

Leczenie dyslipidemii w Polsce — interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. IV Deklaracja Sopotka

Management of dyslipidemia in Poland: interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. The Fourth Declaration of Sopot

Filip M. Szymański¹, Agnieszka Mickiewicz², Grzegorz Dzida³, Iwona Gorczyca-Głowacka⁴, Dariusz Kozłowski⁵, Krystyna Widecka⁶, Zbigniew Krasiński⁷, Adam Kobayashi^{8, 9}, Dagmara Hering¹⁰, Katarzyna Mizia-Stec¹¹, Jarosław D. Kasprzak¹², Tomasz Zubilewicz¹³, Krzysztof Narkiewicz¹⁰, Marek Koziński¹⁴, Anna E. Płatek¹⁵, Anna Ryś-Czaporowska¹⁶, Beata Chełstowska¹⁷, Stefan Grajek¹⁸, Marcin Wełnicki¹⁹, Artur Mamcarz¹⁹, Marcin Barylski²⁰, Beata Wożakowska-Kapton⁴, Miłosz J. Jaguszewski², Marcin Gruchała², Krzysztof J. Filipiak²¹

¹Katedra Chorób Cywilizacyjnych Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

²Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świątokrzyskiego Centrum Kardiologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

⁵Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Zakład Propedeutyki Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁷Klinika Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznaczninowej, Angiologii i Flebologii Instytutu Chirurgii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁸Zakład Farmakologii i Farmakologii Klinicznej Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

⁹Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Udarowym Mazowieckiego Szpitala Wojewódzkiego im. św. Jana Pawła II w Siedlcach

¹⁰Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹¹Katedra i Klinika Kardiologii Wydziału Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹²Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹³Katedra i Klinika Chirurgii Naczyń i Angiologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹⁴Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁵Zakład Biofizyki, Fizjologii i Patofizjologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁶Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁷Zakład Biochemii i Diagnostyki Laboratoryjnej Wydziału Medycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie

¹⁸Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁹III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²⁰Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²¹Instytut Nauk Klinicznych Uczelni Medycznej im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł publikowany równolegle w: *Cardiology Journal*, doi: 10.5603/CJ.a2021.0147

WPROWADZENIE

Choroby serca i naczyń stanowią nadal najczęstszą przyczynę zarówno hospitalizacji, jak i zgonów na świecie. Klasycznymi czynnikami ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego podlegającymi modyfikacji są: nieprawidłowe żywienie, palenie tyto-

niu, mała aktywność fizyczna, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, stan przedcukrzycowy, nadwaga/otyłość, zwiększone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) w osoczu, niskie stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) w osoczu oraz zwiększone stężenie triglicerydów w osoczu. Czynniki niepodlegające modyfikacji są natomiast wiek, płeć i wczesne występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca lub chorób innych tętnic na podłożu miażdżycy. Należy także pamiętać o niekorzystnym wpływie tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka chorób serca i naczyń, takich jak obturacyjny bezdech senny, zanieczyszczenie

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, prof. ucz.
Katedra Chorób Cywilizacyjnych
Wydział Medyczny Collegium Medicum
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie
ul. Wóycickiego 1/3, 01-938 Warszawa
e-mail: f.szymanski@uksw.edu.pl

powietrza, choroba przyzębia czy metaboliczna sftuszczeniowa choroba wątroby (MAFLD, *metabolic dysfunction associated fatty liver disease*). Niezależnym czynnikiem ryzyka jest także podwyższone stężenie lipoproteiny (a) — Lp(a).

Prawidłowa ocena ryzyka oparta zarówno na klasycznych, jak i nieklasycznych czynnikach jest kluczowa przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych i przez to wpływa na rokowanie pacjenta.

W pierwszych trzech dokumentach [1–3] sformułowano 10 wniosków, które mają stanowić punkt odniesienia w debatach lekarzy praktyków z ekspertami podczas sympozjów/konferencji naukowych dotyczących diagnostyki/terapii zaburzeń lipidowych oraz prewencji chorób serca i naczyń. W obecnym dokumencie dodano 11. wniosek odnoszący się do leczenia hipolipemizującego w dobie pandemii choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*).

Powszechnym problemem obserwowanym w codziennej praktyce jest błędne używanie pojęcia „hipercholesterolemia” w celu określenia dowolnego rodzaju zaburzeń lipidowych. Prawidłowe nazewnictwo, szczególnie w dokumentacji medycznej, determinuje nie tylko rodzaj zalecanej terapii, ale także odpowiednie postępowanie. Dyslipidemię definiujemy jako występowanie nieprawidłowego stężenia którejkolwiek z frakcji lipidów i/lub lipoprotein w osoczu. Pojęcie dyslipidemii obejmuje wszystkie poniższe zaburzenia lipidowe [4]:

- **hipercholesterolemia** — występowanie stężenia LDL-C przekraczającego wartości zalecane w danej grupie ryzyka sercowo-naczyniowego (*patrz dalej*); pierwotna lub wtórna;
- **rodzinna hipercholesterolemia** — wysokie stężenie LDL-C, zazwyczaj prawidłowe stężenie triglicerydów; uwarunkowana monogenowo (mutacje *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) lub wielogenowo; częstość występowania wynosi 1:200/250;
- **rodzinna mieszana hiperlipidemia** — występowanie podwyższonego stężenia triglicerydów oraz LDL-C, mutacja w genie *USF1* (*upstream stimulatory factor 1*); częstość występowania wynosi 1:100/200;
- **hipertriglicerydemia** — występowanie w osoczu stężenia triglicerydów powyżej 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l) przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu LDL-C;
- **ciężka hipertriglicerydemia** — stężenie triglicerydów 500 mg/dl lub więcej (≥ 5,6 mmol/l);
- **hiperlipoproteinemia (a)** — genetycznie uwarunkowane podwyższone stężenie Lp(a) powyżej 50 mg/dl; częstość występowania wynosi 1:5.

Inne rzadkie dyslipidemie uwarunkowane genetycznie:

- **sitosterolemia** — bardzo wysokie stężenie LDL-C, mutacja genu *ABCG8* i *ABCG5* zaburzająca metabolizm steroli roślinnych, dziedziczona autosomalnie recesywnie; występuje bardzo rzadko, poniżej 1:1 000 000~5 000 000;
- **rodzinna hipoalfalipoproteinemia** — niskie stężenie HDL-C i prawidłowe LDL-C, mutacja w genie apolipoproteiny A-I (*APOA1*), zazwyczaj dziedziczona autosomalnie dominująco; częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **analfalipoproteinemia (choroba tangierska)** — bardzo niskie stężenie HDL-C lub brak tej frakcji cholesterolu, nieznacznie podwyższone triglicerydy, mutacja w genie *ABCA1* (*ATP-binding cassette transporter A1*, białka przenoszącego estry cholesterolu) dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **rodzinna dysbetalipoproteinemia** — podwyższone stężenie triglicerydów i cholesterolu całkowitego, obniżone stężenie HDL-C, mutacja w genie *APOE* kodującym apolipoproteinę E, dziedziczona autosomalnie dominująco; częstość występowania wynosi 1–5:10 000;
- **rodzinna chylomikronemia** — stężenie triglicerydów często powyżej 1000 mg/dl (11,3 mmol/l), stężenie LDL-C niskie, dodatni test zimnej flotacji, uwarunkowane między innymi niedoborem lipazy lipoproteinowej (*LPL*, *lipoprotein lipase*) lub rzadziej mutacjami związanymi z funkcją *LPL*, to jest *APOC2*, *APOA5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi 1–9:1 000 000;
- **wrodzona lipodystrofia (zespół Berardinelli-Seipa)** — podwyższone stężenie triglicerydów, mutacja genów *AGPAT2* lub *BSCL-2* (*seipiny*), dziedziczona autosomalnie recesywnie; częstość występowania wynosi 1–9:1 000 000;
- **rodzinny niedobór acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej** — niskie stężenie HDL-C, mutacja w genie *LCAT* (*lecithin cholesterol acyltransferase*); częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000;
- **hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona autosomalnie recesywnie** — wysokie stężenie LDL-C, spowodowana homozygotyczną mutacją w białku adapterowym receptora LDL (*LDLRAP1*); częstość występowania wynosi poniżej 1:1 000 000.

W procesie diagnostycznym należy zwrócić uwagę na ewentualne **wtórne przyczyny dyslipidemii**, które mogą odpowiadać nawet za 30–40% przypadków dyslipidemii:

- **styl życia** — nadużywanie alkoholu, niewystarczająca aktywność fizyczna, dieta wysokotłuszczowa i bogata w nasycone tłuszcze, wysokie spożycie węglowodanów;
- **choroby** — niedoczynność tarczycy (w tym subkliniczna), nieodpowiednio kontrolowana cukrzyca, nadwaga, otyłość, przewlekła choroba nerek, zespół nerczycowy, cholestaza wątrobowa, pierwotna marskość żółciowa wątroby, zespół Cushinga, dysgammaglobulinemia, choroby tkanki łącznej, to jest reumatoidalne zapalenie stawów i toczeń trzewny układuwy;
- **ciąża** — wysokie wartości elementów lipidogramu należą do fizjologicznego obrazu ciąży, zwłaszcza w późniejszej fazie, z normalizacją w porożu. Obserwuje się ilościowe i jakościowe zmiany w lipidogramie. Dominuje wzrost stężenia triglicerydów (nawet kilkakrotnie, rzadko osiągnęte są jednak stężenia > 300 mg/dl), stężenie LDL-C może wzrosnąć nawet o 40%, stężenie HDL-C — o 15–25%. Zmiany te mają charakter adaptacyjny, a stężenia poszczególnych frakcji cholesterolu wracają do wartości sprzed ciąży w ciągu około pół roku od jej rozwiązania;
- **leki** — kortykosteroidy, steroidy anaboliczne, doustne progestageny i estrogeny (doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza), selektywne modulatory receptora estrogenowego (m.in. tamoksifen), retinoidy, beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe (chlortalidon), cyklosporyna, inhibitory kinazy mTOR (rapamycyna, ewerolimus), cyklofosfamid, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) (m.in. lopinawir, rytonawir), interferon, L-asparaginaza, cyklofosfamid, atypowe leki przeciwpsychotyczne.

Hipercholesterolemia rodzinna

W codziennej praktyce klinicznej dużym wyzwaniem pozostaje hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*). Ze względu na podłoże molekularne można wyodrębnić FH wielogenową i monogenową.

Przyczyną monogenowej FH są mutacje w genach kodujących białka, które uczestniczą w metabolizmie cząsteczek LDL — receptora LDL (85–95% przypadków), rzadziej apolipoproteiny B-100 (APOB-100) lub

konwertazy proproteinowej subtiliziny/kexiny 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*). Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco. Postać heterozygotyczna występuje z częstością 1 na 200–250 urodzeń, natomiast homozygotyczna — 1 na 160 000–300 000 [4, 5].

Najistotniejszą nieprawidłowością w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) jest obserwowane już od urodzenia podwyższone stężenie LDL-C we krwi, zwykle w granicach 200–400 mg/dl. Odkładanie cholesterolu w tkankach może prowadzić do powstania rąbka rogówkowego w młodym wieku (< 45. rż.) i żółtaków ścięgien (Achillesa, podrzepkowych oraz prostowników palców dłoni). Nawracające dolegliwości bólowe ścięgien, ich guzki lub stan zapalny powinny stanowić zatem przesłankę do kontroli lipidogramu.

Ryzyko rozwoju choroby wieńcowej u pacjentów z pewną lub prawdopodobną HeFH jest zwiększone co najmniej 10-krotnie. Szacuje się, że jeżeli pacjenci z HeFH nie są leczeni, to przedwczesna choroba układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy występuje u około 25% kobiet oraz około 50% mężczyzn. Wcześniej wdrożona, długotrwała i efektywna terapia hipolipemizująca może istotnie zmniejszyć to ryzyko [4, 6, 7].

Diagnostykę w kierunku FH należy rozważyć u dorosłych z przedwczesną chorobą wieńcową (u kobiet < 60. rż. oraz mężczyzn < 55. rż.) i podwyższonym stężeniem LDL-C powyżej 190 mg/dl [1]. Rozpoznanie kliniczne FH stawiamy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN), opierając się na danych klinicznych uwzględniających wywiad, badanie przedmiotowe oraz wyniki lipidogramu, rzadziej na podstawie wykonanych badań genetycznych potwierdzających obecność mutacji w wyżej opisanych genach (tab. 1) [8, 9].

Zgodnie z obecnymi zaleceniami badania genetyczne mogą znacznie ułatwić i przyspieszyć diagnozę, ale nie są konieczne do ustalenia rozpoznania. Ze względu na duże koszty i małą dostępność badań genetycznych zaleca się, aby dalszym badaniom w kierunku HeFH poddawać osoby z rozpoznaniem klinicznym prawdopodobnym lub pewnym w skali DLCN [1]. Badania genetyczne nie mogą jednak stanowić kryterium ewentualnych programów terapeutycznych czy refundacji, ponieważ tym samym będą ograniczać dostępność nowoczesnego leczenia.

Najbardziej efektywnym sposobem identyfikowania nowych przypadków FH jest diagnostyka kaskadowa u krewnych zidentyfikowanego probanda na podstawie

Tabela 1. Zasady rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej (wg skali Dutch Lipid Clinic Network [8, 9])

Wywiad kliniczny

Przedwczesna choroba wieńcowa (mężczyźni < 55. rż., kobiety < 60. rż.) — 2 pkt.

Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych — 1 pkt

Wywiad rodzinny*

Krewni I stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową — 1 pkt

Krewni I stopnia ze stężeniem LDL-C > 190 mg/dl — 1 pkt

Krewni I stopnia z żółtakami ścięgienia i/lub rąbkiem rogówkowym — 2 pkt.

Dzieci i młodzież poniżej 18 rż. ze stężeniem LDL-C > 155 mg/dl — 2 pkt.

Badanie przedmiotowe

Żółtaki ścięgienia — 6 pkt.

Rąbek rogówkowy < 45. rż. — 4 pkt.

Badania laboratoryjne

LDL-C > 8,5 mmol/l (330 mg/dl) — 8 pkt.

LDL-C 6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl) — 5 pkt.

LDL-C 5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl) — 3 pkt.

LDL-C 4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl) — 1 pkt

Badanie genetyczne

Mutacja genu *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9* — 8 pkt.

Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej

Pewne: > 8 pkt.

Prawdopodobne: 6–8 pkt.

Możliwe: 3–5 pkt.

Niepotwierdzone: < 3 pkt.

*Punktacja przydzielana za 1 lub 2 oraz punkt 3 lub 4; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) lub LDL-C albo występowania mutacji *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9* (jeśli badanie było wykonane) [10].

U 20–40% pacjentów z klinicznym rozpoznaniem FH nie udaje się potwierdzić mutacji w genie *LDLR*, *APOB* i *PCSK9*. Sugeruje to wielogenowe podłoże hipercholesterolemii. Udowodniono, że kumulacja polimorfizmów pojedynczych genów (SNP, *single nucleotide polymorphisms*), które jednostkowo nieznacznie podwyższają stężenie LDL-C, może zwiększać to stężenie do wartości podobnych jak u pacjentów z monogenową FH. Obraz kliniczny wielogenowej FH jest zbliżony do monogenowej, jednak w przypadku tej pierwszej jedynie u 30% krewnych osoby chorej obserwujemy podwyższone stężenie LDL-C. Ponadto wyniki badań wskazują, że ryzyko sercowo-naczyniowe jest niższe w wielogenowej FH, co wynika prawdopodobnie z obciążenia LDL-C przez lata. W monogenowej FH wysokie stężenie LDL-C występuje już od urodzenia,

natomiast w wielogenowej addytywny wpływ na stężenie LDL-C mają czynniki środowiskowe [11–13].

TEZY DEKLARACJI

1. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki analiz epidemiologicznych z badań WOBASZ i WOBASZ II wskazują, że w latach 2013–2014 (WOBASZ II) hipercholesterolemia występowała u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet pochodzących z reprezentatywnej grupy dorosłych Polaków [14]. Omawiane dane są tym istotniejsze, że wyniki badań ogólnoeuropejskich, takich jak EUROASPIRE IV, dotyczące pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową, pokazują, że w tej grupie osób podwyższone stężenie LDL-C występuje u ponad 80% pacjentów, a mimo bardzo powszechnego stosowania statyn tylko 19,3% chorych osiąga docelowe stężenia lipidów [15, 16].

Jednocześnie wyniki badań dotyczących wpływu modyfikacji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowanych w ciągu ostatnich dwóch dekad pokazują, że wydłużenie średniego czasu trwania życia Polaków w dużej mierze wiąże się z redukcją śmiertelności z powodu choroby wieńcowej [17]. Na podstawie modelu IMPACT wykazano, że jednym z czynników decydujących w 39% o zmniejszeniu umieralności z powodu choroby wieńcowej była obserwowana w ostatnich dziesięcioleciach redukcja średniego stężenia cholesterolu w polskiej populacji [17]. Tym istotniejsze jest położenie nacisku na szeroko zakrojone starania zmierzające do obniżenia stężenia cholesterolu na poziomie jednostkowym i populacyjnym.

2. Niski stopień wykrywalności zaburzeń lipidowych jest jedną z przyczyn nieskuteczności leczenia.

W dobie pandemii COVID-19 zaobserwowano istotny spadek wykonywanych badań biochemicznych, w tym lipidogramów. Należy przypomnieć, że obecnie zaleca się rutynowe badanie lipidogramu u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli 40. rok życia w przypadku mężczyzn, a w przypadku kobiet — gdy przebyły menopauzę lub skończyły 50. rok życia [18]. Tak późne oznaczanie osoczowego stężenia cholesterolu i niewłączanie go do panelu badań okresowych czy pracowniczych, a także bilansów zdrowia u dzieci, może zmniejszyć szansę wczesnego wykrycia ciężkich przypadków hipercholesterolemii. Do wcześniejszego — a więc co najmniej u każdej osoby dorosłej — wykonania badania mogą predysponować następujące sytuacje kliniczne:

- rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego;
- rozpoznana choroba tętnic obwodowych;
- cukrzyca;
- otyłość;
- nadciśnienie tętnicze;
- umiarkowana lub ciężka przewlekła choroba nerek;
- wysokie, bardzo wysokie lub ekstremalnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;
- autoimmunologiczne choroby o podłożu zapalnym (takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń układowy czy łuszczyca);
- cukrzyca ciążowych;
- nadciśnienie tętnicze występujące w czasie ciąży;
- kliniczne objawy dyslipidemii (takie jak żółtaki ścięgien i okolic powiek czy zwyrodnienie lipidowe rogówki [rąbek rogówki]);
- wywiad zaburzeń lipidowych lub przedwczesnego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w rodzinie;
- leczenie antyretrowirusowe.

W każdym przypadku oznaczenia powinny obejmować bezpośredni pomiar stężenia TC, triglicerydów oraz obliczenie stężenia LDL-C (za pomocą wzoru Friedewalda) i nie-HDL-C. W przypadku występowania hipertriglicydemii (> 400 mg/dl [$> 4,5$ mmol/l]) konieczny jest pomiar stężenia LDL-C metodą bezpośrednią. Nie jest uzasadnione oznaczanie pojedynczych frakcji lipidowych bez oceny pełnego lipidogramu, a w wybranych sytuacjach klinicznych można rozważyć poszerzenie oceny o oznaczenie stężenia apolipoproteiny B (apoB), apolipoproteiny A (apoA), Lp(a), stosunku apoB do apoA oraz stosunku nie-HDL-C do HDL-C. Tradycyjnie pomiary stężeń lipidów przeprowadza się na czczo, jednak badania pokazują, że również wyniki oznaczenia stężeń większości frakcji lipidowych są podobne zarówno po posiłku, jak i na czczo. Wyjątek stanowią triglicerydy, których stężenie po posiłku wzrasta średnio o około 30 mg/dl (0,3 mmol/l) [19].

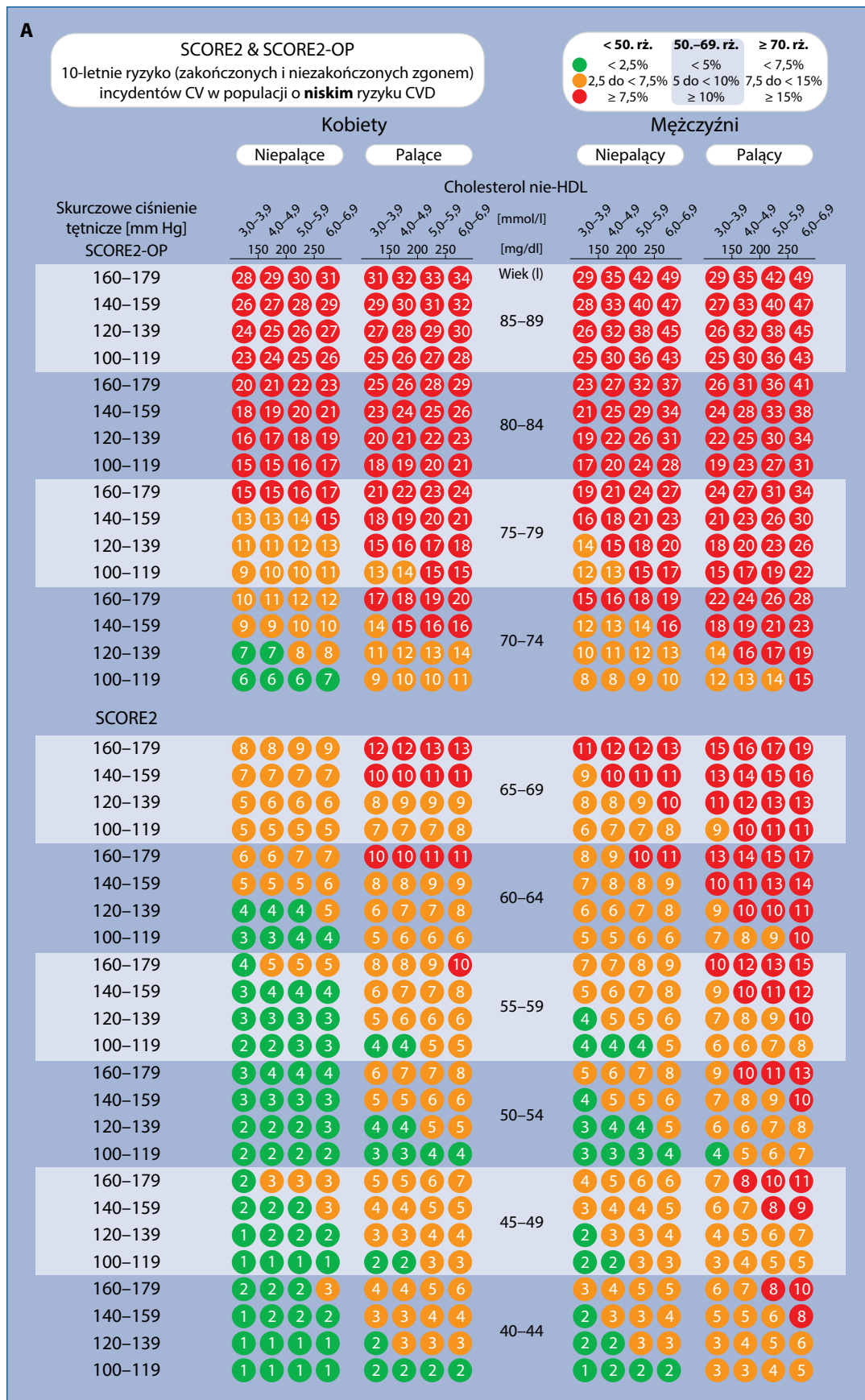
Oznaczanie stężenia Lp(a) zaleca się u wybranych osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub w celu doprecyzowania klasyfikacji w wytycznych europejskich (punkt 7. Deklaracji). Zgodnie z aktualną rekomendacją europejskich ekspertów można rozważyć oznaczenie stężenia Lp(a) przynajmniej raz w życiu u każdego dorosłego [4].

Po rozpoczęciu leczenia hipolipemizującego oznaczenia lipidogramu powinny być wykonywane co 8 ± 4 tygodnie w celu dostosowania terapii, aż do osiągnięcia docelowych stężeń lipidów. U pacjentów, u których

kontrola stężeń lipidów w czasie leczenia jest zadowalająca, zaleca się ocenę lipidogramu raz w roku. Ponadto przed rozpoczęciem terapii hipolipemizującej należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) oraz aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotrasferase*). Kolejna, jednorazowa ocena ALT jest wskazana po 8–12 tygodniach od włączenia leczenia lub intensyfikacji leczenia. Po tym czasie nie ma konieczności przeprowadzania standardowej oceny aktywności CK ani ALT, jeżeli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, które do tego skłaniają [20].

3. Indywidualny cel leczenia hipolipemizującego zależy od ryzyka sercowo-naczyniowego. W celu zaplanowania leczenia hipolipemizującego ważna jest kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta uwzględniająca występowanie klasycznych i nieklasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z dotychczas obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego ryzyko powinno być oceniane na podstawie skali SCORE w modyfikacji zaproponowanej dla populacji polskiej [21]. W ostatnim czasie, na łamach „European Heart Journal”, zaproponowano nową skalę oceny ryzyka SCORE2, opartą na cholesterolu nie-HDL. Nie jest ona, w przeciwieństwie do SCORE, skalibrowana dla danych z naszego kraju, można jednak wykorzystać dla polskich pacjentów kalkulację kategorii krajów wysokiego ryzyka. Skale SCORE2 i SCORE2-OP zostały wprowadzone jako aktualnie obowiązujące do nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób serca i naczyń. W dokumencie zawarto między innymi 4 formularze różniące się wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym (ryc. 1A–D) [22]. Proponujemy także zmodyfikowane na podstawie nowych wytycznych kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego, które zaprezentowano w tabeli 2 [22].

Oprócz kategorii niskiego, umiarkowanego, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostawiono grupę ekstremalnie wysokiego ryzyka, którą zdefiniowano jako stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach, przeszczepieniu stentowaniu pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i z wielonaczyniową chorobą wieńcową (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej), miażdżycą uogólnioną — wielu łóżyskach naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka czy progresją choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu



B

SCORE2 & SCORE2-OP
10-letnie ryzyko (zakończonych i niezakończonych zgonem) incydentów CV w populacji o **umiarkowanym** ryzyku CVD

< 50. rż. **50.–69. rż.** **≥ 70. rż.**
 ● < 2,5% ● < 5% ● < 7,5%
 ● 2,5 do < 7,5% ● 5 do < 10% ● 7,5 do < 15%
 ● ≥ 7,5% ● ≥ 10% ● ≥ 15%

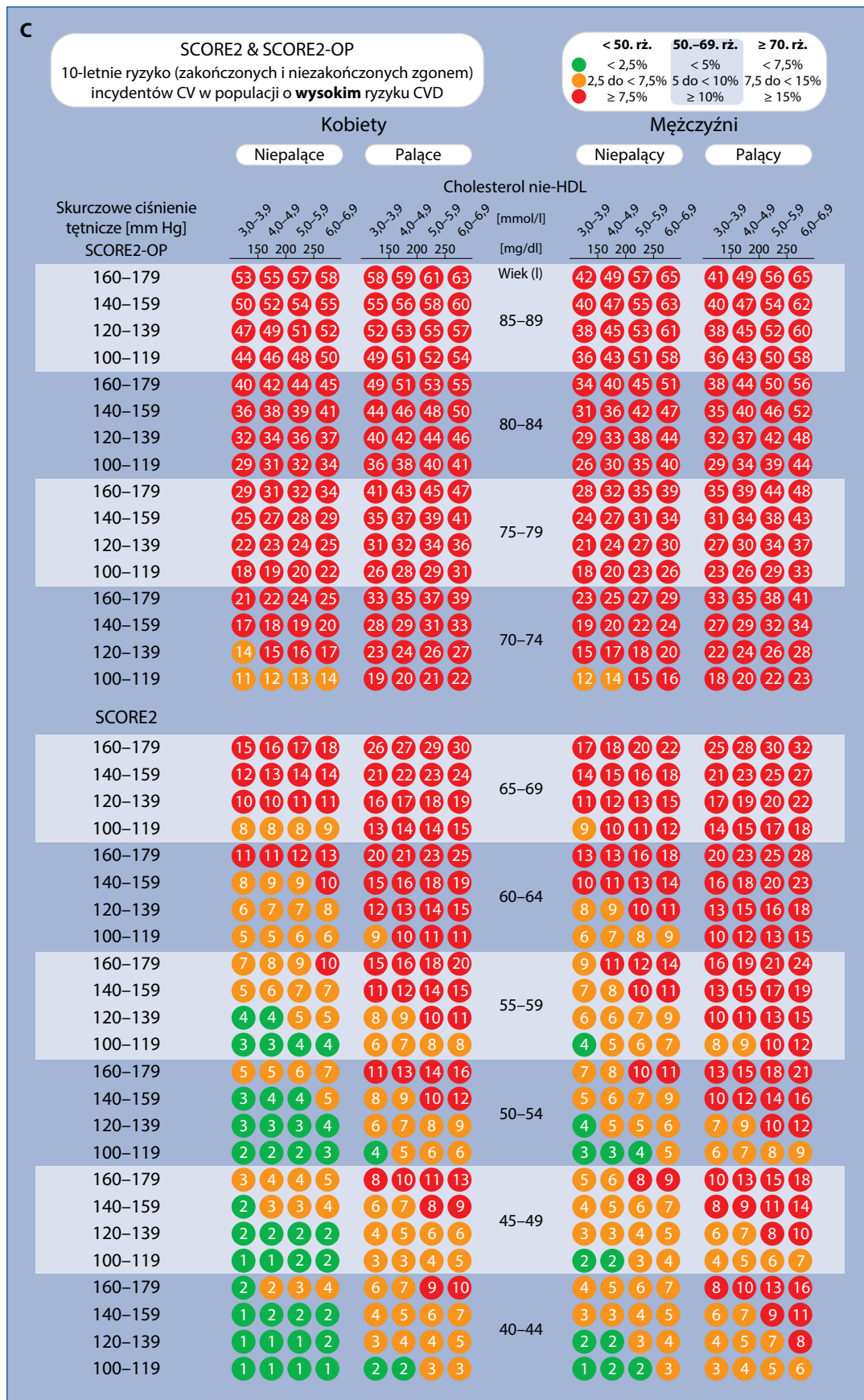
Kobiety **Mężczyźni**

Niepalące Palące Niepalący Palący

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] Cholesterol nie-HDL [mmol/l] [mg/dl]

SCORE2-OP	3,0-3,9				4,0-4,9				5,0-5,9				6,0-6,9				Wiek (l)
	150	200	250		150	200	250		150	200	250		150	200	250		
160-179	37	39	40	42	41	43	44	46	37	45	53	62	37	45	53	61	85-89
140-159	35	36	38	39	39	40	42	43	36	43	51	59	35	43	51	59	
120-139	32	34	35	37	36	38	39	41	34	41	49	57	34	41	48	57	
100-119	30	32	33	34	34	35	37	38	32	39	47	55	32	39	46	55	
160-179	27	28	30	31	34	35	37	39	30	35	41	47	34	40	46	53	80-84
140-159	24	25	27	28	30	32	33	35	27	32	37	43	31	36	42	48	
120-139	21	22	24	25	27	28	30	31	25	29	34	40	28	33	38	44	
100-119	19	20	21	22	24	25	27	28	22	26	31	36	25	30	35	40	
160-179	19	20	21	23	27	29	30	32	24	27	31	35	31	35	39	44	75-79
140-159	16	17	18	19	24	25	26	28	21	23	27	30	27	30	34	38	
120-139	14	15	15	16	20	21	22	24	17	20	23	26	23	26	29	33	
100-119	12	12	13	14	17	18	19	20	15	17	19	22	19	22	25	29	
160-179	13	14	15	16	22	23	25	26	19	21	23	25	28	31	34	36	70-74
140-159	11	11	12	13	18	19	20	22	15	17	18	20	23	25	28	30	
120-139	9	9	10	11	15	16	17	18	12	13	15	16	19	20	22	24	
100-119	7	7	8	8	12	13	13	14	10	11	12	13	15	16	18	20	
SCORE2																	
160-179	10	10	11	12	15	16	17	18	14	15	17	18	20	22	23	25	65-69
140-159	8	9	9	9	13	13	14	15	12	13	14	15	17	18	20	21	
120-139	7	7	7	8	10	11	12	12	10	11	12	13	14	15	17	18	
100-119	5	6	6	6	9	9	9	10	8	9	10	10	12	13	14	15	
160-179	7	8	8	9	12	13	14	15	11	12	13	15	17	18	20	22	60-64
140-159	6	6	7	7	10	11	11	12	9	10	11	12	14	15	17	18	
120-139	5	5	5	6	8	9	9	10	7	8	9	10	11	13	14	15	
100-119	4	4	4	5	6	7	7	8	6	7	7	8	9	10	11	12	
160-179	5	6	6	7	10	11	11	12	9	10	11	12	14	16	17	20	55-59
140-159	4	4	5	5	8	8	9	10	7	8	9	10	11	13	14	16	
120-139	3	3	4	4	6	7	7	8	5	6	7	8	9	10	11	13	
100-119	3	3	3	3	5	5	6	6	4	5	6	6	7	8	9	10	
160-179	4	4	5	5	8	8	9	10	7	8	9	10	11	13	15	17	50-54
140-159	3	3	4	4	6	6	7	8	5	6	7	8	9	10	12	14	
120-139	2	2	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	9	11	
100-119	2	2	2	2	3	4	4	5	3	4	4	5	5	6	7	8	
160-179	3	3	3	4	6	7	8	9	5	6	7	8	9	11	13	15	45-49
140-159	2	2	3	3	5	5	6	6	4	5	5	6	7	8	10	12	
120-139	2	2	2	2	3	4	4	5	3	4	4	5	5	7	8	9	
100-119	1	1	1	2	3	3	3	4	2	3	3	4	4	5	6	7	
160-179	2	2	3	3	5	5	6	7	4	5	6	7	8	9	11	13	40-44
140-159	1	2	2	2	3	4	5	5	3	4	4	5	6	7	8	10	
120-139	1	1	1	2	3	3	3	4	2	3	3	4	4	5	6	8	
100-119	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	3	3	4	5	6	





D

SCORE2 & SCORE2-OP
10-letnie ryzyko (zakończonych i niezakończonych zgonem) incydentów CV w populacji o **bardzo wysokim** ryzyku CVD

Kobiety **Mężczyźni**

Niepalące Palące Niepalący Palący

Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] Cholesterol nie-HDL [mmol/l] [mg/dl]

SCORE2-OP 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 150 200 250 3,0-3,9 4,0-4,9 5,0-5,9 6,0-6,9 150 200 250

160-179 62 63 64 65 65 66 67 68 49 54 59 64 49 54 59 64

140-159 60 61 62 63 63 64 65 66 48 53 58 63 48 53 58 63

120-139 58 59 60 61 61 62 63 65 47 52 56 61 47 52 56 61

100-119 56 57 58 60 59 60 61 63 46 50 55 60 46 50 55 60

160-179 53 54 55 57 59 60 62 63 44 48 52 56 47 51 55 59

140-159 50 51 52 54 56 57 59 60 42 46 49 53 45 49 52 56

120-139 47 48 49 51 53 54 56 57 40 43 47 51 43 46 50 54

100-119 44 45 47 48 50 51 53 54 38 41 45 48 40 44 48 51

160-179 44 46 47 48 53 55 56 58 40 42 45 48 45 48 51 54

140-159 41 42 43 45 49 51 52 53 37 39 42 44 42 44 47 50

120-139 37 39 40 41 46 47 48 49 34 36 39 41 39 41 44 47

100-119 34 35 36 37 42 43 44 46 31 33 36 38 36 38 41 43

160-179 37 38 39 41 48 49 51 52 35 37 39 40 43 45 47 49

140-159 33 34 35 36 43 44 46 47 32 33 35 36 39 41 42 44

120-139 29 30 31 32 39 40 41 43 28 30 31 33 35 36 38 40

100-119 26 27 28 29 34 36 37 38 25 26 28 29 31 33 34 36

SCORE2

160-179 27 28 30 31 41 42 44 46 26 28 30 32 36 39 42 44

140-159 22 23 24 26 34 36 37 39 22 24 26 27 31 33 36 38

120-139 18 19 20 21 28 30 31 33 18 20 21 23 26 28 30 33

100-119 15 16 16 17 23 24 26 27 15 17 18 19 22 24 26 28

160-179 20 21 22 24 33 35 37 39 20 23 25 27 31 33 36 40

140-159 16 17 18 19 27 29 30 32 17 19 20 22 25 28 31 33

120-139 12 13 14 15 22 23 25 26 14 15 17 18 21 23 25 28

100-119 10 11 11 12 17 18 20 21 11 12 14 15 17 19 21 23

160-179 14 15 17 18 26 28 31 33 16 18 20 23 25 28 32 35

140-159 11 12 13 14 21 23 24 26 13 14 16 18 21 23 26 29

120-139 8 9 10 11 16 18 19 21 10 11 13 15 17 19 21 24

100-119 7 7 8 9 13 14 15 16 8 9 10 12 13 15 17 19

160-179 10 11 12 14 21 23 25 28 12 14 16 19 21 24 28 31

140-159 8 9 9 11 16 18 19 22 10 11 13 15 17 19 22 25

120-139 6 6 7 8 12 13 15 17 7 9 10 12 13 15 17 20

100-119 4 5 5 6 9 10 11 13 6 7 8 9 10 12 14 16

160-179 7 8 9 10 16 18 21 23 9 11 13 16 17 20 24 28

140-159 5 6 7 8 12 14 15 17 7 8 10 12 13 16 18 22

120-139 4 4 5 6 9 10 12 13 5 6 8 9 10 12 14 17

100-119 3 3 4 4 7 8 9 10 4 5 6 7 8 9 11 13

160-179 5 6 7 8 13 15 17 19 7 9 11 13 14 17 20 24

140-159 4 4 5 6 9 11 12 14 5 6 8 10 11 13 16 19

120-139 3 3 3 4 7 8 9 10 4 5 6 7 8 10 12 14

100-119 2 2 2 3 5 6 6 7 3 4 4 5 6 7 9 11

Rycina 1. Skala oceny ryzyka SCORE2 & SCORE2-OP: **A.** Niskie ryzyko; **B.** Umiarkowane ryzyko; **C.** Wysokie ryzyko; **D.** Bardzo wysokie ryzyko (źródło [22]); SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; CV (cardiovascular) — sercowo-naczyniowa; CVD (cardiovascular disease) — choroba układu sercowo-naczyniowego; nie-HDL (non-high-density lipoproteins) — lipoproteiny inne niż o wysokiej gęstości

Tabela 2. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular disease) (źródło [22])

Kategoria pacjentów	Podgrupa	Kategorie ryzyka	Ryzyko CVD oraz oczekiwane korzyści leczenia
Pozornie zdrowe osoby			
Osoby bez rozpoznanej ASCVD, cukrzycy, CKD oraz FH	< 50 rż.	Ryzyko niskie do wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2). Ocena dożywotniego ryzyka oraz korzyści leczenia czynników ryzyka (np. wg Modelu LIFE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad ryzykiem CVD oraz korzyściami z leczenia
	50.–69. rż.	Ryzyko niskie do bardzo wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2). Ocena korzyści z dożywotniego leczenia czynników ryzyka (np. wg modelu LIVE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad korzyściami leczenia
	≥70. rż.	Ryzyko niskie do bardzo wysokiego	Ocena 10-letniego ryzyka CVD (SCORE2-OP). Ocena korzyści z dożywotniego leczenia czynników ryzyka (np. wg modelu LIVE-CVD) w celu ułatwienia dyskusji nad korzyściami leczenia
Pacjenci z CKD			
CKD bez współistniejącej cukrzycy oraz ASCVD	Umiarkowana CKD (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² oraz ACR < 30 lub eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ² i ACR 30–300, lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² i ACR > 300)	Wysokie ryzyko	Nie dotyczy
	Ciężka CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² lub eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² i ACR > 30)	Bardzo wysokie ryzyko	Nie dotyczy
Pacjenci z FH			
Obecne istotnie podwyższone stężenie cholesterolu	Nie dotyczy	Wysokie ryzyko	Nie dotyczy
Chorzy na cukrzycę typu 2			
Do tej kategorii można zakwalifikować chorych na cukrzycę > 40. rż.	Pacjent z dobrze kontrolowaną rozpoznaną niedawno cukrzycą (np. < 10 lat), bez TOD oraz bez dodatkowych czynników ryzyka ASCVD	Umiarkowane ryzyko	Nie dotyczy
	Chorzy na cukrzycę bez ASCVD i/lub ciężkich TOD, nie spełniający kryterium umiarkowanego ryzyka	Wysokie ryzyko	Ocena rezydualnego ryzyka CVD po ustaleniu głównych celów prewencji (np. ocena ryzyka wg skali ADVANCE lub modelu DIAL). Należy rozważyć ocenę dożywotniego ryzyka rozwoju CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model DIAL)
	Chorzy na cukrzycę oraz z rozpoznaną ASCVD i/lub ciężkimi TOD: <ul style="list-style-type: none"> eGFR < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g) białkomocz (ACR > 300 mg/g) obecność choroby małych naczyń w ≥ 3 łożyskach naczyniowych (np. mikroalbuminuria + retinopatia + neuropatia) 	Bardzo wysokie ryzyko	Ocena 10-letniego ryzyka rezydualnego po ustaleniu głównych celów prewencji (np. wg skali ryzyka SMART u osób z CVD lub skali ADVANCE lub modelu DIAL). Należy rozważyć ocenę dożywotniego ryzyka CVD oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model DIAL).



Tabela 2. cd. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2021 roku dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, cardiovascular disease) (źródło [22])

Kategoria pacjentów	Podgrupa	Kategorie ryzyka	Ryzyko CVD oraz oczekiwane korzyści leczenia
Pacjenci z rozpoznaną ASCVD			
Udokumentowana klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych ASCVD. Za udokumentowaną klinicznie ASCVD przyjmuje się przebyty AMI, ACS, rewaskularyzację wieńcową i rewaskularyzację innych obszarów naczyniowych, udar mózgu oraz TIA, tętniak aorty oraz PAD. Jednoznacznie udokumentowana obrazowo ASCVD to blaszki miażdżycowe w angiografii wieńcowej lub ultrasonografii tętnic szyjnych lub angio-CT. Do udokumentowanej ASCVD NIE zalicza się nasilenia parametrów ciągłych w badaniach obrazowych, takich jak IMT tętnicy szyjnej	Nie dotyczy	Bardzo wysokie ryzyko	Ocena ryzyka rezydualnego po ustaleniu głównych celów prewencji (np. 10-letnie ryzyko określone za pomocą skali ryzyka SMART dla pacjentów z rozpoznaną CVD lub roczne bądź 2-letnie ryzyko określone za pomocą skali EUROASPIRE dla pacjentów z CHD). Należy rozważyć ocenę dożywotniego ryzyka oraz korzyści z leczenia czynników ryzyka (np. model SMART-REACH lub model DIAL w przypadku cukrzycy).

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego; CKD (*chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; FH (*familial hypercholesterolemia*) — hipercholesterolemia rodzinna; SCORE (*Systematic Coronary Risk Estimation*) — skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego; LIFE-CVD — model do oceny dożywotniej korzyści z leczenia czynników ryzyka sercowo-naczyniowego; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ACR (*albumin-to-creatinine ratio*) — wskaźnik albuminy/kreatynina (by [mg/g] wyrazić w [mg/mmol], podzielić przez 10); TOD (*target organ damage*) — uszkodzenie narządów docelowych; ADVANCE — badanie *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation*; DIAL (*Diabetes lifetime-perspective prediction*) — skala dożywotniej prognozy chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzyce; SMART (*Secondary Manifestations of Arterial Disease*) — kalkulator 10-letniego ryzyka kolejnego incydentu naczyniowego u pacjenta z chorobą układu sercowo-naczyniowego; AMI (*acute myocardial infarction*) — ostry zawał serca; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy; TIA (*transient ischaemic attack*) — przejściowy incydent niedokrwieny; PAD (*peripheral artery disease*) — choroba naczyń obwodowych; angio-CT (*computed tomography angiography*) — angiografia tomografii komputerowej; IMT (*intima-media thickness*) — grubość kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna; CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) — model oceny dożywotniej korzyści z leczenia u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego

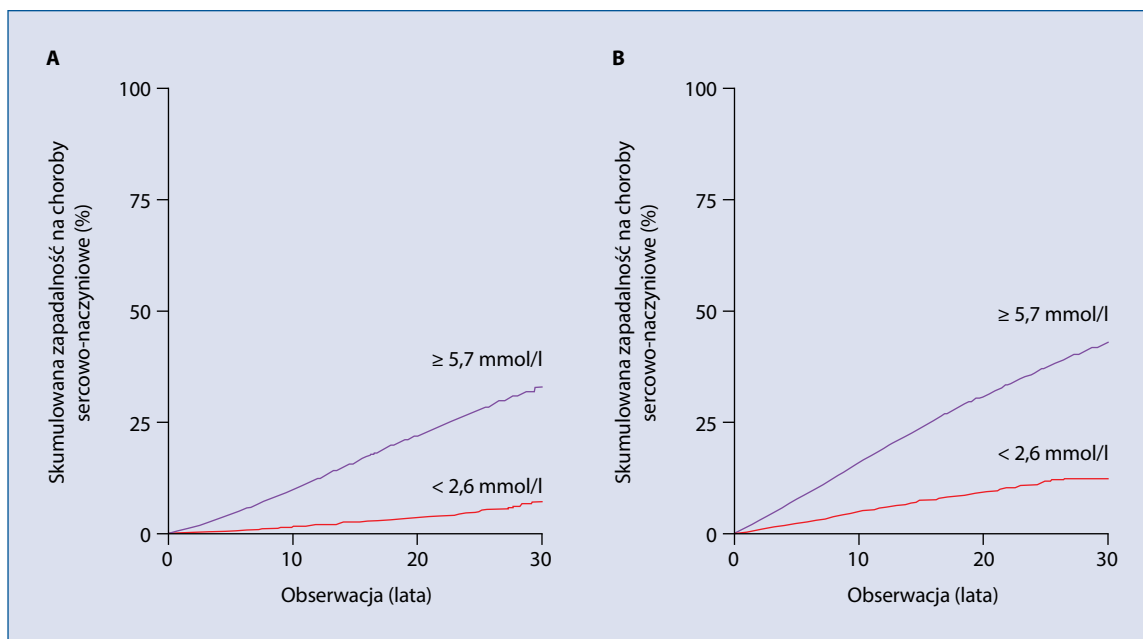
miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C poniżej 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l).

Po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego należy odpowiednio zaplanować interwencję. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C uzależnionego od ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Wyniki najnowszych badań wskazują, że osiągnięcie bardzo istotnego obniżenia stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [23, 24]. Za cel drugorzędowy, po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C, na-

leży uznać osiągnięcie docelowego stężenia nie-HDL-C. Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że zarówno w grupie kobiet, jak i w grupie mężczyzn obserwuje się istoty wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem stężenia nie-HDL-C (ryc. 2) [25].

Po osiągnięciu docelowych stężeń LDL-C oraz nie-HDL-C lekarz praktyk może wyznaczyć dodatkowe cele (np. dotyczące stężenia triglicerydów) (tab. 3).

W niniejszym dokumencie utrzymano kategorię „ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego”, która opiera się na III Deklaracji Sopotckiej oraz wytycznych amerykańskich towarzystw endokrynologicznych (tab. 2 i 3) [23].



Rycina 2. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zależnie od wartości cholesterolu innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości (*non-HDL, non-high-density lipoprotein*): **A.** Kobiety; **B.** Mężczyźni; $p < 0,0001$ (opracowano na podstawie [25]; zmodyfikowano)

Tabela 3. Docelowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu innej frakcji niż lipoprotein o wysokiej gęstości (*non-HDL, non-high-density lipoprotein*) oraz triglicerydów (TG, *triglycerides*) zależnie od profilu ryzyka sercowo-naczyniowego (opracowanie własne)

Kategoria ryzyka	Cel pierwszorzędowy — LDL-C	Cel drugorzędowy — <i>non-HDL-C</i>	Cel dodatkowy — TG
EKSTREMALNIE WYSOKIE	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)	< 65 mg/dl	< 150 mg/dl
BARDZO WYSOKIE	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)	< 85 mg/dl	< 150 mg/dl
WYSOKIE	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	< 100 mg/dl	< 150 mg/dl
UMIARKOWANE	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl	< 150 mg/dl
NISKIE	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)	< 145 mg/dl	< 150 mg/dl

4. Konieczne jest wprowadzenie ujednoczonych wzorów wyników laboratoryjnych. Grupa ekspertów proponuje zalecenie ujednoczenia formularzy laboratoryjnych w taki sposób, aby wskazywane na nich zakresy norm były zgodne z najnowszymi zaleceniami i wiedzą medyczną oraz nie wprowadzały ryzyka potencjalnych błędów ze strony pacjentów czy lekarzy. Propozycję takiego formularza przedstawiono na rycinie 3.

Nie ma konieczności oznaczania lipidogramu na czczo. Wyjątek stanowią jedynie **triglicerydy**, które nadal, bezwzględnie, należy oznaczać na czczo. Nawet u osób z prawidłowymi stężeniami triglicerydów (do 150–179 mg/dl na czczo) może jednak istnieć stan nietolerancji lipidów, częsty u pacjentów z cukrzycą, otyłością, nadwagą. Dla tych pacjentów polecany jest obecnie wystandaryzowany test tolerancji tłuszczu, badający lipemię poposiłkową. Wykonuje się go u osób z praw-

idłowymi triglicerydami na czczo, po wstrzymaniu się od posiłku przez 10–12 h, oznaczając triglicerydy ponownie 4 h po podaniu wystandaryzowanego posiłku tłuszczowego (LipidTest Control®). Wartość triglicerydów wynosząca powyżej 220 mg/dl pozwala rozpoznać nieprawidłową lipemię poposiłkową. Inne leki hipolipemizujące poza wymienionymi w niniejszym punkcie, w tym preparaty dostępne w obrocie pozareceptowym, nie mają znaczenia w farmakoterapii hipolipemizującej pacjentów z grupy bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

5. Konieczne jest zalecenie modyfikacji stylu życia u wszystkich pacjentów. Postępowanie nefarmakologiczne stanowi podstawę leczenia i przekłada się na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawę rokowania oraz funkcjonowania pacjentów. W przy-

LIPIDOGRAM

Data: Nr badania: Lekarz zlecający: Adnotacje laboratorium:

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:.....

PESEL:.....

FRAKCJE LIPIDOWE	WYNIK	WARTOŚCI ZALECANE
Cholesterol całkowity (mg/dl)	...	< 190
LDL-cholesterol (mg/dl)	...	Docelowa wartość zależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego
HDL-cholesterol (mg/dl)	...	> 40 (mężczyźni) > 48 (kobiety)
Triglicerydy (mg/dl)	...	< 150
Nie-HDL-cholesterol (mg/dl)	...	
OPCJONALNE FRAKCJE LIPIDOGRAMU		
Lipoproteina (a)	...	
Apolipoproteina B	...	

UWAGA: Pierwszorzędowy cel leczenia to uzyskanie stężenia LDL-cholesterolu, odpowiednio, wg norm dla osób z grup **ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka**: < 35 mg/dl, < 55 mg/dl, < 70 mg/dl, < 100 mg/dl, < 115 mg/dl, a u niektórych osób może być ustalany przez lekarza jako INDYWIDUALNY CEL LECZENIA.

UWAGA: Drugorzędowy cel leczenia to uzyskanie stężenia nie-HDL-cholesterolu, odpowiednio, wg norm dla osób z grup **ekstremalnie wysokiego, bardzo wysokiego, wysokiego, umiarkowanego, niskiego ryzyka**: < 65 mg/dl, < 85 mg/dl, < 100 mg/dl, < 130 mg/dl, < 145 mg/dl.

UWAGA: Stężenie LDL-cholesterolu ≥ 190 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) u dorosłych i ≥ 160 mg/dl ($\geq 4,1$ mmol/l) u osób poniżej 18. roku życia może wskazywać na hipercholesterolemię rodzinną.

UWAGA: Prosimy o konsultację powyższego wyniku lipidogramu ze swoim lekarzem

LEKARZ KIERUJĄCY: Docelowe wartości LDL-cholesterolu określono na: <

.....
podpis i pieczęć lekarza

Rycina 3. Proponowany wzór prawidłowego formularza zawierającego wynik lipidogramu; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

padku rozpatrywania grup pacjentów z wszelkimi chorobami o podłożu miażdżycowym leczenie nefarmakologiczne polega na szeroko rozumianej modyfikacji stylu życia. Zmiana sposobu odżywiania się jest podstawową metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C. Jednak korzystna, prozdrowotna dieta nie tylko umożliwia redukcję lipemii, ale wpływa także na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wykraczające poza stężenie LDL-C. W dużej mierze dieta ma znacznie w zapobieganiu oraz leczeniu łagodnej i umiarkowanej hipercholesterolemii w ramach prewencji pierwotnej, a także dyslipidemii aterogennej, zwłaszcza poprzez swój wpływ na stężenie triglicerydów, małych gęstych LDL i obniżone stężenie HDL-C, które związane są

z otyłością i insulinoopornością. Przykładowy wpływ produktów na redukcję LDL-C zebrano w tabeli 4 [26].

Podstawowe zasady modyfikacji diety u osób z zaburzeniami lipidowymi obejmują zmniejszenie całkowitego spożycia tłuszczu do poziomu pokrywającego 25–35% dziennego zapotrzebowania energetycznego, w tym zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych do 7% tego zapotrzebowania oraz zmniejszenie spożycia cholesterolu do poniżej 200 mg na dobę [16–21, 23, 24, 27, 28]. Zwłaszcza nasycone kwasy tłuszczowe są czynnikiem dietetycznym o najsilniejszym wpływie na stężenie LDL-C. Szacuje się, że na każdy dodatkowy 1% energii pochodzącej z tłuszczów nasyconych przypada wzrost stężenia LDL-C w surowicy o 0,8–1,6 mg/dl [17–21, 23,

Tabela 4. Wpływ produktów żywieniowych na obniżenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) (opracowano na podstawie [26], zmodyfikowano)

Produkty	Wpływ na stężenie LDL-C
Produkty bogate w n-6 PUFA i/lub MUFA oraz ubogie w SFA, np. olej rzepakowy	Obniżenie umiarkowane do dużego
Produkty bogate w błonnik rozpuszczalny np. babka płesznik, płatki owsiane i jęczmień	Umiarkowane obniżenie
Produkty z dodatkiem steroli i stanoli roślinnych	Umiarkowane obniżenie
Nasiona Inu (cafe)	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Białko soi	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Pomidory	Obniżenie niewielkie do umiarkowanego
Migdały	Niewielkie obniżenie
Ryby	Brak wyraźnego efektu
Kawa bezkofeinowa (zamiast zwykłej/tradycyjnej kawy)	Brak efektu
Kawa parzona z użyciem filtra	Brak efektu
Produkty bogate w SFA lub kwasy tłuszczowe trans (np. twarde lub pochodzenia tropikalnego)	Wzrost umiarkowany do dużego
Kawa niefiltrowana (zamiast kawy parzonej z użyciem filtra)	Wzrost umiarkowany do dużego
Awokado	Obniżenie umiarkowane do dużego
Kurkuma	Obniżenie umiarkowane do dużego
Orzechy laskowe	Obniżenie umiarkowane do małego
Nasiona roślin strączkowych	Obniżenie umiarkowane do małego
Zielona herbata	Przynajmniej małe obniżenie
Błonnik, produkty pełnoziarniste	Małe obniżenie
Orzechy włoskie	Małe obniżenie
Ciemno palona kawa	Brak wyraźnego efektu
Fruktoza (zamiast sacharozy/glukozy)	Brak wyraźnego efektu
Oleje z ryb morskich (bogate w długogańcuchowe n-3 PUFA)	Bardzo mały wzrost
Cukry dodane do produktów	Mały wzrost
Kawa (zamiast herbaty)	Wzrost mały do umiarkowanego
Czosnek proszkowany	Obniżenie małe do umiarkowanego
Probiotyki i prebiotyki	Obniżenie małe do umiarkowanego
Kmin rzymski	Obniżenie małe do umiarkowanego
Imbir	Małe obniżenie
Jajka	Mały wzrost
Produkty bogate w skrobię oporną (jeden ze składowych błonnika nierozpuszczalnego)	Małe obniżenie
Oliwa z oliwek o wysokiej zawartości polifenoli (zamiast o niskiej zawartości polifenoli)	Małe obniżenie
Produkty bogate w kwas, α -linolenowy, np olej lniany	Brak wyraźnego efektu
Produkty bogate w średniogańcuchowe SFA (zamiast SFA długogańcuchowych)	Brak wyraźnego efektu
Grejfruty	Brak efektu
Jagody	Obniżenie małe do umiarkowanego
Czosnek	Obniżenie małe do umiarkowanego
Czarna herbata	Przynajmniej małe obniżenie
Ciemna czekolada/produkty z kakao	Przynajmniej małe obniżenie
Napoje alkoholowe	Małe obniżenie
Produkty mleczne (wszystkie, pełnotłuste, odtuszczone)	Brak wyraźnego efektu
Polifenole z winogron	Brak wyraźnego efektu
Synbiotyki	Brak wyraźnego efektu
Białka serwatkowe	Brak wyraźnego efektu
Soki owocowe	Brak efektu
Czerwone mięso	Brak efektu
Słodziki	Brak efektu

PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) — wielonienasycone kwasy tłuszczowe, MUFA (*monounsaturated fatty acids*) — jednonienasycone kwasy tłuszczowe, SFA (*saturated fatty acids*) — nasycone kwasy tłuszczowe

24, 27, 28]. W leczeniu dietetycznym hipertriglicydemii należy ograniczać spożycie alkoholu, węglowodanów, zwłaszcza prostych, oraz zalecić redukcję masy ciała u osób otyłych. W ciężkiej hipertriglicydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju.

Ważne uzupełnienie modyfikacji stylu życia (prawidłowo dobranej diety oraz aktywności fizycznej o odpowiednim natężeniu) może stanowić preparat zawierający substancje pochodzenia roślinnego o naukowo udowodnionym zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) działaniu hipolipemizującym. Aktualnie należą do nich preparaty zawierające monakolinę K oraz preparaty na bazie bergamoty. Monakolina, pochodna czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, jest naturalną lowastatyną, której stosowanie pozwala na redukcję stężenia LDL-C nawet o 20%. Bergamota jest natomiast odmianą pomarańczy pochodzącej z Kalabrii. Wyciąg z tego owocu korzystnie wpływa na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową. Inny przykład postępowania niefarmakologicznego odnosi się do prawidłowej higieny snu (6–8 h/d./osobę dorosłą), zmniejszenia ekspozycji na zanieczyszczenie powietrza czy rzucenia palenia. Należy pamiętać, że oprócz zaleceń zaprzestania palenia, interwencji farmakologicznej (cytyzyna, nikotynowa terapia zastępcza, bupropion, wareniklina), pewnego rodzaju alternatywą w leczeniu pacjentów uzależnionych od nikotyny, którzy nadal palą, w celu redukcji szkód, mimo wyżej wymienionych interwencji, są produkty, które podgrzewają tytoń zamiast go spalać (*heat-not-burn*, np. IQOS — zatwierdzone m.in. przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków [FDA, *Food and Drug Administration*]) [29].

6. Statyny stanowią podstawę farmakoterapii hipolipemizującej. Zgodnie z brzmieniem poprzednich Deklaracji Sopockich [1–3] należy utrzymać i jeszcze raz podkreślić, że statyny są podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, hamując kompetycyjnie aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*). Należą do najlepiej przebadanych leków w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, a ich wpływ na redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych udowodniono w wie-

lu badaniach klinicznych. Spośród stosowanych w Polsce inhibitorów HMG-CoA najskuteczniejsze działanie hipolipemizujące mają rosuwastatyna i atorwastatyna.

Najmniejsza zalecana dawka rosuwastatyny, wynosząca 5–10 mg, jest równoważna co do siły działania hipolipemizującego z 20–30 mg atorwastatyny. Oznacza to, że przeliczenie efektywności hipolipemizującej rosuwastatyny do atorwastatyny odpowiada bardziej stosunkowi 1:3 niż 1:2. Dlatego też dostępność dawek rosuwastatyny 15 mg i 30 mg zwiększa możliwość ich stosowania u pacjentów, którzy dotychczas przyjmowali, odpowiednio, 40 mg i 80 mg atorwastatyny. Pośrednie dawki statyn umożliwiają skuteczniejsze osiągnięcie docelowych wartości LDL-C poprzez indywidualizację terapii. W ostatnim czasie obserwuje się wzrost częstości intensyfikacji leczenia hipolipemizującego związany z przepisywaniem dawek pośrednich statyn przez lekarzy praktyków. Atorwastatyna ulega biotransformacji w wątrobie poprzez system CYP450 3A4, rosuwastatyna zaś jest metabolizowana przez wątrobę jedynie w niewielkim stopniu, wchodząc w interakcje z izoenzymem CYP2C9. Różnice te są ważne ze względu na potencjalne interakcje lekowe, które w przypadku zastosowania rosuwastatyny są bardzo rzadkie. Rosuwastatyna jest przeciwwskazana u chorych z ciężką niewydolnością nerek przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m². Popularne wciąż jest mnemotechniczne rozróżnienie: „atorwastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą nerek” — „rosuwastatyna bezpieczniejsza dla pacjenta z chorobą wątroby”, które może być pomocne przy wyborze konkretnej cząsteczki (wyniki badań PLANET I oraz PLANET II nadal nie doczekały się publikacji). Należy jednak uważać, aby zbyt upraszczając to hasło w praktyce, nie pozbawiać najskuteczniejszego leku hipolipemizującego na naszym rynku (rosuwastatyna) chorych, u których funkcja nerek pozwala na jego stosowanie (tj. przy wartości szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego > 30 ml/min) [30, 31]. Nie można zapominać o konieczności stosowania statyny u chorych po przeszczepieniu nerki i serca. Wiele spośród standardowo stosowanych leków immunosupresyjnych nasila lub wywołuje zaburzenia lipidowe. Niektóre, na przykład cyklosporyna i takrolimus, mogą zwiększać stężenie stosowanych jednocześnie statyn. Należy więc zachować czujność w zakresie występowania ewentualnych działań niepożądanych i indywidualizować schemat dawkowania leków hipolipemizujących.

Nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Tak jak pokazano w nowych zaleceniach zawartych w niniejszym dokumencie, cele terapii są obecnie bardzo rygorystyczne i tylko zastosowanie silnych leków w dużych dawkach pomoże te cele osiągnąć lub pozwoli się do nich zbliżyć. Jeżeli nie osiąga się celu terapii, to należy zwiększyć dawkę lub zmienić stosowaną statynę na skuteczniejszą pod względem redukcji LDL-C. W przypadku atorwastatyny i rosuwastatyny, stosowanych w maksymalnych dawkach, dowiedziono regresji objętości zmian miażdżycowych w zmienionych chorobowo naczyniach wieńcowych (ASTEROID, SATURN) [32, 33].

W 2021 roku w Polsce będzie dostępna kolejna statyna — pitawastatyna. Pitawastatyna obniża stężenie LDL-C o ponad 50%, co lokuje ją w grupie statyn o wysokiej intensywności, obok atorwastatyny i rosuwastatyny. Warto także podkreślić jej znikomy wpływ na glikemię oraz niskie ryzyko interakcji lekowych. Pitawastatyna jest przeciwwskazana jedynie u osób leczonych cyklosporyną oraz lopinawirem/tritonawirem. Zaleca się ostrożność podczas terapii łączonej z fibratami. Zarzutem w stosunku do pitawastatyny jest stosunkowo mały bagaż randomizowanych badań klinicznych, ograniczonych przede wszystkim do osób rasy żółtej.

Rodzinna hipercholesterolemia wymaga intensywnego leczenia hipolipemizującego niezależnie od wyniku badania genetycznego. Cel terapeutyczny u pacjentów z FH zależy od oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjenci z FH z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy lub z innym głównym czynnikiem ryzyka należą do grupy bardzo dużego ryzyka, a celem jest redukcja LDL-C o 50% lub więcej oraz uzyskanie stężenia poniżej 55 mg/dl. Osoby z FH, ale bez wyżej wymienionych czynników, znajdują się w kategorii dużego ryzyka z celem redukcji LDL-C o 50% lub więcej oraz uzyskania stężenia poniżej 70 mg/dl [4].

Lekami pierwszego wyboru są skuteczne statyny (rosuwastatyna i atorwastatyna), następnym krokiem jest terapia skojarzona z ezetimibem [4, 34]. W przypadku pacjentów z FH bardzo dużego ryzyka nieosiągających celu leczenia na maksymalnie tolerowanej terapii skojarzonej silną statyną i ezetimibem oraz u tych z nietolerancją statyn należy włączyć inhibitory PCSK9 (PCSK9i), refundowane w Polsce w ramach programów lekowych. W zakresie nowszych terapii dużą skuteczność wykazano także dla inkisiranu, podawanego w zastrzyku raz na pół roku, należącego do związków typu siRNA (ang. *small interfering ribonucleic acid*) oraz kwasu bem-

pediowego działającego na liazę ATP-cytrynianową. Nowym kierunkiem jest ponadto ewinakumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne hamujące białka podobne do angiopoetyny 3 (ANGPTL3), o szczególnej, potencjalnej roli przy współistnieniu hipercholesterolemii z hipertriglicerydemią [4, 35, 36]. Istnieją niedostępne w Polsce leki hipolipemizujące o odrębnych mechanizmach, przeznaczone dla homozygotycznych, ciężkich hipercholesterolemii rodzinnych (np. mipomersen).

Należy podkreślić, że celem nadrzędnym leczenia pacjentów z HF jest zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym poprzez wczesne rozpoznanie i efektywne leczenie.

7. Podwyższone stężenie Lp(a) łączy się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Lipoproteina (a) jest to cząstka podobna do LDL, jednakże w odróżnieniu od niej zawiera dodatkowo apolipoproteinę a, która wywodzi się ewolucyjnie z plazminogenu i może wpływać na proces fibrylizy. Podwyższone stężenia Lp(a) wiążą się ze zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od stężenia LDL-C oraz innych czynników ryzyka. Szacuje się, że 1 na 5 osób ma stężenie Lp(a) powyżej 50 mg/dl, a bardzo wysokie stężenie — Lp(a) powyżej 180 mg/dl — nawet 1 na 100 osób [36, 37]. *Locus* genu *LPA* na chromosomie 6 (6q26–27) jest jednym z najsilniejszych determinantów choroby wieńcowej. Wykazano, że związek pomiędzy wariantami genu *LPA* a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi utrzymywał się u osób z LDL-C wynoszącym maksymalnie 70 mg/dl na terapii statynami [38].

Oznaczenie stężenia Lp(a) powinno się rozważyć u każdego dorosłego raz w życiu, aby wcześniej zidentyfikować chorych z bardzo wysokim stężeniem Lp(a) — powyżej 180 mg/dl — i ryzykiem sercowo-naczyniowym porównywalnym do osób z HeFH [4]. Oznaczenie Lp(a) należy jednak w szczególności wykonać u pacjentów z:

- obciążającym wywiadem rodzinnym przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*);
- ryzykiem sercowo-naczyniowym granicznym, pomiędzy umiarkowanym a wysokim;
- przedwczesną ASCVD lub nawracającą mimo optymalnej kontroli LDL-C;
- wywiadem rodzinnym w kierunku wysokiego stężenia Lp(a) — powyżej 90 mg/dl — u krewnego 1. stopnia [39].

Tabela 5. Związek ryzyka sercowo-naczyniowego ze stężeniem lipoproteiny (a)

Stężenie lipoproteiny (a)		Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe
[mg/dl]	[nmol/l]	
18–40	32–90	Mały
40–90	90–200	Umiarkowany
90–180	200–400	Duży
> 180	> 400	Bardzo duży

Tabela 6. Przykładowe terapie obniżające stężenie lipoproteiny (a)

Terapia	Obniżenie stężenia lipoproteiny (a)	Wpływ na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych
Niacyna	19–39%	Brak redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych
Inhibitory PCSK9	20–30%	Subanalizy z badań klinicznych wskazują na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych ze stężeniem lipoproteiny (a) > 100 mg/dl
Afereza lipoprotein	70–75%	Długoterminowa terapia obniża roczną częstość dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 80–85%

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stężeniem Lp(a) można oszacować jako małe, umiarkowane, duże i bardzo duże na podstawie zakresów jej wartości (tab. 5) [40].

Zmiana stylu życia, w tym dieta i aktywność fizyczna, mają minimalny wpływ na stężenie Lp(a). Obecnie dostępne komercyjnie leki w niezadowalającym stopniu obniżają stężenie Lp(a), z dostępnych w Polsce terapii efektywna jest aferza lipoprotein (tab. 6). Szczególnie nieefektywne w walce z podwyższonymi stężeniami Lp(a) są statyny. W dotychczasowych analizach wskazuje się, że obniżenie Lp(a) o 100 mg/dl powinno się przełożyć na długoterminową wynoszącą 45% redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie w 3. fazie badań klinicznych znajdują się nowe leki ukierunkowane na apolipoproteinę a (ASO, *antisense oligonucleotide*), które mogą obniżyć stężenie Lp(a) nawet o 90% (pelakarsen, olpasiran) [40–45].

8. Tolerancja statyn jest regułą z nielicznymi wyjątkami. Wszystkie statyny, także najskuteczniejsze — atorwastatyna i rosuwastatyna — są bardzo dobrze tole-

rowane przez pacjentów, a częstość występowania swoistych działań niepożądanych jest rzadka. Grupa statyn obarczona jest jednak silnym efektem nocebo, a częstość zgłaszanych objawów niepożądanych nie jest zwiększona przy zaślepionym podawaniu leku w stosunku do placebo, co udowodniono między innymi w niedawno przeprowadzonym badaniu SAMSON.

Pacjenci powinni być jednak informowani o objawach związanych z wystąpieniem rzadkich istotnych klinicznie objawów niepożądanych statyn. Objawy, szczególnie te związane z mięśniami, są powodem zaprzestawania leczenia, mimo ich łagodnego charakteru i udowodnionych silnych korzyści statyn w postaci zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym. Objawy mięśniowe pojawiają się u 5–20% chorych leczonych statynami według danych z badań klinicznych i dotyczą zazwyczaj proksymalnych mięśni kończyn i pleców, są symetryczne i mogą mieć różny charakter (ból, skurcze, sztywność, osłabienie). Charakterystyczne jest pojawienie się dolegliwości po włączeniu statyny i ustąpienie po zaprzestaniu jej stosowania. Rabdomioliza jest rzadkim, ciężkim powikłaniem (1–3/100 000 pacjentów/rok) i charakteryzuje się współistnieniem dolegliwości bólowych oraz wysokiego stężenia CK, przekraczającym przynajmniej 10-krotnie górną granicę normy. Powikłaniem rabdomiolizy może być ostre uszkodzenie nerek. Warto zaznaczyć, że mioglobinuria nie jest obecnie warunkiem koniecznym do rozpoznania rabdomiolizy [46–48].

Jako nietolerancję statyn związaną z objawami mięśniowymi należy definiować nietolerancję co najmniej trzech różnych statyn, także tych stosowanych w zmniejszonych dawkach. Jednymi z istotniejszych czynników ryzyka objawów mięśniowych po statynach są interakcje z powszechnie stosowanymi lekami, to jest z fibratami (gemfibrozil), antybiotykami z grupy makrolidów (erytromycyna, klarytromycyna), lekami przeciwgrzybiczymi (flukonazol, itraconazol), a także cyklosporyną, amiodaronem, werapamilem, diltiazem, amlodipiną, nefazodonem, danazolem, ranolazyną, wybranymi inhibitorami proteazy w terapii zakażeń HIV. Inne czynniki, to jest starszy wiek (> 75 lat), płeć żeńska, niski współczynnik masy ciała (BMI, *body mass index*), upośledzona funkcja nerek i wątroby, wywiad dolegliwości mięśniowych, cukrzyca, zakażenie HIV, rodzaj i dawka statyny, niedoczynność tarczycy, ostra infekcja, niskie stężenie witaminy D3, również sprzyjają wystąpieniu dolegliwości mięśniowych po statynach. W algorytmie postępowania w objawach mięśniowych po statynach należy

uwzględnić oznaczenie CK. W przypadku 10-krotnie podwyższonych wartości powyżej górnej granicy normy niezależnie od tego, czy nadal występują dolegliwości mięśniowe, należy odstawić statynę i monitorować funkcję nerek i CK co 2 tygodnie aż do normalizacji. Następnie wskazane jest ponowne włączenie statyny.

W przypadku objawów mięśniowych i CK podwyższonej 4- do 10-krotnie powyżej normy należy rozważyć odstawienie statyny do czasu ustąpienia objawów i normalizacji CK. Po normalizacji CK można włączyć ponownie inną statynę w mniejszej dawce. W przypadku nawrotu objawów i nieosiągnięcia celu leczenia należy rozważyć dodanie ezetimibu do statyny, a następnie PCSK-9i. Leki te można stosować także w monoterapii [49]. Jeśli stężenia CK pozostają podwyższone, to należy rozważyć diagnostykę miopatii i dalszą diagnostykę neurologiczną, endokrynologiczną, reumatologiczną.

Natomiast w przypadku utrzymujących się dolegliwości mięśniowych i wartości CK poniżej 4-krotności górnej granicy normy można rozważyć odstawienie czasowe statyny na okres 6 tygodni, następnie po ustąpieniu objawów można włączyć tą samą lub inną statynę w mniejszej dawce. Z alternatywnych rozwiązań można rozważyć schemat stosowania atorwastatyny lub rosuwastatyny w mniejszych dawkach, 5–10 mg/dobę, z częstością 1–3 razy w tygodniu [4].

Można także rozważyć oznaczenie stężenia witaminy D3 i wyrównanie jej niedoboru, a także suplementację koenzymem Q10. Zawsze należy ustalić, czy wzrost wartości CK nie wystąpił po wysiłku fizycznym.

Przy takim postępowaniu ponad 90% osób jest w stanie tolerować statyny. Wydaje się więc, że prawdziwa nietolerancja statyn dotyczy jedynie kilku procent chorych [27]. Szczególnie w przypadku objawów mięśniowych po statynach dominującą rolę także odgrywa efekt nocebo, zatem ustalenie związku przyczynowego musi być podejmowane z krytycyzmem.

Innym objawem niepożądanym statyn jest łagodne zwiększenie aktywności ALT, które dotyczy 0,5–2% pacjentów, najczęściej po silnych statynach w dużych dawkach. Klinicznie istotne zwiększenia aktywności ALT 3-krotnie powyżej normy wymaga czasowego odstawienia statyny do czasu normalizacji ALT. Nie udowodniono jednak istotnej hepatotoksyczności statyn, a progresja do niewydolności wątroby jest wyjątkowo rzadka.

W monitorowaniu chorych na terapii statyną o wysokiej intensywności lub z insulinoopornością, zespołem metabolicznym, otyłością nie wolno zapominać o okre-

sowej kontroli glikemii lub stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych po statynach szczególnie istotne jest edukowanie chorych i podkreślanie niezaprzeczalnych korzyści z ich zastosowania oraz niskiego ryzyka objawów bezpośrednio zagrażających życiu [4].

9. Niestatynowe opcje terapii dyslipidemii: inhibitory PCSK9, ezetimib, fenofibrat, eikozapent, inklisiran i afereza lipoprotein, stanowią ważną część leczenia.

Należy zauważyć, że mimo ogromnej skuteczności wyłącznie leczenie — nawet najsilniejszymi statynami — nie zawsze pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów. Alternatywną dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny metodą osiągania celów terapii w zakresie docelowego stężenia LDL-C jest dołączenie do statyny selektywnego inhibitora wchłaniania cholesterolu — ezetimibu. Po podaniu doustnym wiąże się on z rąbkami szczoteczki jelita cienkiego i wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroidów roślinnych w jelitach, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U chorych z hipercholesterolemią ezetimib istotnie zmniejsza stężenie TC, LDL-C, apoB oraz triglicerydów, natomiast zwiększa stężenie HDL-C. Na podstawie wyników badania IMPROVE-IT wykazano, że połączenie ezetimibu nawet z jedną z najstarszych i słabo działających statyn — simwastatyną — powoduje, że znacznie więcej pacjentów leczonych ezetimibem i statyną osiągało docelowe stężenia LDL-C, a także charakteryzowało się mniejszym stężeniem białka C-reaktywnego oznaczanego testem o wysokiej czułości niż chorzy leczeni samą statyną [50]. Ponadto osiągnięcie dodatkowych korzyści wyrażonych redukcją procesu zapalnego przekłada się na poprawę rokowania osób leczonych takim połączeniem, powodując zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Według aktualnych wytycznych europejskich ezetimib jest zalecany również jako alternatywa u pacjentów nietolerujących statyn lub osób, u których wartości docelowe LDL-C nie są osiągnięte mimo ich stosowania.

Kolejną metodą leczenia, na którą z pewnością z roku na rok trzeba zwracać coraz baczniejszą uwagę, jest stosowanie PCSK9i. Są one ukierunkowane na białko (PCSK9) regulujące katabolizm receptorów dla LDL (LDLR, *LDL receptor*). Podwyższone stężenia/funkcja tego białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR przez promowanie

katabolizmu lizosomalnego LDLR i zwiększa stężenie LDL-C w osoczu. Inhibitory PCSK9, będące przeciwciałami monoklonalnymi neutralizującymi PCSK9, obniżają stężenie LDL-C o około 60%, niezależnie od zastosowania innej terapii hipolipemizującej [51]. Wyniki najnowszych badań z udziałem PCSK9i wskazują, że osiągnięte bardzo istotne obniżenie LDL-C wiąże się ze zmniejszeniem incydentów sercowo-naczyniowych i redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zmniejszenie objętości blaszek) [52–54]. Pacjenci charakteryzujący się bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną), przyjmujące maksymalnie tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezą, jak również te, które nie tolerują statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C, to kandydaci do stosowania tych leków. Niemniej jednak, mimo udowodnionej skuteczności PCSK9i, istotnym argumentem blokującym powszechne stosowanie tego nowoczesnego leczenia w Polsce jest bariera ekonomiczna i brak refundacji tych leków poza dwoma programami lekowymi — ich zakres został ostatnio znacząco rozszerzony, co stwarza nadzieję, że polscy pacjenci otrzymają dostęp do tej nowoczesnej terapii zbliżony do innych krajów europejskich.

Bardzo obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz mieszaną dyslipidemią jest zarejestrowany w grudniu 2020 roku w Europie inkisiran. Lek ten należy do grupy siRNA i hamuje wytwarzanie białka PCSK9 w wątrobie. Jak wykazano w badaniach klinicznych ORION, inkisiran obniża stężenie LDL-C o około 50% przy niskim odsetku działań niepożądanych, związanych głównie w odczynami w miejscu iniekcji (1:10 osób). Należy podkreślić rewolucyjne w lekach hipolipemizujących dawkowanie leku — podaje się go dwa razy do roku, co rozwiązuje problem *non-compliance*, będący jednym z najistotniejszych problemów związanych ze statynami.

Należy pamiętać, że u pacjentów z dyslipidemią atrogenną statyna w monoterapii nie zabezpiecza w pełni przed incydentami sercowo-naczyniowymi. U tych osób optymalnym sposobem leczenia, zwłaszcza w przypadku obciążenia współistniejącą cukrzycą lub zespołem metabolicznym, jest stosowanie statyny wraz z fenofibratem, co ułatwia osiągnięcie drugorzędowego celu terapii, jakim jest normalizacja stężenia nie-HDL-C [55]. Ostatnio opublikowane wyniki badania ACCORDION sugerują możliwy wpływ dodanego do statyny fenofibratu

na zmniejszenie wieloletniej śmiertelności całkowitej u cukrzyków [56].

Jeśli występuje izolowana ciężka hipertriglicerydemia, leczenie rozpoczyna się od fibratu w monoterapii, co stanowi również prewencję wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

U pacjentów ze stężeniem triglicerydów 135–499 mg/dl z kategorii dużego i bardzo dużego ryzyka należy rozważyć zastosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych z grupy omega 3 (ester etylowy kwasu eikozapentaenowego 2 × 2 g/d.) w połączeniu ze statynami. Leki te mogą obniżyć stężenie triglicerydów nawet o 30–45%.

Jak wykazano w badaniu REDUCE-IT, ikozapent (nieдоступny w Polsce ester etylowy kwasu eikozapentaenowego [EPA, *eicosapentaenoic acid*]) stosowany w dawce 2 g dwa razy dziennie w połączeniu ze statyną zmniejszył istotnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz obniżył stężenie triglicerydów o 18%. Danych tych nie można ekstrapolować na inne dawki i inne preparaty omega 3, z reguły niewykazujące działania na kliniczne zdarzenia niepożądane. Terapia kwasami z grupy omega 3 jest bezpieczna, a działania niepożądane obejmują głównie zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego [4].

Ostatnią formą leczenia, o której należy w tym miejscu wspomnieć, jest afereza lipoprotein. Afereza lipoproteinowa jest bardzo skutecznym zabiegiem pozaustrojowego oczyszczenia krwi lub osocza z cząstek LDL, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*) i Lp(a), jednak musi być cyklicznie powtarzana co 1–2 tygodnie. Jednorazowo można usunąć 60–80% LDL-C i Lp(a). Aferezę lipoprotein należy rozważyć u pacjentów, którzy mimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących i diety, nadal charakteryzują się stężeniem LDL-C powyżej rekomendowanego celu. Obecnie jest to jednak terapia dedykowana raczej pacjentom z wysokim stężeniem Lp(a) — powyżej 100 mg/dl — i z chorobą układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy.

Podsumowując, podstawę modyfikacji lipidogramu i interwencji leczniczych w dyslipidemii ujęto graficznie na piramidzie farmakoterapii hipolipemizującej (ryc. 4). Aktywność fizyczna i modyfikacja stylu życia, a następnie leczenie statyną, leczenie statyną w połączeniu z innym lekiem hipolipemizującym (ezetimib/fenofibrat/kwasy omega 3) i ewentualnie uzupełnienie farmakoterapii o kolejny, nowoczesny lek hipolipemizujący (PCSK9i/inkisiran) stanowią standard leczenia pacjentów. Inhibitory PCSK9, alirokumab i ewoloku-



Rycina 4. Piramida farmakoterapii hipolipemizującej; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9; SPC (*single-pill combination*) — preparat złożony

mał zostały już wprowadzone do rutynowego leczenia w ramach programów lekowych w dwóch wskazaniach: pewnym klinicznym rozpoznaniu FH oraz po przebytym zawale serca (szczegółowe kryteria opisano w punkcie 10. Deklaracji).

10. Dzięki rozwojowi medycyny i farmakoterapii możliwe jest istotne poprawienie skuteczności leczenia dyslipidemii w Polsce. Mimo to, tak jak napisano we wprowadzeniu dokumentu, w dalszym ciągu osiąganie celów terapeutycznych w zakresie leczenia dyslipidemii jest niewystarczające i nieznacznie przekracza 10% również w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem. Szczególnie ważne jest identyfikowanie przyczyn tak słabej w naszym kraju kontroli dyslipidemii. Najczęściej popełnianymi błędami w leczeniu statynami jest nihilizm terapeutyczny, stosowanie zbyt małych dawek leków i preparatów zbyt słabych statyn, zaprzestawanie leczenia w przypadku wystąpienia objawów mięśniowych po statynach [57]. Mimo że u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową leczenie hipolipemizujące powinno być najczęściej bezterminowe, u wielu z nich dawka statyny jest zmniejszana (najczęściej po stwierdzeniu osiągnięcia docelowego LDL-C w badaniu kontrolnym) lub, co gorsza, lek jest odstawiany.

W ostatnim czasie dzięki rozwojowi farmakoterapii dostępnych jest coraz więcej metod, które potencjalnie mogą poprawić współpracę z pacjentami i chociaż w niewielkim stopniu zredukować trudności w osiąganiu docelowych wartości stężeń lipidów. Należy tu wymienić

zwłaszcza preparaty zawierające pośrednie dawki statyn (rosuwastatyny 15/30 mg), pozwalające na miareczkowanie efektu hipolipemizującego i wyliczenie optymalnej dla leczonego pacjenta dawki, oraz SPC. Zwłaszcza te ostatnie stanowią ogromny przełom na rynku farmaceutycznym. Obecnie dysponujemy w Polsce SPC zawierającymi w jednej tabletkce dwa leki hipolipemizujące:

- atorwastatynę i ezetimib;
- rosuwastatynę i ezetimib.

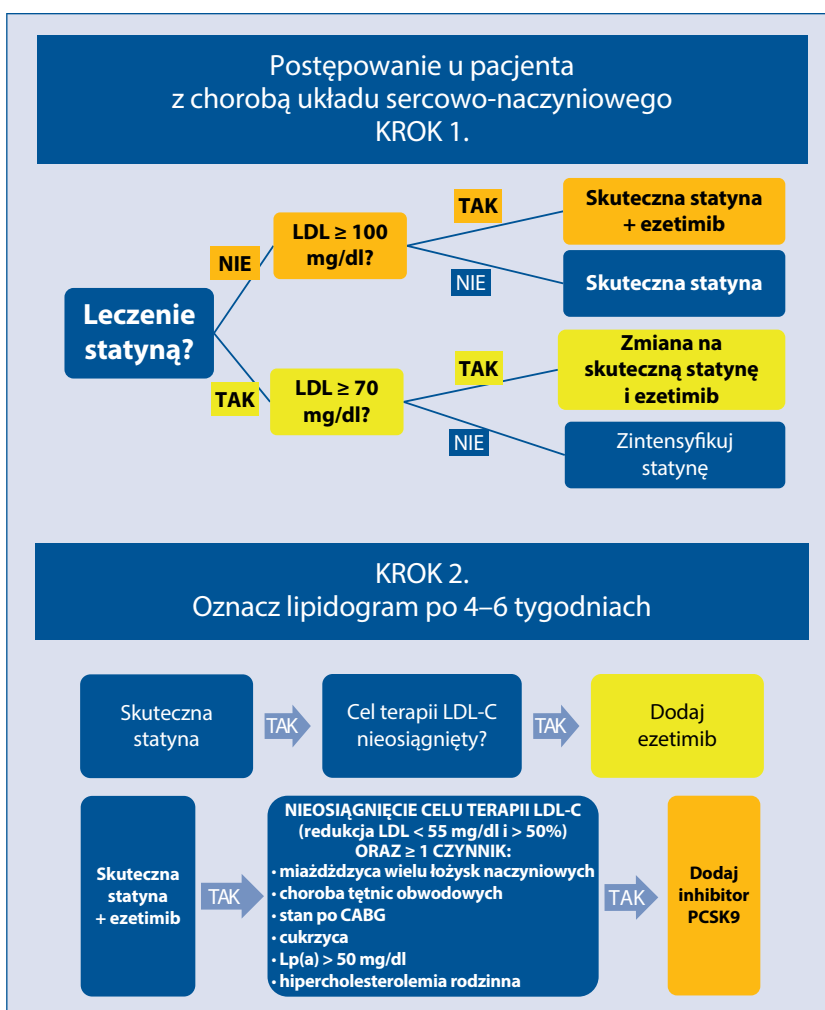
Szczególnie istotne jest pojawienie się na rynku SPC rosuwastatyny i ezetimibu, zawierających najwyższe dopuszczalne dawki tych leków (SPC R/E 40/10).

Zgodnie z nowym stanowiskiem grupy roboczej Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) w grupie pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, ze stężeniem LDL-C 100 mg/dl lub więcej, którzy dotychczas nie otrzymywali farmakoterapii hipolipemizującej (w tym statyny w monoterapii), terapia skojarzona statyną o wysokiej intensywności w połączeniu z ezetimibem jest rekomendowana jako terapia pierwszego wyboru (ryc. 5) [58]. Należy jednak pamiętać o priorytecie osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki statyn.

Należy także zaznaczyć, że od 2019 roku w Polsce realizowany jest program leczenia FH PCSK9i. Leki te są refundowane w 100%, jeśli spełni się określone kryteria. W Polsce dostępne są dwa preparaty PCSK9i: alirokumab i ewolokumab. Leki te stanowią trzecią linię leczenia hipercholesterolemii oraz stanu po przebytym zawale serca, gdy na dotychczasowej terapii statyną (lek pierwszego rzutu) i ezetimibem (lek drugiego rzutu dodawany do statyny) nie osiąga się zaleconego przez lekarza celu leczenia.

Kryteria włączenia do programu lekowego leczenia FH (wszystkie kryteria muszą być spełnione):

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) pewna diagnoza HeFH, tj. > 8 punktów w skali *Dutch Lipid Clinic Network*;
- 3) spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia LDL aferezą, a w przypadku pacjentów już leczonych spełnianie tych kryteriów w chwili rozpoczęcia leczenia LDL aferezą;
- 4) kryteria kwalifikacji do LDL aferezy: LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) mimo stosowania diety i:
 - a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, tj.: atorwastatyną w dawce 80 mg lub rosuwastatyną w dawce 40 mg, a następnie atorwastatyną w dawce 40–80 mg lub rosuwastatyną w dawce 20–40 mg w skojarzeniu z ezetimi-



Rycina 5. Nowy algorytm leczenia dyslipidemii zaproponowany przez Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS, *European Atherosclerosis Society*) w 2021 roku (opracowano na podstawie [58], zmodyfikowano); LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; Lp(a) — lipoproteina (a); PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9

bem w dawce 10 mg; stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc

lub

b) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetimibem w dawce 10 mg, stosowanego przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc.

Dodatkowo w ostatnich miesiącach program został rozszerzony o pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Kryteria włączenia do programu lekowego pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wszystkie wymienione niżej muszą być spełnione):

- 1) wiek ≥ 18 lat;
- 2) LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) mimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetimibem. Wymaga się, aby całkowity okres leczenia trwał co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetimib). W przypadku pacjentów z podejrzeniem rabdomiolizy związanej z podawaniem statyn okres leczenia ustala lekarz prowadzący zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*)/EAS;
- 3) przebyty zawał serca diagnozowany inwazyjnie,

który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz

a) z dodatkowo przeżytym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako wynoszące $\geq 50\%$ zwężenie światła naczyń w ≥ 2 naczyniach

lub

b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:

- choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*), tj.:
 - chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI, *ankle-brachial index*) $< 0,85$
 - przeżyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych,
 - amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej;
- choroba tętnic mózgowych, tj.:
 - przeżyty udar mózgu niedokrwienny lub
 - przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischaemic attack*).

Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być ponadto kwalifikowani pacjenci, którzy są obecnie leczeni ewolokumabem lub alirokumabem i spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego w chwili rozpoczęcia leczenia ewolokumabem lub alirokumabem oraz nie spełnili kryteriów opisanych w punkcie 3).

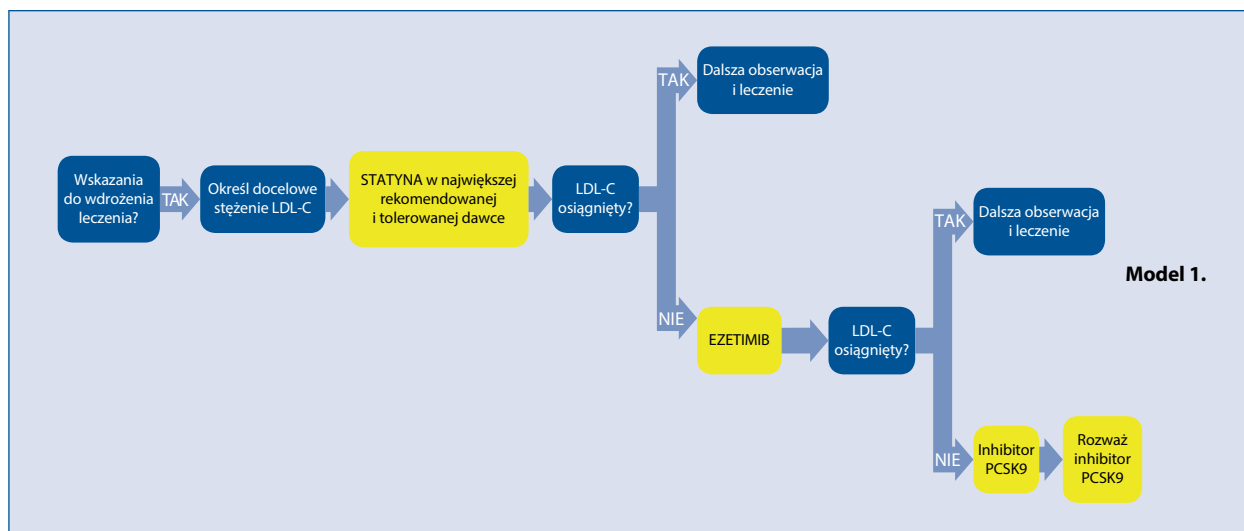
11. Leczenie hipolipemizujące jest istotne w dobie pandemii COVID-19. Od początku pandemii podkreślano, że przewlekłe leczenie dyslipidemii powinno być kontynuowane u każdej osoby zakażonej SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Pandemia spowodowała jednak potwierdzone pogorszenie kontroli czynników ryzyka krążeniowego, wzrost inercji terapeutycznej i ignorowanie koniecznej kontroli efektów i potrzeby eskalacji leczenia. Ukazywały się prace sugerujące, że dodatkowe, immunomodulacyjne i przeciwzapalne właściwości statyn mogą wspomagać leczenie COVID-19. Dane takie nie zostały jednak jak dotąd zweryfikowane w kontrolowanych, prospektywnych badaniach klinicznych. Wyniki badań retrospektywnych

wykazują korzyści ze stosowania statyn u pacjentów z COVID-19, które mogłyby opierać się na ich:

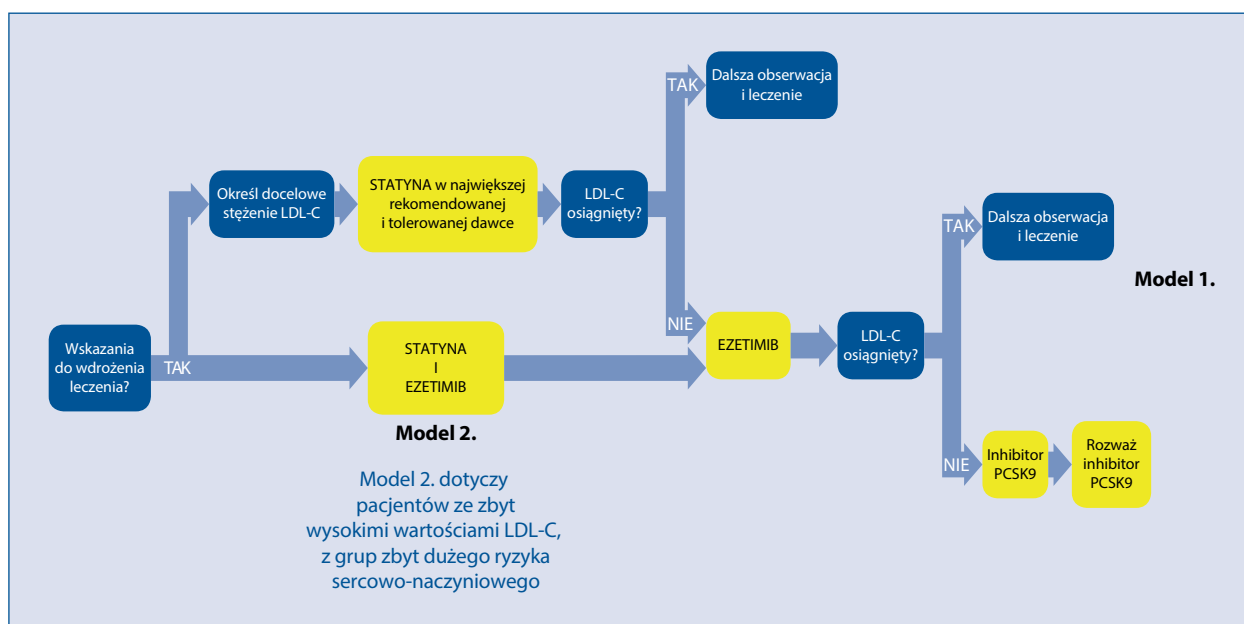
- działaniu przeciwzapalnym (zmniejszanie stężeń interleukiny 6 [IL-6], interleukiny 8 [IL-8], oddziaływanie na aktywację limfocytów T);
- działaniu przeciwzakrzepowym (wzrost wydalania tlenu azotu, poprawa czynności śródbłonna, wpływ na agregację płytek, zmniejszenie produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1);
- potencjalnym efekcie zmniejszania wejścia SARS-CoV-2 (kilka teorii, wzajemnie sprzecznych, związanych z modyfikowaniem składu błon komórkowych);
- potencjalnym wpływie na ekspresję enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*);
- innych mechanizmach, na przykład opisanym hamującym wpływie statyn na Mpro — główną proteazę SARS-CoV-2 (nie wiadomo, czy efekt taki wywierają stężenia statyn obecne w organizmie).

Ograniczenie dostępności do lekarza wymuszać powinno odpowiednie modyfikacje naszych algorytmów postępowania, tak aby pacjent z dyslipidemią w dobie COVID-19 otrzymał jak najszybciej skuteczne leczenie, które mogłoby być kontynuowane w systemie teleporad. Racjonalne wydaje się zatem, aby maksymalnie skrócić algorytmy postępowania, nawet gdy oficjalnie nie zalecają tego jeszcze towarzystwa naukowe. Wydaje się, że skuteczne leczenie powinno być podane jak najszybciej, zwłaszcza w grupach pacjentów wysokiego, bardzo wysokiego i ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Tak więc można rozważyć takie postępowanie, w którym na przykład zastrzyk obniżający LDL-C (PCSK9i) powinien podany być ze statyną już w pierwszej dobie leczenia, przy przyjęciu. Takie właśnie podanie ewolokumabu (najlepiej przebadany PCSK9i w świeżym zawałe serca) zapewnia uzyskanie normolipemii (prawidłowy, docelowy LDL-C) już w okresie hospitalizacji, a nie wiele tygodni po opuszczeniu szpitala. Podobnie pacjent z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i wysokim wyjściowym stężeniem LDL-C powinien co do zasady od razu otrzymać kombinację statyny i ezetimibu, a nie czekać kilka tygodni na określenie skuteczności podanej statyny. Rozumowanie takie zaprezentowano na trzech poniższych modelach, będących swoistą interpretacją obowiązujących wytycznych leczenia w Europie.

Model pierwszy (ryc. 6 [4]) zaczerpnięty jest z obowiązujących wytycznych Europejskiego Towarzystwa



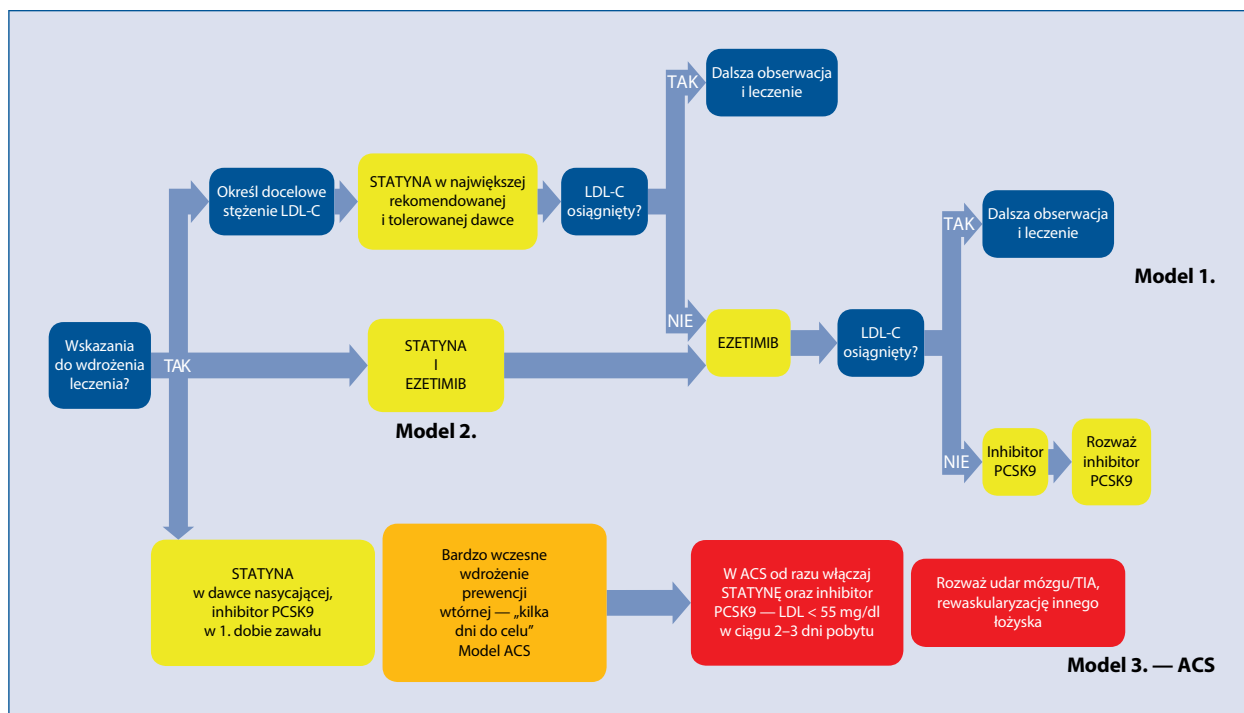
Rycina 6. Model pierwszy — trójstopniowy algorytm leczenia hipercholesterolemii promowany i obowiązujący od 2019 roku dla kardiologów w Europie; model obowiązkowy w 2020 roku, opracowany przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano); LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtilizyny/kexiny typu 9



Rycina 7. Model drugi — przyspieszony algorytm dojścia do ewentualnego leczenia inhibitorem proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*); opracowany na podstawie modelu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2020 roku (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano) model autorstwa Krzysztofa J. Filipiaka; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

Kardiologicznego i zaleca rozpoczęcie terapii od statyny, po kilku tygodniach dołączenie ezetimibu (drugi doustny lek o innym mechanizmie działania), a jak to nie zadziała — wdrożenie dodatkowych zastrzyków z PCSK9i.

W obecnej sytuacji, w dobie COVID-19, nie można jednak w wielu przypadkach czekać kilku tygodni na dojście do celu lipidowego (problem z kontaktem z lekarzem zlecającym lub lekarzem rodzinnym), nie warto również u pacjentów rozpoczynać leczenia nawet



Rycina 8. Model trzeci — proponowane postępowanie terapeutyczne dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS, *acute coronary syndrome*), tj. wczesne podanie inhibitora proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 łącznie ze statyną; opracowany na podstawie modelu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2020 roku (opracowano na podstawie [4], zmodyfikowano) model autorstwa Krzysztofa J. Filipiaka do rozważenia w przyszłości także u innych chorych — tych z udarem mózgu, przejściowym incydem niedokrwiennym ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*), rewaskularyzacją innego łóżyska; pozostałe skróty — patrz ryc. 7

najwyższą dawką statyny, jeżeli wiemy, że i taknie zapewni ona osiągnięcia celu lipidowego. W takich wypadkach warto zastosować model drugi — przyspieszyć algorytm — od razu podać statynę z ezetimibem i za kilka tygodni sprawdzić, czy nie potrzeba jeszcze dołożyć PCSK9i (ryc. 7).

Wydaje się jednak, że i to za mało w przypadku pacjentów najwyższego ryzyka — takich jak chorzy ze świeżym zawałem serca. Na podstawie badań EVOPACS i EVACS z ewolokumabem możemy aktualnie postulować łączne podawanie dużej dawki statyny i zastrzyku z ewolokumabu bezpośrednio przy przyjęciu pacjenta do szpitala. Część ekspertów nie widzi już tutaj miejsca na ezetimib. Połączenie statyny i ewolokumabu pozwala bowiem u większości tak leczonych pacjentów dojść do optymalnego LDL-C — poniżej 55 mg/dl — już w trakcie 3–4-dniowej hospitalizacji. To właśnie legło u podstaw zaproponowanego przez nas modelu trzeciego, dla pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (ryc. 8).

Proponowane, zmodyfikowane algorytmy postępowania mogłyby ułatwić opiekę nad pacjentami z dyslipidemią w czasach COVID-19. Ograniczenie kontaktu z lekarzem nie sprzyja bowiem optymalnej opiece, utrud-

niając realizację zarówno programu lekowego z PCSK9i przeznaczonego dla pacjentów z HF, jak i nowego programu lekowego z PCSK9i przeznaczonego dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, który ma wejść do praktyki w ostatnich miesiącach 2021 roku.

KONFLIKT INTERESÓW

Filip M. Szymański — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Bausch Health, Sanofi, Adamed, Krka, Sandoz Polska, Zentiva, Viatrix (Mylan), USP Zdrowie sp. z o.o.; Agnieszka Mickiewicz — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych: Krka, Sanofi, Amgen, Novartis, Zentiva, Egis, Servier; Grzegorz Dzida — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Krka, Polpharma, Viatrix (Mylan); Iwona Górczyca-Głowacka — nie zgłasza konfliktu interesów; Dariusz Kozłowski — nie zgłasza konfliktu interesów; Krystyna Widecka — nie zgłasza konfliktu interesów; Zbigniew Krasieński — nie zgłasza konfliktu interesów; Adam Kobayashi — nie zgłasza konfliktu interesów; Dagmara Hering — nie zgłasza konfliktu interesów; Katarzyna Mizia-Stec — nie zgłasza konfliktu interesów; Jarosław D.

Kasprzak — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych: Amgen, Sanofi, Polpharma, Servier, Pfizer, Aflofarm, AstraZeneca, Novartis; Tomasz Zubilewicz — nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof Narkiewicz — udział w sesjach satelitarnych/warsztatach: Egis, Krka, Servier; Marek Koziński — nie zgłasza konfliktu interesów; Anna E. Piatek — nie zgłasza konfliktu interesów; Anna Ryś-Czaporowska — nie zgłasza konfliktu interesów; Beata Chełstowska — nie zgłasza konfliktu interesów; Stefan Grajek — nie zgłasza konfliktu interesów; Marcin Welnicki — wynagrodzenia za wykłady, szkolenia, materiały edukacyjne przygotowane dla firm farmaceutycznych — Egis, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, Apotex, Aurotivas, Polpharma, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Krka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Teva, Valeant; Artur Mamcarz — udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich następujących producentów leków: Adamed, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi-Aventis, Servier, Zentiva; Marcin Barylski — nie zgłasza konfliktu interesów; Beata Wożakowska-Kaplon — honoraria wykładowe, udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych, badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier; Miłosz J. Jaguszewski — nie zgłasza konfliktu interesów; Marcin Gruchała — nie zgłasza konfliktu interesów; Krzysztof J. Filipiak — udział w sesjach satelitarnych, w grupach doradczych polskich i europejskich, granty badawcze i badania kliniczne sponsorowane przez następujących producentów leków/testów diagnostycznych: Adamed, Alfasigma, Amgen, AstraZeneca, Bausch Health, Bayer, Berlin-Chemie/Menarini, Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Merck, Mylan, Sandoz, Sanofi, Servier, Zentiva.

PIŚMIENNICTWO

1. Wożakowska-Kaplon B, Filipiak KJ, Mamcarz A, et al. [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] [Article in Polish]. *Kardiologia Polska*. 2014; 72(9): 847–853, doi: [10.5603/KP.2014.0182](https://doi.org/10.5603/KP.2014.0182), indexed in Pubmed: [25231425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25231425/).
2. Filipiak KJ, Cybulska B, Dudek D, et al. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce — Deklaracja Sopotcka. Stanowisko ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń*. 2011; 8: 1–4.
3. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B, et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland — Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiol J*. 2018; 25(6): 655–665, doi: [10.5603/CJ.2018.0141](https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0141), indexed in Pubmed: [30600830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600830/).
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–188, doi: [10.1093/eurheartj/ehz455](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455), indexed in Pubmed: [31504418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504418/).
5. Akiyama LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(9): e016461, doi: [10.1136/bmjopen-2017-016461](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016461), indexed in Pubmed: [28864697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864697/).
6. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, et al. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(24): e013225, doi: [10.1161/JAHA.119.013225](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225), indexed in Pubmed: [31838973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838973/).
7. Bruckert É, Gallo A. L'hypercholestérolémie familiale. *Bull Acad Natl Méd*. 2017; 201(7-9): 1323–1334, doi: [10.1016/s0001-4079\(19\)30398-x](https://doi.org/10.1016/s0001-4079(19)30398-x).
8. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. *Atherosclerosis*. 2016; 249: 52–58, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.025), indexed in Pubmed: [27062410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062410/).
9. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Polish Lipid Expert Forum. [Management of familial heterozygous hypercholesterolemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum] [Article in Polish]. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(1): 107–111, indexed in Pubmed: [23348551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348551/).
10. Knowles JW, Rader D, Khoury M. Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. *JAMA*. 2017; 318(4): 381, doi: [10.1001/jama.2017.8543](https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543).
11. Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic hypercholesterolemia and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21(6): 43, doi: [10.1007/s11886-019-1130-z](https://doi.org/10.1007/s11886-019-1130-z), indexed in Pubmed: [31011892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011892/).
12. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet*. 2013; 381(9874): 1293–1301, doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)62127-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62127-8).
13. Futema M, Bourbon M, Williams M, et al. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 457–463, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006), indexed in Pubmed: [30270085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270085/).
14. Pająk A, Szafranek K, Polak M, et al. WOBASZ Investigators. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland: the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(9): 642–652, doi: [10.20452/pamw.3464](https://doi.org/10.20452/pamw.3464), indexed in Pubmed: [27452484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27452484/).
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(6): 636–648, doi: [10.1177/2047487315569401](https://doi.org/10.1177/2047487315569401), indexed in Pubmed: [25687109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25687109/).
16. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 243–250, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018), indexed in Pubmed: [26812002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26812002/).
17. Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ*. 2012; 344: d8136, doi: [10.1136/bmj.d8136](https://doi.org/10.1136/bmj.d8136), indexed in Pubmed: [22279114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22279114/).
18. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: [27567407](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567407/).
19. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011; 9(3): 258–270, doi: [10.2174/157016111795495549](https://doi.org/10.2174/157016111795495549), indexed in Pubmed: [21314632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21314632/).
20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015; 36(17): 1012–1022, doi: [10.1093/eurheartj/ehv043](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043), indexed in Pubmed: [25694464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694464/).
21. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members.; Authors/Task Force Members, Additional Contributor: Simone Binno (Italy). Document Reviewers.: 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 & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(11): NP1–NP96, doi: [10.1177/2047487316653709](https://doi.org/10.1177/2047487316653709), indexed in Pubmed: 27353126.
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: 34458905.
 23. Garber AJ, Abrahamson M, Barzilay J, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 207–238, doi: [10.4158/ep161682.cs](https://doi.org/10.4158/ep161682.cs).
 24. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(5): 471–482, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.037), indexed in Pubmed: 28153102.
 25. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet.* 2019; 394(10215): 2173–2183, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32519-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32519-X), indexed in Pubmed: 31810609.
 26. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: a systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31(5): 1325–1338, doi: [10.1016/j.numecd.2020.12.032](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.032), indexed in Pubmed: 33762150.
 27. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998; 339(1): 12–20, doi: [10.1056/NEJM199807023390103](https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390103), indexed in Pubmed: 9647874.
 28. Varady KA, Jones PJH. Combination diet and exercise interventions for the treatment of dyslipidemia: an effective preliminary strategy to lower cholesterol levels? *J Nutr.* 2005; 135(8): 1829–1835, doi: [10.1093/jn/135.8.1829](https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1829), indexed in Pubmed: 16046704.
 29. Szymanski FM, Semczuk-Kaczmarek K, Kuna P. „Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up: comment”. *Intern Emerg Med.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s11739-021-02753-5](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02753-5), indexed in Pubmed: 33983473.
 30. deZeeuw D. Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Dialysis and Transplant Association Congress. Munich, Germany, June 27, 2010.
 31. Abe M, Maruyama N, Okada K, et al. Effects of lipid-lowering therapy with rosuvastatin on kidney function and oxidative stress in patients with diabetic nephropathy. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(11): 1018–1028, doi: [10.5551/jat.9084](https://doi.org/10.5551/jat.9084), indexed in Pubmed: 21921413.
 32. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295(13): 1556–1565, doi: [10.1001/jama.295.13.jpc60002](https://doi.org/10.1001/jama.295.13.jpc60002), indexed in Pubmed: 16533939.
 33. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(22): 2078–2087, doi: [10.1056/NEJMoa1110874](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874), indexed in Pubmed: 22085316.
 34. Mickiewicz A, Futema M, Œwiklińska A, et al. Higher responsiveness to rosuvastatin in polygenic versus monogenic hypercholesterolaemia: a propensity score analysis. *Life (Basel).* 2020; 10(5), doi: [10.3390/life10050073](https://doi.org/10.3390/life10050073), indexed in Pubmed: 32443900.
 35. Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol. *Postgrad Med.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1080/00325481.2020.1751422](https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1751422), indexed in Pubmed: 32243228.
 36. Surma S, Romańczyk M, Filipiak KJ. Angiopoietin-like proteins inhibitors: new horizons in the treatment of atherogenic dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. *Cardiol J.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.5603/CJ.a2021.0006](https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0006), indexed in Pubmed: 33470417.
 37. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301(22): 2331–2339, doi: [10.1001/jama.2009.801](https://doi.org/10.1001/jama.2009.801), indexed in Pubmed: 19509380.
 38. Wei WQ, Li X, Feng Q, et al. LPA variants are associated with residual cardiovascular risk in patients receiving statins. *Circulation.* 2018; 138(17): 1839–1849, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031356](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031356), indexed in Pubmed: 29703846.
 39. Nicholls SJ, Bubb KJ. The riskier lipid: what is on the HORIZON for lipoprotein (a) and should there be Lp(a) screening for all? *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23(8): 97, doi: [10.1007/s11886-021-01528-w](https://doi.org/10.1007/s11886-021-01528-w), indexed in Pubmed: 34196823.
 40. Cegla J, Neely RD, France M, et al. HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action. *Atherosclerosis.* 2019; 291: 62–70, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.011), indexed in Pubmed: 31704552.
 41. Rhainds D, Brodeur MR, Tardif JC. Lipoprotein (a): when to measure and how to treat? *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(9): 51, doi: [10.1007/s11883-021-00951-2](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00951-2), indexed in Pubmed: 34235598.
 42. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Pro(a)LiFe Study Group*. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128(24): 2567–2576, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432), indexed in Pubmed: 24056686.
 43. Moriarty PM, Gray JV, Gorby LK. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(6): 894–900, doi: [10.1016/j.jacl.2019.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.010), indexed in Pubmed: 31753721.
 44. Mickiewicz A, Marlega J, Kuchta A, et al. Cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia (a): Indications for lipoprotein apheresis in Poland. *J Clin Apher.* 2021; 36(3): 370–378, doi: [10.1002/jca.21872](https://doi.org/10.1002/jca.21872), indexed in Pubmed: 33386762.
 45. Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* 2020; 41(44): 4245–4255, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa649](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa649), indexed in Pubmed: 33051646.
 46. Banach M, Mikhailidis DP. Statin intolerance: some practical hints. *Cardiol Clin.* 2018; 36(2): 225–231, doi: [10.1016/j.ccl.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ccl.2017.12.004), indexed in Pubmed: 29609752.
 47. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb.* 2019; 26(3): 207–215, doi: [10.5551/jat.RV17030](https://doi.org/10.5551/jat.RV17030), indexed in Pubmed: 30662020.
 48. Ward NC, Watts GF, Eckel RH, et al. Statin toxicity. *Circ Res.* 2019; 124(2): 328–350, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.312782](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782), indexed in Pubmed: 30653440.
 49. Diaconu CC, Iorga RA, Furtunescu F, et al. Statin intolerance: new data and further options for treatment. *Curr Opin Cardiol.* 2021; 36(4): 487–493, doi: [10.1097/HCO.0000000000000874](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000874), indexed in Pubmed: 33929368.
 50. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015; 132(13): 1224–1233, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381), indexed in Pubmed: 26330412.
 51. Navarese EP, Kolodziejczak M, Kereiakes DJ, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2016; 164(9): 600–607, doi: [10.7326/M15-2994](https://doi.org/10.7326/M15-2994), indexed in Pubmed: 26999484.
 52. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489–1499, doi: [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031), indexed in Pubmed: 25773378.
 53. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500–1509, doi: [10.1056/NEJMoa1500858](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500858), indexed in Pubmed: 25773607.
 54. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 273–293, doi: [10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-140025), indexed in Pubmed: 24160703.
 55. Szymański F, Filipiak K, Woźakowska-Kaplon B, et al. Dyslipidemia atherogenna w codziennej praktyce — interdyscyplinarny konsensus polskich ekspertów. *Folia Cardiol.* 2017; 12(1): 33–49, doi: [10.5603/fo.a2016.0106](https://doi.org/10.5603/fo.a2016.0106).
 56. Zhu L, Hayen A, Bell KJL. Legacy effect of fibrate add-on therapy in diabetic patients with dyslipidemia: a secondary analysis of the ACCORDION study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 28, doi: [10.1186/s12933-020-01002-x](https://doi.org/10.1186/s12933-020-01002-x), indexed in Pubmed: 32138746.
 57. Sliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, et al. Standards of statin usage in Poland in high-risk patients: 3ST-POL study results. *Kardiol Pol.* 2013; 71(3): 253–259, doi: [10.5603/KP.2013.0037](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0037), indexed in Pubmed: 23575780.
 58. Averna M, Banach M, Bruckert E, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis.* 2021; 325: 99–109, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.039), indexed in Pubmed: 33892925.