnych leczenie powinno być dobie-

rane w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i korzyści, jakie pacjent może odnieść w długofalowej terapii.

- Cele terapeutyczne powinny odpowiadać celom terapeutycznym pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.
- U większości pacjentów z HIV leczonych antyretrowirusowo postępowanie niefarmakologiczne jest niewystarczające i do terapii należy rozważyć dołączenie statyn. Przy nietolerancji statyn opcją terapeutyczną jest ezetymib.

12.14. Choroby wątroby

Przez lata zwiększenie aktywności aminotransferaz było uważane przez lekarzy za przeciwskazanie do stosowania statyn, co wiązało się z tym, że nierzadko pacjenci z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie byli w ogóle leczeni hipolipemizująco.⁵ Dopiero kolejne badania eksperymentalne, kliniczne i obserwacyjne badania kohortowe wykazały, że *de facto* wciąż do końca nie znamy bezpośrednich mechanizmów, które mogą odpowiadać za uszkodzenie hepatocytów w przebiegu terapii statynami, a samo zjawisko bezobjawowego zwiększenia aktywności aminotransferaz w przebiegu terapii występuje rzadko (<1%) i ma charakter przejściowy.⁵ W lutym 2012 roku FDA jako pierwsza rekomendowała, że pomiary aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej – ALT) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania, a jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych.⁵ Kolejne towarzystwa i opinie ekspertów, w tym International Lipid Expert Panel (ILEP)⁵ czy najnowsze wytyczne ESC/EAS 2016, podtrzymały niniejszą opinię.³²

Co więcej, dostępne badania wskazują, że leczenie statynami powinno być kontynuowane i pacjenci mogą odnieść korzyści nawet w przypadku występowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i C (*hepatitis C virus* – HCV), ale nie w przypadku postaci ostrej i aktywnej.^{5,153} Korzyści mogą dotyczyć istotnego zmniejszenia ryzyka raka wątrobowokomórkowego nawet o 28% u pacjentów z zakażeniem HBV lub

HCV czy zmniejszenia występowania liczby kopii HCV we krwi poprzez hamowanie jego replikacji.^{5,154}

Dostępne badania wskazują także na korzystną rolę statyn u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby (*primary biliary cirrhosis* – PBC) na przebieg samej choroby, ale przede wszystkim na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów.⁵ Jeszcze większe korzyści można odnotować u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) oraz stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (*non-alcoholic steatohepatitis* – NASH) – chorób, które obecnie znacznie częściej prowadzą do marskości niż choroba alkoholowa.⁵ W przebiegu tych chorób często występują hipertriglicydemia ze zmniejszonym poziomem HDL-C wraz ze zwiększeniem występowania aterogennych subfrakcji lipoprotein VLDL oraz LDL.⁵ Dostępne badania wykazały, że terapia statynami bardzo skutecznie zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z NAFLD w porównaniu z pacjentami niestosującymi statyn (68 vs. 39%, $p = 0,007$).¹⁵⁴ Dostępne badania wskazują także, że leczenie statynami w tych grupach pacjentów jest bezpieczne.^{5,32} W związku z tym u pacjentów z NAFLD lub NASH, u których stwierdza się wyjściowo aktywność ALT >3 × górna granica normy (ggn), można rozważyć włączenie statyny w małych dawkach, z koniecznością monitorowania ALT co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie 4 razy w roku. Postępowanie w przewlekłych chorobach wątroby przedstawiono w rozdziale 14.

Do zapamiętania

- Pomiary enzymów wątrobowych (ALT) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania (wskazania istnieją jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych).
- Ze względu na korzyści związane z przebiegiem samej choroby i jej powikłań oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie statynami należy stosować u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C.

- U pacjentów z NAFLD/NASH leczenie statynami jest bezpieczne, przyczynia się do poprawy przebiegu choroby oraz znacznie istotniej zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe niż u osób z prawidłową czynnością wątroby.

13. Objawy niepożądane związane z leczeniem dyslipidemii/ nietolerancja statyn

Nietolerancja statyn to zjawisko obserwowane od lat, ale zainteresowanie nim w ostatnich latach wiąże się zarówno z wprowadzaniem nowych leków do terapii skojarzonej (przede wszystkim ezetymibu, inhibitorów PCSK9, ale także ETC-1002), a także z badaniami nad zjawiskiem nieskuteczności leczenia statynami – brakiem odpowiedzi na leczenie (*statin nonresponse*), brakiem stosowania się do terapii (*statin non-adherence*), przerywania terapii (*statin discontinuation*) czy właśnie nietolerancją statyn.^{4,5,155} Nietolerancję statyn należy definiować jako brak możliwości dostosowania odpowiedniej terapii statynami – zarówno co do preparatu, jak i dawki – do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego.^{5,32} Innymi słowy nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi (tzw. nietolerancja całkowita), ale także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt słabej statyny w stosunku od ryzyka sercowo-naczyniowego.^{5,156} W marcu 2015 roku Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP) zaproponował następującą definicję nietolerancji statyn:

1. niemożność tolerowania co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w każdej dawce
2. nietolerancja związana z potwierdzonymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem statyn i/lub istotnym zwiększeniem markerów (kinazy kreatynowej)
3. zmniejszenie występowania (poprawa) objawów klinicznych i/lub parametrów biochemicznych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii
4. występowanie objawów klinicznych i/lub zmiana parametrów biochemicznych nie związane z innymi czynnikami i chorobami

zwiększającymi ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, w tym z interakcjami lekowymi.⁵

Należy zwrócić uwagę, że istnieje wiele czynników ryzyka, które mogą zwiększać szansę na pojawienie się nietolerancji statyn, w tym m.in.: aktywność fizyczna (szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności), choroby wątroby i/lub nerek, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy D,¹⁵⁷ picie alkoholu, choroby reumatyczne, duże zabiegi operacyjne, mała masa ciała, płeć kobieca czy też podeszły wiek.^{5,158} Wspomniany konsensus przygotowany przez ILEP przedstawił szczegółowo wszystkie powyższe czynniki ryzyka i rekomendacje postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka nietolerancji i możliwość dalszego stosowania statyn.⁵

Przedstawiając zjawisko nietolerancji, należy zwrócić uwagę na kilka kluczowych elementów. Objawy nietolerancji w 90% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii lub zwiększeniu dawki statyny i w 75% w pierwszych 12 tygodniach tej terapii. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia objawów nietolerancji po roku od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki, chyba że pojawi się czynnik zwiększający to ryzyko (choroba, nowy lek wchodzący w interakcję ze statynami).^{5,158} Najczęstszymi przyczynami nietolerancji statyn są objawy mięśniowe (mogą występować nawet u 29% pacjentów)¹⁵⁸ objawiające się jako bóle (mialgia), skurcze, osłabienie mięśni, przebiegające z lub bez zwiększenia aktywności CK (miopatia), z zapaleniem mięśni (*myositis*) lub bez. Mionekroza i rabdomioliza występują niezwykle rzadko (<2/100 000 pacjentolat), często mogą być związane z predyspozycją genetyczną, zaostrzeniem choroby współistniejącej lub błędem terapeutycznym.^{5,32,156,158} Inne objawy nietolerancji statyn, w tym wypadanie włosów, zaburzenie snu¹⁵⁹, objawy grypopodobne, objawy toczeniopodobne, wysypki, objawy gastroenterologiczne, zmniejszenie libido czy ginekomastia, są rzadkie, nierzadko trudno je bezpośrednio powiązać z leczeniem statynami, a dostępne badania nie potwierdzają przyczynowości (*causality*) stosowania terapii statynami i ich występowania.⁵ Wykluczając

poszczególne czynniki ryzyka, które mogą prowadzić do nietolerancji statyn, należy zawsze mieć na uwadze tzw. „efekt nocebo”, czyli zjawisko oczekiwania przez pacjentów rozpoczynających leczenie statynami występowania objawów w związku z informacjami o możliwych objawach niepożądanych zaczerpniętych z ulotki, internetu lub od innych osób stosujących te leki.^{5,156} Objawy takie da się najczęściej łatwo wykluczyć, zbierając odpowiedni wywiad z pacjentem (m.in. co do początku występowania objawów, ich lokalizacji i nasilenia). U pacjentów z nietolerancją właściwe postępowanie (tzw. *step by step approach*, czyli właściwy wywiad i stopniowe wykluczanie powodów nietolerancji, szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania) może przyczynić się do tego, że nadal ponad 90% tych pacjentów może przyjmować statyny. Zatem pełna nietolerancja statyn występuje rzadko – tylko w 1–2% przypadków.^{5,156}

W przypadku wystąpienia nietolerancji statyn zaleca się następujące postępowanie^{5,32,158}:

1. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe z aktywnością CK ≥ 4 ggn, należy odstawić statynę na 4–6 tygodni, do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji aktywności CK.
2. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, które jest w stanie tolerować, z aktywnością CK < 4 ggn, można rozważyć zmniejszenie dawki statyny i kontynuację leczenia ze ścisłym monitorowaniem CK; w przypadku nasilenia objawów klinicznych i/lub zwiększenia aktywności CK należy odstawić statynę na 4–6 tygodni, do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji aktywności CK.
3. Jeśli pacjent zgłasza bóle mięśniowe, których nie jest w stanie tolerować, z aktywnością CK < 4 ggn, należy odstawić statynę na 2–4 tygodni, do czasu ustąpienia objawów bólowych i normalizacji aktywności CK.
4. Po ustąpieniu objawów/normalizacji aktywności CK leczenie należy rozpocząć od innej statyny o dużej skuteczności (preferowana atorwastatyna lub rozuwastatyna) w odpowiednio mniejszej dawce, tak by po kolejnych 4–6 tygodniach, przy braku objawów, wrócić do wyjściowej dawki, odpowiedniej do ryzyka pacjenta (dotyczy pkt 1.), lub od innej statyny w odpowiadającej dawce (zgodnie z regułą Roberta) do ryzyka pacjenta (dotyczy pkt 3.).
5. Przy utrzymywaniu się objawów nietolerancji można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki statyny, stosowanie statyny co 2. dzień, 1–2 razy tygodniowo (skuteczność wykazano dla atorwastatyny i rozuwastatyny), dodanie ezetymibu do odpowiednio zredukowanej dawki statyny. W przypadku całkowitej nietolerancji statyn można rozważyć dodanie fenofibratu do leczenia ezetymibem.
6. Inhibitory PCSK9 można rozważyć u pacjentów z bardzo dużym i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z utrzymującymi się dużymi stężeniami LDL-C u pacjentów z nietolerancją statyn.

14. Rekomendacje dotyczące monitorowania lipidów oraz parametrów biochemicznych w trakcie leczenia zaburzeń lipidowych

Działania niepożądane stosowania statyn i postępowanie w sytuacji ich wystąpienia zostały szczegółowo opisane w stanowisku Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP), a objawy mięśniowe związane ze statynami w Konsensusie EAS.¹⁵⁸ Niniejszy rozdział został oparty na powyższych dokumentach oraz na zaleceniach podanych w najnowszych Wytycznych ESC/EAS (2016) na temat postępowania w dyslipidemii.³²

Profil lipidowy należy ocenić po 8 (± 4) tygodniach od zastosowania farmakoterapii oraz po upływie tego samego czasu, jeśli zmieniona zostanie dawka leku lub lek. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi terapii statynowej są objawy mięśniowe (*statin-associated muscle symptoms* – SAMS). Mogą one być poważne (miopatia i rabdomioliza) i łagodniejsze, objawiające się skurczami i bólami (mialgia) oraz/lub osłabieniem mięśni. Miopatii może towarzyszyć zwiększenie aktywności CK (patrz: rozdział 13). Wśród patomechanizmów objawów mięśniowych dyskutuje się upośledzenie funkcji mitochondriów, zmniejszenie produkcji energii lub degradację białek mięśni.^{48,160}

Zaleca się oznaczenie CK przed zastosowaniem statyny (także fibratu). Nie ma potrzeby rutynowego badania CK w trakcie terapii. Wskazaniem do tego jest natomiast wystąpienie dolegliwości mięśniowych. Miopatia może przebiegać ze zwiększeniem CK, ale także bez tego objawu. Rabdomioliza charakteryzuje się znacznym wzrostem poziomu tego enzymu, mioglobinemią, mioglobinurią (ciemny mocz), ostrą niewydolnością nerek (oliguria, zwiększenie stężenia kreatyniny $\geq 0,5$ mg/dl i potasu). Dlatego w razie wystąpienia ciężkich dolegliwości mięśniowych z dużym zwiększeniem aktywności CK należy ocenić wymienione objawy i parametry biochemiczne oraz natychmiast skierować pacjenta do szpitala.^{32,158} EAS proponuje w razie wystąpienia objawów mięśniowych następujące postępowanie: odstawienie od terapii statyną oraz po okresie 6 tygodni bez leczenia zastosowanie jednej lub dwóch innych statyn, także z 6-tygodniową przerwą pomiędzy nimi.¹⁵⁸ Pozwoli to sprawdzić, czy dolegliwości mięśniowe są statynozależne, jeśli będą ustępować po dyskontynuacji leczenia i wracać po zastosowaniu innego leku z tej grupy. U pacjentów z SAMS eksperci proponują zastosowanie statyny w maksymalnej tolerowanej dawce w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym lub lek niestatynowy. Preferowany jest ezetymib, w dalszej kolejności może być żywica anionowymienna (kolesewelam – niedostępny w Polsce) lub fibrat.^{32,158} Alternatywą mogą być także inhibitory PCSK9.³²

Wskazaniem do odstawienia statyny według ekspertów ESC/EAS jest poziom aktywności CK $>10 \times$ górna granica normy (ggn) oraz CK $4-10 \times$ ggn, jeśli towarzyszą objawy mięśniowe.³² W pierwszym przypadku należy sprawdzić funkcję nerek i monitorować CK co 2 tygodnie, w drugim natomiast monitorować CK aż do normalizacji przed zastosowaniem mniejszej dawki innej statyny. Jeśli aktywność CK $<10 \times$ ggn bez objawów mięśniowych, można kontynuować leczenie, sprawdzając aktywność CK. Od terapii należy odstąpić także, jeśli dolegliwości nie są przez pacjenta tolerowane pomimo prawidłowej wartości CK.³²

Statyny bardzo rzadko mogą spowodować uszkodzenie wątroby. Regułą powinno być

oznaczenie aktywności aminotransferaz przed leczeniem. Nie ma potrzeby rutynowego monitorowania aktywności enzymów w czasie terapii. Trzeba natomiast wykonać badanie gdy u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na hepatotoksyczność (dolegliwości bólowe, niezwykajne zmęczenie, osłabienie i żółtaczka). Wymienione objawy i/lub zwiększenie ALT powyżej $3 \times$ ggn są wskazaniem do odstawienia od terapii. Nie stosuje się statyn u pacjentów z ostrym zapaleniem wątroby. Przewlekłe choroby wątroby nie są przeciwwskazaniem, jednak eksperci zalecają monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące po zastosowaniu leku, a później 4 razy w roku.^{32,158} Przy stwierdzonym wzroście $\geq 2 \times$ wartości wyjściowych eksperci ILEP zalecają odstawienie statyny, a po normalizacji poziomów enzymów wątrobowych rozpoczęcie terapii innym preparatem statyny.⁵

Eksperti zalecają oznaczenie TSH (*thyroid stimulating hormone*) przed rozpoczęciem leczenia statyną, gdyż niedoczynność tarczycy jest czynnikiem ryzyka miopatii. Pomimo diabetogennego działania statyn nie ma zalecenia odnośnie do oznaczenia glikemii przed leczeniem i w trakcie terapii, gdyż nawet wystąpienie cukrzycy nie jest wskazaniem do odstawienia leku. Jednak według naszej opinii okresowa kontrola glikemii jest celowa, szczególnie u osób z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. zaburzenia węglowodanowe, otyłość).¹⁶¹ U leczonych fibratem, poza wyjściowym oznaczeniem aktywności CK i aminotransferaz, powinno się także oznaczyć stężenie kreatyniny.³²

Do zapamiętania

- Stężenie lipidów należy ocenić po 4–8 tygodniach od zastosowania farmakoterapii, po zmianie dawki leku bądź po zmianie samego leku.
- Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania statyn są objawy mięśniowe. Hepatotoksyczność statyn występuje bardzo rzadko.
- Statyny mają właściwości diabetogenne, jednak zwiększenie stężenia glukozy (a nawet wystąpienie cukrzycy) nie jest powodem do odstawienia leku, gdyż korzyść – tj. redukcja ryzyka – ma przewagę nad szkodliwością.

- Przed zastosowaniem statyny zaleca się ocenę aktywności CK i ALT, a także TSH. Przed zastosowaniem fibratu należy również zbadać CK i ALT/AST oraz stężenie kreatyniny.
- Nie ma potrzeby stałego monitorowania CK i ALT, natomiast zaleca się te badania, jeśli pacjent ma objawy mięśniowe lub ze strony wątroby.

15. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych

Dyslipidemia stanowi jeden z podstawowych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Podstawowym, biochemicznym celem leczenia zaburzeń lipidowych jest skuteczna redukcja stężenia frakcji LDL.^{6,32} Aktualnie zaleca się, by w przypadku pacjentów z grup dużego ryzyka sercowo-naczyniowego dążyć do redukcji stężenia LDL-C do wartości <100 mg/dl (2,6 mmol/l), a w przypadku osób z grup bardzo dużego ryzyka – do wartości <70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych.³² Tego rzędu redukcję stężenia LDL-C możemy uzyskać, stosując jedynie intensywne leczenie hipolipemizujące (atorwastatyną w dawce 40–80 mg/d lub rozuwastatyną w dawce ok. 20–40 mg/d albo maksymalnymi dawkami słabszych statyn).³² W zasadzie stosując monoterapię, poza atorwastatyną lub rozuwastatyną, redukcję LDL-C o 50% wartości wyjściowej możemy uzyskać tylko dzięki simwastatynie w dawce 80 mg/d. Jest to jednak dawka obecnie niezalecana, przy której ryzyko działań niepożądanych oraz wystąpienia nietolerancji leczenia znacznie przekracza potencjalne korzyści wynikające z terapii. Tolerancja leczenia w przypadku terapii dyslipidemii jest kwestią równie istotną jak jego skuteczność. Dyslipidemia ma charakter zaburzenia przewlekłego i jednocześnie *per se* bezobjawowego. Wiemy, że redukcja stężenia LDL-C o każde 40 mg/dl (1 mmol/l) przekłada się między innymi na 20% względną redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 17% redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu.^{32,49}

Sukces leczenia nie przekłada się jednak w sposób bezpośredni na samopoczucie pacjenta, a definiowany jest raczej przez odsetek

wyeliminowanych, potencjalnych incydentów sercowo-naczyniowych. Ostatecznie więc kluczem dla powodzenia terapii jest stworzenie właściwej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia. Relację tę coraz częściej opisuje się, korzystając z takich terminów, jak *compliance*, *adherence* czy *persistance*. Określenia te pierwotnie stosowano głównie w kontekście terapii nadciśnienia tętniczego, doskonale komponują się jednak również z zagadnieniami dotyczącymi skuteczności leczenia dyslipidemii.

15.1. Compliance

Compliance w kontekście medycznym tłumaczy się jako „przestrzeganie” zaleceń lub „podporządkowanie się” zaleceniom lekarskim. Tak tłumaczony termin może mieć negatywne konotacje, sprowadza również rolę pacjenta w procesie leczenia tylko do wykonywania poleceń/zaleceń lekarza. Według innych źródeł *compliance* można rozumieć jako „stopień przestrzegania zaleceń lekarskich”.^{32,155} Niezależnie od tłumaczenia jest to termin bardzo szeroki i trudny do dokładnego zdefiniowania. Upraszczając, jakość *compliance* można określić na podstawie skuteczności leczenia danej choroby, w tym przypadku dyslipidemii. Skuteczność ta na przestrzeni ostatnich lat uległa poprawie. Według wyników badania 3ST-POL, przeprowadzonego w latach 2007–2008, zalecane stężenia dla cholesterolu całkowitego uzyskiwano u niespełna 10% pacjentów obciążonych i niespełna 16% pacjentów nieobciążonych, a docelowe stężenia LDL odpowiednio u 15,6% i 22,7%. Badanie to dotyczyło tylko pacjentów ambulatoryjnych.¹⁶² W tym samym okresie według polskich wyników badania EUROASPIRE docelowe stężenie cholesterolu całkowitego uzyskiwano nawet u 70% pacjentów, docelowe stężenie LDL-C uzyskiwano u 39% pacjentów.¹⁶³ Nowsze analizy skuteczności leczenia w Polsce, np. badanie CEPHEUS przeprowadzone w latach 2011–2012, są bardziej optymistyczne – docelowe stężenia LDL-C uzyskiwało około 50% pacjentów leczonych w ramach prewencji wtórnej lub pierwotnej.¹⁶⁴ Jednocześnie jednak średnia

redukcja stężenia LDL-C w badaniu CEPHEUS wynosiła tylko 20% w stosunku do wartości wyjściowej.¹⁶⁴ Ostatecznie więc skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce z całą pewnością pozostaje daleka od zadowalającej.

15.2. Adherence, non-response (non-adherence) i persistence

Adherence i *persistence* to kolejne dwa terminy określające wybrane aspekty relacji pacjent–lekarz.¹⁵⁵ *Adherence* tłumaczy się zwykle jako „współpraca pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych”, podczas gdy *persistence* tłumaczy się jako „wytrwałość terapeutyczna”. Często mówimy również o zjawisku *non-adherence* lub *non-response*, odnosząc się w ten sposób do problemu nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (pojęcie *non-response* jest także stosowane do zjawiska niewłaściwej odpowiedzi pacjenta na terapię statynami – brak redukcji lub mniejsza niż oczekiwana redukcja stężenia LDL-C¹⁶⁵). Upraszczając, pytamy chorego, czy w ogóle stosuje się do naszych zaleceń oraz w jakim stopniu przestrzega sugerowanego schematu leczenia. Polskie dane również w tym wypadku nie są optymistyczne. Według badania 3ST-POL¹⁶² 25% pacjentów rezygnowało ze stosowania statyn już po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Po 3 latach statyny stosowało już tylko 15% chorych. Z kolei w badaniu CEPHEUS¹⁶⁴ około 92% pacjentów deklaroowało, że codziennie zażywa leki „na obniżenie cholesterolu”, jednocześnie jednak 18% badanych zapominało o leku raz na miesiąc, około 10% raz na 2 tygodnie, a około 3,5% – częściej niż raz na tydzień. Ponadto niemal co dziesiąty pacjent przyznawał, iż zaprzestaje leczenia po uzyskaniu docelowego stężenia cholesterolu. Z kolei w rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 83,6% pacjentów deklaruje stosowanie statyny, a średnie dawki stosowanych statyn były dalekie od oczekiwanych – rozuwastatyna 14,6 mg/dl i atorwastatyna 32,8 mg/dl.²¹

Dyskontynuacja leczenia jest bardzo ważnym problemem i stanowi błąd popełniany zarówno przez pacjentów, jak i przez lekarzy.

Jest to zjawisko niezwykle niebezpieczne, ponieważ – szczególnie u osób z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka – może się wiązać z niestabilnością blaszki miażdżycowej i ryzykiem (ponownego) incydentu sercowo-naczyniowego.^{4,32} Dostępne badania wykazały, że przy dyskontynuacji następuje 3-krotny wzrost śmiertelności ogólnej i 4-krotny wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej.¹⁶⁶ Uzyskanie docelowego stężenia LDL-C, przy dobrej tolerancji stosowanej dawki leku, stanowi potwierdzenie skuteczności obranej strategii leczenia i w sposób jednoznaczny przemawia za jego utrzymaniem. Rezygnacja ze stosowania statyny lub redukcja jej dawki w takiej sytuacji może prowadzić do szybkiego zwiększenia stężenia LDL-C oraz, w konsekwencji, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.

15.3. Inercja terapeutyczna

Rola lekarza w procesie terapeutycznym jest w sposób oczywisty kluczowa. To lekarz, w przypadku terapii dyslipidemii ocenia całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, potwierdza wskazania do wdrożenia farmakoterapii, decyduje o wyborze konkretnego leku lub leków, jak również monitoruje bezpieczeństwo i skuteczność wybranego schematu postępowania. W Polsce, zwłaszcza w lecznictwie ambulatoryjnym, od lat obserwuje się problem tzw. inercji terapeutycznej. W kontekście terapii dyslipidemicznej obserwujemy przede wszystkim:

- bagatelizowanie znaczenia postępowania niefarmakologicznego
- nieuzasadnione odraczanie wdrożenia farmakoterapii dyslipidemii
- stosowanie zbyt małych dawek statyn w stosunku do założonych celów terapeutycznych
- brak modyfikacji dawek statyn w przypadku nieskuteczności leczenia
- nieuzasadnione przerywanie leczenia statyną
- lęk przed stosowaniem terapii skojarzonej

Komentując zjawisko inercji terapeutycznej, warto raz jeszcze zacytować wyniki badań 3ST-POL oraz CEPHEUS.^{162,164} Pomimo 4 lat odstępu pomiędzy tymi badaniami średnie dawki najczęściej stosowanych statyn w obu przy-

padkach były porównywalne: około 20 mg/d w przypadku atorwastatyny i simwastatyny. W badaniu CEPHEUS¹⁶⁴ 90% pacjentów przyjmowało jeden lek hipolipemizujący (statynę), a tylko około 6% chorych terapię skojarzoną. Z kolei w rok po hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego lub w celu rewaskularyzacji mięśnia sercowego jedynie 0,5% pacjentów deklaruje stosowanie statyny w połączeniu z ezetymibem, a 1,9% połączenie statyny z fibratem.²¹ Pomimo dyskusji i pewnych wątpliwości co do dostępnych danych wiemy, że zarówno skojarzenie statyny i fibratu, jak i statyny i ezetymibu jest nie tylko skuteczne (zarówno w kontekście efektów biochemicznych, jak również – w przypadku określonych grup pacjentów – w kontekście klinicznym), ale również bezpieczne i dobrze tolerowane. Sygnatariusze Deklaracji Sopockiej¹⁶⁷ wyraźnie podkreślają, iż terapia skojarzona zaburzeń lipidowych jest w Polsce stosowana zbyt rzadko. Wreszcie nie wolno zapominać, że kontrolne oznaczenie lipidogramu jest zalecane co 6–8 tygodni do czasu uzyskania docelowego stężenia poszczególnych frakcji lipidogramu. Tymczasem powszechną praktyką ambulatoryjną pozostaje stosowanie sztywnych dawek statyny bez kontroli biochemicznych efektów leczenia.^{6,32,168}

Do zapamiętania

- Skuteczność leczenia dyslipidemii w Polsce wciąż nie jest zadowalająca. Rozbieżności danych dotyczących tego zagadnienia z ostatniej dekady wynikają po części z doboru badanych populacji (pacjenci ambulatoryjni lub szpitalni) oraz z kolejnych modyfikacji zaleceń terapeutycznych. Biorąc jednak pod uwagę wyraźną tendencję do stopniowej redukcji docelowego stężenia LDL-C w kolejnych zaleceniach, należy przyjąć, iż leczenie zaburzeń lipidowych w naszym kraju jest skuteczne u mniej niż połowy pacjentów.
- Niepowodzenia terapeutyczne wynikają po części z samego charakteru dyslipidemii – stan ten jest niemy klinicznie i przewlekły, co negatywnie wpływa na *compliance*, *adherence* i *persistance*. Wydaje się, że ze strony pacjenta podstawową przyczyną zjawiska *non-adherence* jest z kolei brak świadomości przewlekłego charakteru dyslipidemii oraz brak świadomości bezpośredniego związku pomiędzy skutecznością (lub

jej brakiem) leczenia zaburzeń lipidowych a realnym ryzykiem wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy zgonu sercowo-naczyniowego.

- Poważnym problemem pozostaje wreszcie inercja terapeutyczna lekarzy, objawiająca się nieuzasadnionym lękiem przed stosowaniem statyn o sile i w dawce adekwatnej do założeń terapeutycznych, jak również lęk przed stosowaniem terapii skojarzonej. Wspólną negatywną konsekwencją nieprawidłowych postaw pacjentów i lekarzy jest wciąż bardzo duży odsetek dyskontynuacji leczenia.
- Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie dyslipidemii oraz jej bezpośredni związek z rozpowszechnieniem chorób układu sercowo-naczyniowego, skuteczność terapii zaburzeń lipidowych stanowi bardzo poważny problem zdrowia publicznego.

16. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ).⁷ W postępowaniu profilaktycznym, jak i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględniać zmianę nieprawidłowego stylu życia oraz nieprawidłowych nawyków żywieniowych, co może się wiązać ze współpracą z dietetykiem.⁸ Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej (internistów, kardiologów, diabetologów, nefrologów, neurologów).

Badania przesiewowe w kierunku dyslipidemii powinny być wykonane u osób z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, otyłość, zespół uzależnienia od tytoniu, obciążający wywiad rodzinny) oraz u wszystkich mężczyzn >40. roku życia, u kobiet >50. roku życia, u kobiet po menopauzie, u kobiet z cukrzycą ciężarnych, nadciśnieniem w ciąży, u zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART, u mężczyzn z zaburzeniami erekcji, a także każdorazowo w przypadkach, kiedy występują objawy wskazujące na choroby sercowo-naczyniowe.

Współpraca lekarza rodzinnego (lekarza POZ) ze specjalistą w zakresie rozpoznawania i leczenia zaburzeń lipidowych powinna w pierwszej kolejności dotyczyć: (1) podejrzenia

Regularne oznaczenia profilu lipidowego powinny być przeprowadzane u osób:

- z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową
- z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną
- z rodzinnym obciążeniem przedwczesnymi chorobami sercowo-naczyniowymi
- z rozpoznaną cukrzycą
- z przewlekłą chorobą nerek
- z rozpoznanymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, reumatologicznym i zapalnym
- przewlekle palących papierosy
- zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART.

lub rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej (i innych chorób o podłożu genetycznym przebiegających z ciężkimi zaburzeniami lipidowymi), (2) nietolerancji statyn u osoby leczonej z ryzykiem wystąpienia miopatii, hepatopatii lub cukrzycy, (3) ciężkiej hipercholesterolemii/dyslipidemii odpornej na leczenie dostępnymi lekami, (4) ciężkiej hipertriglicydemii, (5) inicjacji leczenia dyslipidemii u dzieci.

Do zapamiętania

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ). W postępowaniu zarówno profilaktycznym, jak i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględnić zmianę nieprawidłowego stylu życia oraz nieprawidłowych nawyków żywieniowych. Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej.

17. Piśmiennictwo

1. Zdrojewski T., Solnica B., Cybulska B. i wsp.: Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiologia Polska*. 2016; 74 (3): 213–223
2. Rynkiewicz A., Cybulska B., Banach M. i wsp.: Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7 (3): 217–221
3. Colantonio L.D., Bittner V., Reynolds K. i wsp.: Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation* 2016; 133 (3): 256–264
4. Banach M., Serban M.C.: Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7 (4): 396–369
5. Banach M., Rizzo M., Toth P. i wsp.: Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (1): 1–23
6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (29): 2315–2381
7. Józwiak J.: Czynniki ryzyka – dyslipidemia. W: Józwiak J.: Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2013
8. Józwiak J.: Dyslipidemie. W: Windak A., Mastalerz-Migas A., Chlabicz S. (red.): *Medycyna rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów*. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2015
9. Rywik S., Broda G., Piotrowski W. i wsp.: Epidemiologia chorób układu krążenia – Program Pol-MONICA Warszawa. *Kardiologia Polska*. 1996; 44 (Supl. 2): 7–35
10. Tendera M., Kozakiewicz K., Bartnik M. i wsp.: Występowanie głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie 41927 osób objętych akcją prewencji pierwotnej w Polsce południowej (Southern Poland Epidemiological Survey – SPES). *Wiad. Lek.* 2001; 54 (5–6): 293–303
11. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp.: Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiologia Polska*. 2004; 61 (Supl. 4): 1–26
12. Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M. i wsp.: Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska*. 2005; 63 (Supl. 4): 620–626
13. Józwiak J., Mastej M., Lukas W. i wsp.: LIPIDOGram2003 – Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. *Probl. Med. Rodz.* 2005; 7 (2): 33–39
14. Józwiak J., Mastej M., Lukas W. i wsp.: Czy problem zaburzeń lipidowych w równym stopniu dotyczy różnych regionów Polski? *Kardiologia Polska*. 2006; 64 (Supl. 2): 137–145
15. Józwiak J., Mastej M., Lukas W. i wsp.: Badanie LIPIDOGram2004 vs LIPIDOGram 2006. Czy sytuacja epidemiologiczna w zakresie zaburzeń lipidowych uległa zmianie? *Probl. Med. Rodz.* 2007; 9 (2): 78–81
16. Pająk A., Szafranek K., Polak M. i wsp.: Changes in the prevalence, management and treatment of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland. The WOBASZ study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; doi:10.20452/pamw.3464
17. Konduracka E., Józwiak J., Mastej M. i wsp.: Prevalence of dyslipidemia and general ineffec-

- tiveness of its treatment In both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine framework – results of LIPIDOGram 2005 a nationwide epidemiological study. *Dislipidemia in Poland – ineffective treatment*. *Przegl. Lek.* 2008; 65 (12): 834–837
18. Kaess B., Jozwiak J., Mastej M. i wsp.: Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart* 2010; 96 (2): 131–135
 19. Tomasik T., Jozwiak J., Windak. A i wsp.: Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGram Study. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18 (2): 287–296
 20. Kaess B.M., Józwiak J., Nelson C.P. i wsp.: The relation of rapid changes in obesity measures to lipid profile – insights from a nationwide metabolic health survey in 444 Polish cities. *PLoS One* 2014; 9 (1): e86837
 21. Jankowski P., Czarnecka D., Łukaszewska A. i wsp.: Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2016; 126: 388–394
 22. Jankowski P., Czarnecka D., Badacz L. i wsp.: Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. *Arch. Med. Sci.* 2017 (w druku)
 23. Baranowski J., Winadak A.: Optymalizacja polskiego systemu finansowania podstawowej opieki zdrowotnej. [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Sprawne_Panstwo_Optymalizacja_POZ/\\$FILE/Sprawne-Panstwo-Optymalizacja-POZ-05092012.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/Sprawne_Panstwo_Optymalizacja_POZ/$FILE/Sprawne-Panstwo-Optymalizacja-POZ-05092012.pdf)
 24. Pająk A., Szafraniec K., Polak M. i wsp.: Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (4): 687–696
 25. Lewington S., Whitlock G., Clarke R. i wsp.: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839
 26. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. i wsp.: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000
 27. Rysz-Górzyńska M., Banach M.: Subfractions of high-density lipoprotein (HDL) and dysfunctional HDL in chronic kidney disease patients. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (4): 844–849
 28. Glasser S.P., Mosher A., Howard G., Banach M.: What is the association of lipid levels and incident stroke? *Int. J. Cardiol.* 2016; 220: 890–894
 29. Zdrojewski T., Jankowski P., Bandosz P. i wsp.: Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 958–961
 30. Quispe R., Manalac R.J., Faridi K.F. i wsp.: Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis* 2015; 242 (1): 243–250
 31. Banach M., Serban C., Aronow W.S. i wsp.: Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46 (5): 947–961
 32. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. i wsp.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
 33. Martin S.S., Blaha M.J., Elshazly M.B. i wsp.: Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013; 310 (19): 2061–2068
 34. Otocka-Kmiecik A., Mikhailidis D.P., Nicholls S.J. i wsp.: Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog. Lipid. Res.* 2012; 51 (4): 314–324
 35. Kotani K., Serban M.C., Penson P. i wsp.: Evidence-based assessment of lipoprotein (a) as a risk biomarker for cardiovascular diseases – Some answers and still many questions. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016; 53 (6): 370–378
 36. Banach M.: Lipoprotein (a) – we know so much yet still have much to learn. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (4): e003597
 37. Banach M., Serban C., Sahebkar A. i wsp.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group: Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 2015; 13: 229
 38. Nikolic D., Castellino G., Banach M. i wsp.: PPAR agonists, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Curr. Pharm. Des.* 2016; doi: 10.2174/1381612822666161006151134
 39. What is residual risk. Residual Risk Reduction Initiative. <http://www.r3i.org/definition.php> (dostęp: 30 czerwca 2016)
 40. Kones R.: Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2013; 9: 617–670
 41. Reith C., Armitage J.: Management of residual risk after statin therapy. *Atherosclerosis* 2016; 245: 161–170
 42. Booth J.N. 3rd, Colantonio L.D., Howard G. i wsp.: Healthy lifestyle factors and incident heart disease and mortality in candidates for primary prevention with statin therapy. *Int. J. Cardiol.* 2016; 207: 196–202
 43. Fruchart J.C., Davignon J., Hermans M.P. i wsp.: Residual Risk Reduction Initiative (R3i): Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc. Diabetol.* 2014; 13: 26
 44. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. i wsp.; IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (25): 2387–2397

45. Sahebkar A., Serban M.C., Gluba-Brzózka A. i wsp.: Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition* 2016; 32 (11–12): 1179–1192
46. Szostak W.B., Szostak-Węgierek D., Cybulska B.: Rola i miejsce farmakoterapii w profilaktyce miażdżycy. W: Szostak B.W. (red.): *Historia badań nad miażdżycą*. ITEM Publishing, Warszawa 2016
47. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp.: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160
48. Muntean D.M., Thompson P.D., Catapano A.L. i wsp.: Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug. Discov. Today* 2016; doi:10.1016/j.drudis.2016.09.001
49. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT): Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681
50. Keech A., Simes R.J., Barter P. i wsp.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a randomised controlled study. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861
51. ACCORD Study Group, Ginsberg H.M., Elam M.B., Lovato L.C. i wsp.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574
52. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G.: The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 8132–8137
53. Bays H.E., Moore P.B., Drehobl M.A. i wsp.: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1209–1230
54. Knopp R.H., Gitter H., Truitt T. i wsp.: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 729–741
55. Mikhailidis D.P., Wierzbicki A.S., Daskalopoulou S.S. i wsp.: The use of ezetimibe in achieving low density lipoproteins lowering goals in clinical practice: position statement of United Kingdom consensus panel. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 959–969
56. Simon J.S., Karnoub M.C., Devlin D.J. i wsp.: Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomic* 2005; 86: 648–656
57. Gazi L.F., Daskalopoulou S.S., Nair D.R. i wsp.: Effect of ezetimibe in patients who cannot tolerate statins or cannot get to the low density lipoprotein cholesterol target despite taking a statin. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2183–2192
58. Dujovne C.A., Ettinger M.P., McNeer J.F. i wsp.: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1092–1097
59. Gagne C., Bays H.E., Weiss S.R. i wsp.: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 1084–1091
60. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. i wsp.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (14): 1431–1443
61. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp.: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–2192
62. Goldberg R.B., Guyton J.R., Mazzone T. i wsp.: Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (12): 1579–1588
63. Robinson J.G., Ballantyne C.M., Grundy S.M. i wsp.: Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the metabolic syndrome (from the VYMET study). *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (12): 1694–1702
64. Ballantyne C.M., Weiss R., Moccetti T. i wsp.: Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (5): 673–680
65. Bays H.: Ezetimibe. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2002; 11 (11): 1587–1604
66. Dragan S., Serban M.C., Banach M.: Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015; 20 (2): 157–168
67. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P. i wsp.: Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003; 34 (2): 154–156
68. Banach M., Rizzo M., Obradovic M. i wsp.: PCSK9 inhibition – a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19 (21): 3869–3877
69. Banach M., Aronow W.S., Serban M.C. i wsp.: Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 167
70. Ooi C.P., Loke S.C.: Colesevelam for type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet. Med.* 2014; 31: 2–14
71. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364
72. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch. Int. Med.* 1992; 152: 1399–1410
73. He L., Wickremasingha P., Lee J. i wsp.: Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014; 104: 401–409
74. Kamanna V.S., Kashyap M.L.: Mechanism of action of niacin. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101: 20B–26B
75. Bruckert E., Labreuche J., Amarenco P.: Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210: 353–361

76. AIM-HIGH Investigators, Boden W.E., Probstfield J.L., Anderson T. i wsp.: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2255–2267
77. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray M.J., Haynes R., Hopewell J.C. i wsp.: Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 203–212
78. Hobbs F.D., Banach M., Mikhailidis D.P. i wsp.: Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med.* 2016; 14: 4
79. Serban M.C., Banach M., Mikhailidis D.P.: Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and future lipid-lowering treatment options. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (3): 369–380
80. Banach M., Aronow W.S., Serban C. i wsp.: Lipids, blood pressure and kidney update 2014. *Pharmacol. Res.* 2015; 95–96: 111–125
81. Nikolic D., Mikhailidis D.P., Davidson M.H. i wsp.: ETC-1002: a future option for lipid disorders? *Atherosclerosis* 2014; 237 (2): 705–710
82. Toth P.P., Barylski M., Nikolic D. i wsp.: Should low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) be treated? *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* 2014; 28 (3): 353–368
83. Nikolic D., Rizzo M., Mikhailidis D.P. i wsp.: An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2015; 24 (10): 1389–1398
84. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. i wsp.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): S1–45
85. Sahebkar A., Serban M.C., Mikhailidis D.P. i wsp.: Head-to-head comparison of statins versus fibrates in reducing plasma fibrinogen concentrations: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res.* 2016; 103: 236–252
86. Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J. i wsp.: The polygenic nature of hypertriglyceridemia implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabet. Endocrinol.* 2014; 2: 655–666
87. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarencu P. i wsp.: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1345–1361
88. Thompson G.R., Barbir M., Davies D. i wsp.: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 98: 247–255
89. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S. i wsp.: Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J. Arterioscler. Thromb.* 2012; 19: 1043–1060
90. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. i wsp.: National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5: S1–S8
91. Stefanutti C., Julius U.: Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler. Suppl.* 2013; 14: 19–27
92. Schuff-Werner P., Fenger S., Kohkschein P.: Role of lipid apheresis in changing times. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2012; 7: 7–14
93. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. i wsp.: Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 22: 1–14
94. Keller C., Grutzmacher P., Bahr F. i wsp.: LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet* 1993; 341: 60–61
95. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L.: Komentarz do artykułu „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn u dzieci chorych na rodzinną hipercholesterolemię”. *Med. Prakt.* 2016; <http://www.mp.pl/artykuly/26863> (dostęp: 30 czerwca 2016)
96. Myśliwiec M., Walczak M., Małecka-Tendera E. i wsp.: Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8 (2): 173–180
97. Stolarz-Skrzypek K., Bednarski A., Drożdż D., Czarnecka D.: Prewencja miażdżycy u dzieci – rola statyn i kwasu acetylosalicylowego. *Przegl. Lek.* 2013; 70 (2): 57–64
98. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp.; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2012; 223 (1): 1–68
99. Peterson A.L., McBride P.E.: A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ* 2012; 111 (6): 274–281
100. Goldwire M.: Screening and treatment of pediatric dyslipidemias. *US Pharm.* 2014; 39 (5): 52–56
101. Cameron C., Craig C.L., Bull F.C., Bauman A.: Canada's physical activity guides: has their release had an impact? *Can. J. Public Health* 2007; 98 (Suppl 2): S161–169
102. Lamaida N., Capuano E., Pinto L. i wsp.: The safety of statins in children. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (9): 857–862
103. Reiner Z.: Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2014; 16: 420
104. Glynn R.J., Koenig W., Nordestgaard B.G. i wsp.: Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels:

- exploratory analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152: 488–496, W174
105. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. i wsp.: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2009; 338: b2376
 106. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. i wsp.: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405
 107. Hunt D., Young P., Simes J. i wsp.: Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 931–940
 108. Gransbo K., Melander O., Wallentin L. i wsp.: Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 1362–1369
 109. Jabłecka A., Korzeniowska K., Smolarek I.: Farmakokinetyka leków w wieku podeszłym. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008; 118 (sup): 43–46
 110. Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L.: Czy warto leczyć hiperlipidemię u ludzi starszych. W: Cybulska B., Kłosiewicz-Latoszek L. (red.): *Zaburzenia lipidowe*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010: 171–184
 111. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. i wsp.: European Atherosclerosis Society consensus panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3478–3490
 112. Rynkiewicz A., Cybulska B., Banach M. i wsp.: Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 107–111
 113. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. i wsp.: Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 148–172
 114. Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D. i wsp.: The Agenda for Familial Hypercholesterolemia A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–2192
 115. Santos R.D., Gidding S.S., Hegele R.A. i wsp.: Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2016; 4 (10): 850–861
 116. Vallejo-Vaz A.J., Kondapally Seshasai S.R., Cole D. i wsp.: Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243 (1): 257–259
 117. Shepherd J., Barter P., Carmena R. i wsp.: Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diab. Care* 2006; 29: 1220–1226
 118. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696
 119. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Kearney P.M., Blackwell L., Collins R. i wsp.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125
 120. Preiss D., Campbell R.T., Murray H.M. i wsp.: The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1536–1546
 121. Liu G., Zheng X.X., Xu Y.L. i wsp.: Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1198–1204
 122. Deo S.V., Rababa'h A., Altarabsheh S.E. i wsp.: Statin therapy improves long-term survival in non-ischaemic cardiomyopathy: a pooled analysis of 4500 patients. *Heart Lung Circ.* 2014; 23: 985–987
 123. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. i wsp.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2248–2261
 124. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. i wsp.: Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239
 125. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. i wsp.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (1): CD004816
 126. Amarenco P., Labreuche J.: Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 453–463
 127. Tonelli M., Muntner P., Lloyd A. i wsp. and Alberta Kidney Disease Network: Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 979–986
 128. Wanner C., Tonelli M., Kidney Disease: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014; 85: 1303–1309
 129. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1769–1818
 130. Reiner Z.: Similarities and differences between European and United States guidelines for the management of dyslipidaemias. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 471–477
 131. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Banach M., Więcek A.: Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The cur-

- rent state of knowledge. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47 (5): 805–813
132. Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K. i wsp.: Review of clinical practice guidelines for the management of LDL-related risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 196–206
 133. Aung P.P., Maxwell H.G., Jepson R.G. i wsp.: Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD000 123
 134. Michalak A., Samborski P., Grzymisławski M.: Gospodarka lipidowa i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych w wybranych chorobach autoimmunologicznych. *Forum Zab. Metabol.* 2015; 6 (4): 152–169
 135. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. i wsp.: EU-LAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331
 136. Gladman D.D., Ang M., Su L. i wsp.: Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (7): 1131–1135
 137. Thorburn C.M., Ward M.M.: Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (9): 2519–2523
 138. Liao K.P., Cai T., Gainer V.S. i wsp.: Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2013; 65 (12): 2046–2050
 139. Liao K.P., Playford M.P., Frits M. i wsp.: The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4 (2): e001 588
 140. Thorogood M., Seed M., De Mont K., Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia summary of NICE guidance. *Br. J. Obstet. Gynecol* 2009; 116: 478–479
 141. Avis H.J., Hutten B.A., Twickler M.T. i wsp.: Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr. Opin. Lipidol.* 2009; 20: 484–490
 142. Kusters D.M., Homsma S.J.M., Hutten B.A. i wsp.: Dilemmas in a treatment of women with familial hypercholesterolemia during pregnancy. *Neth. J. Med.* 2010; 68: 299–303
 143. Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M.: Management of familial hypercholesterolemia in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2011; 5 (3 suppl): S38–S45
 144. van de Graaf A., Hutten B.A., Kastelein J.J. i wsp.: Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2006; 4: 345–351
 145. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S. i wsp.: Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014; 171: 309–325
 146. Power M.C., Weuve J., Sharrett A.R. i wsp.: Statins, cognition, and dementia-systematic review and methodological commentary. *Nat. Rev. Neurol.* 2015; 11: 220–229
 147. Heymann A.D., Ravona-Springer R., Moshier E.L. i wsp.: Statin use is associated with better cognitive function in elderly with type 2 diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2015; 47: 55–59
 148. Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J. i wsp.: Statins and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based cohort study. *Int. J. Cardiol.* 2015; 196: 91–97
 149. Banach M., Rizzo M., Nikolic D. i wsp.: Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol. Therapeut.* 2017 (w druku)
 150. Kutner J.S., Blatchford P.J., Taylor D.H. Jr. i wsp.: Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 691–700
 151. Melzi S., Carenzi L., Cossu M.V. i wsp.: Lipid metabolism and cardiovascular risk in HIV-1 infection and HAART: present and future problems. *Cholesterol* 2010; 2010: 271 504
 152. Tashakkor A.Y., Moghaddamjou A., Chen L., Cheung W.Y.: Predicting the risk of cardiovascular comorbidities in adult cancer survivors. *Curr. Oncol.* 2013; 20: e360–370
 153. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N.: National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (8A): 77C–81C
 154. Lai S.W., Liao K.F., Lai H.C. i wsp.: Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28 (6): 485–492
 155. Banach M., Stulc T., Dent R., Toth P.P.: Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int. J. Cardiol.* 2016; 225: 184–196
 156. Patel J., Martin S.S., Banach M.: Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17: 1497–1507
 157. Michalska-Kasiczak M., Sahebkar A., Mikhailidis D.P. i wsp.: Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group: Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015; 178: 111–116
 158. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A. i wsp.: Statin – associated muscle symptoms: impact of statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement an Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1012–1022
 159. Broncel M., Gorzelak-Pabiś P., Sahebkar A. i wsp.: Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group: Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (5): 915–926
 160. Gluba-Brzozka A., Franczyk B., Toth P.P. i wsp.: Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (3): 645–658
 161. Barylski M., Nikolic D., Banach M. i wsp.: Statins and new-onset diabetes. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (22): 3657–3664

162. Śliż D., Filipiak K.J., Naruszewicz M. i wsp.: Differences in achieving treatment goals with statin use in various regions of Poland-3ST-POL study results. *Ann. Agric Environ. Med.* 2016; 23 (1): 116–119
163. Pajak A., Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K. i wsp.: Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997–2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EURO-ASPIRE II and III surveys. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 1353–1359
164. Welnicki M., Folga A., Sudoł K., Mamcarz A.: Efficacy of hypercholesterolemia treatment in Poland-Analysis of the CEPHEUS study results. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2014; 16: 5–11
165. Ridker P.M., Mora S., Rose L.; JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J.* 2016; 37 (17): 1373–9.
166. Kim M.C., Cho J.Y., Jeong H.C. i wsp.: Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (1): 1–7
167. Wozakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp.: Actual problems of dyslipidaemia treatment in Poland – 2nd Declaration of Sopot. Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol. Pol.* 2014; 72 (9): 847–853
168. Banach M., Nikolic D., Rizzo M., Toth P.P.: IMPROVE-IT: what have we learned? *Curr. Opin. Cardiol.* 2016; 31 (4): 426–433

Łódź, Kraków, Warszawa, listopad 2016

ISSN 1426-2088