

Wioleta Stolarek^{1, 2},
Damian Stolarek³

¹Katedra Farmakologii i Terapii,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra Kardiologii i Chorób Wewnętrznych,
Szpital Uniwersytecki nr 1
im. dr. A. Jurasza w Bydgoszczy

³Przychodnia Ogrody Sp. z o.o. w Bydgoszczy

Farmakoterapia zaburzeń lipidowych w praktyce. Wybrane aspekty z wytycznych *European Society of Cardiology* i *European Atherosclerosis Society*

Pharmacotherapy for lipid disorders in practice. Selected aspects from the guidelines of the *European Society of Cardiology* and the *European Atherosclerosis Society*

STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego to niezmiennie główna przyczyna choroby i śmiertelności. Wpływ na patogenezę tych chorób ma wiele czynników ryzyka, a jednym z nich są zaburzenia lipidowe. Leczenie jest wielokierunkowe i obejmuje ocenę całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego z określeniem celów terapeutycznych, modyfikację stylu życia (leczenie nefarmakologiczne) oraz farmakoterapię. Niniejsze opracowanie ma celu praktyczne podejście do leczenia zaburzeń lipidowych i zawiera wybrane elementy dotyczące głównie aktualnych standardów leczenia farmakologicznego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 4, 182–194

Słowa kluczowe: zaburzenia lipidowe, cholesterol całkowity, triglicerydy, LDL, HDL, całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, farmakoterapia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are invariably the main cause of morbidity and mortality. Many risk factors affect the pathogenesis of these diseases, one of them being lipid disorders. The treatment is multidirectional and includes an assessment of the total cardiovascular risk with the definition of therapeutic goals, lifestyle modification (nonpharmacological treatment) and pharmacotherapy. This study has a practical approach to the treatment of lipid

Adres do korespondencji:

dr n. med. Wioleta Stolarek

Katedra Farmakologii i Terapii

Collegium Medicum w Bydgoszczy

UMK w Toruniu

ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz

tel./faks: 52 585 35 84

e-mail: wioletaplazuk@o2.pl

disorders and contains selected elements regarding the current standards of pharmacological treatment

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 4, 182–194

Keywords: lipid disorders, total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, total cardiovascular risk, pharmacotherapy

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) zabijają każdego roku ponad 4 miliony osób w Europie. Mimo poprawy wyników leczenia CVD pozostaje główną przyczyną chorobowości i śmiertelności. Dlatego tak istotna jest prewencja na poziomie całej populacji oraz jednostki. Jako prewencję w zakresie populacji ogólnej rozumiemy cały zestaw działań obejmujący promocję zdrowego stylu życia. Natomiast na poziomie jednostki, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem lub z rozpoznaną CVD, jest to modyfikacja stylu życia (np. podejmowanie aktywności fizycznej) oraz ograniczenie i leczenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (np. zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego). Praktyczne zalecenia dotyczące farmakoterapii zaburzeń lipidowych opracowano na podstawie wytycznych *European*

Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society [1]. Klasyfikację zaleceń i danych naukowych zawarto w tabeli 1.

OCENA CAŁKOWITEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Jedną z zalecanych metod szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego jest skala *Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE)* [IC]. System SCORE służy do oceny 10-letniego całkowitego ryzyka pierwszego śmiertelnego incydentu o etiologii miażdżycowej (np. zawału serca, udaru mózgu itp. wyłącznie z nagłym zgonem sercowym). Szacowanie ryzyka według tej skali odbywa się na podstawie następujących danych: wiek, płeć, palenie papierosów, skurczowe ciśnienie tętnicze oraz stężenia cholesterolu całkowitego. Zaletą tej skali jest możliwość rekalkibracji w celu dostosowania w różnych populacjach poprzez



Jedną z zalecanych metod szacowania ryzyka sercowo-naczyniowego jest skala SCORE

Tabela 1.

Klasyfikacja zaleceń i danych naukowych

Klasa (siła) zalecenia

I Dane naukowe lub powszechnie zgodna opinia wskazują, że dane postępowanie jest korzystne, przydatne i skuteczne (**jest zalecane/jest wskazane**)

II Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności danego postępowania nie są zgodne

Ila Dane naukowe lub opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością danego postępowania (**należy rozważyć**)

Ilb Przydatność/skuteczność danego postępowania jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (**można rozważyć**)

III Dane naukowe lub powszechna zgodność opinii wskazują, że dane postępowanie nie jest przydatne/skuteczne, a niekiedy może być szkodliwe (**nie jest zalecane**)

Stopień wiarygodności danych

A Dane pochodzące z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz

B Dane pochodzące z jednego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań bez randomizacji

C Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Tabela 2.

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego

Bardzo duże ryzyko	Osoby obciążone dowolnym czynnikiem z wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana CVD — klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych. Udokumentowana CVD obejmuje przeżyty zawał serca, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację wieńcową (PCI lub CABG) i inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar mózgu/TIA oraz chorobę tętnic obwodowych. Kategoria CVD udokumentowanej jednoznacznie w badaniach obrazowych obejmuje stany, dla których wykazano, że silnie sprzyjają występowaniu incydentów klinicznych, takie jak istotne blaszki miażdżycowe w koronarografii lub ultrasonografii tętnic szyjnych • cukrzyca z powikłaniami narządowymi, takimi jak białkomocz, lub w połączeniu z innym głównym czynnikiem ryzyka, takim jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze lub zaburzenia lipidowe • ciężka CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) • 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 10%
Duże ryzyko	Osoby obciążone dowolnym czynnikiem: <ul style="list-style-type: none"> • znaczne nasilenie pojedynczych czynników ryzyka, zwłaszcza stężenie cholesterolu > 8 mmol/l (310 mg/dl) (np. w hipercholesterolemii rodzinnej) lub ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mm Hg • większość chorych na cukrzycę, którzy nie spełniają kryteriów bardzo dużego ryzyka (u niektórych młodych osób z cukrzycą typu 1 ryzyko może być małe lub umiarkowane) • umiarkowana CKD (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 5% oraz < 10%
Umiarkowane ryzyko	10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 1% oraz < 5%
Małe ryzyko	10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE < 1%

CABG — pomostowanie tętnic wieńcowych; CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; GFR — współczynnik przesączania kłębuszkowego; PCI — przeszskórna interwencja wieńcowa; SCORE — *Systematic Coronary Risk Estimation*; TIA — przemijający atak niedokrwienny

Przesiewowe wykrywanie zaburzeń lipidowych należy rozważyć u wszystkich mężczyzn w wieku ≥ 40 lat i kobiet w wieku ≥ 50 lat lub po menopauzie.

uwzględnienie umieralności z powodu CVD oraz występowania czynników ryzyka. Dlatego w Polsce powstała aktualna wersja skali POL-SCORE 2015 skalibrowana dla naszej populacji. Celem wymienionych skal jest szacowanie ryzyka u klinicznie zdrowych osób bez udokumentowanej CVD. Natomiast u pacjentów, którzy przeżyli incydent sercowo-naczyniowy, zawsze istnieje bardzo duże ryzyko ponownego epizodu. W związku z tym pacjenci z udokumentowaną CVD, ale także z cukrzycą typu 1 lub 2, bardzo dużym nasileniem poszczególnych czynników ryzyka, przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) są od razu przypisywani do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego i u tych chorych nie ma potrzeby stosowania skali do szacowania ryzyka (tab. 2). Szacowanie ryzyka ma ułatwić podejmowanie logicznych decyzji terapeutycznych. Należy pamiętać, że skale są

stosunkowo niedokładne, w związku z tym wymagają zwracania uwagi na dodatkowe kwalifikatory ryzyka. Czynniki modyfikujące ryzyko w przypadku skali SCORE to między innymi otyłość, brak aktywności fizycznej, przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych (mężczyźni < 55 lat; kobiety < 60 lat), choroby autoimmunologiczne, migotanie przedsionków. Dlatego całościowa interpretacja i ocena kliniczna muszą się odbywać zgodnie z wiedzą i doświadczeniem lekarza.

LABORATORYJNA OCENA STĘŻENIA LIPIDÓW

Przesiewowe wykrywanie zaburzeń lipidowych należy rozważyć u wszystkich mężczyzn w wieku ≥ 40 lat i kobiet w wieku ≥ 50 lat lub po menopauzie. Ponadto lipidogram należy ocenić wcześniej w przypadku: występowania CVD, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, otyłości, palenia papierosów, przewlekłej choroby nerek, przewlekłej choroby zapalnej lub dodatniego wywiadu

rodzinnego dotyczącego przedwczesnego występowania CVD i/lub dyslipidemii.

Podstawowa ocena parametrów lipidowych obejmuje stężenia:

- cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*); wykorzystywane do szacowania całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego w skali SCORE [I C];
- cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*); zalecane jako główny parametr lipidowy dla potrzeb badań przesiewowych, szacowania ryzyka, rozpoznania i leczenia [I C] (obliczane za pomocą wzoru Friedewalda, jeżeli stężenie TG nie jest znacznie zwiększone, czyli > 4,5 mmol/l, czyli > 400 mg/dl lub oznaczane metodą bezpośrednią);
- triglicerydów (TG, *triglycerides*); dostarcza dodatkowych informacji na temat ryzyka, a ocena jest wskazana w celu szacowania ryzyka [I C];
- cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high density lipoprotein cholesterol*); jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka [I C];
- nie-HDL-C (różnica między stężeniem TC a stężeniem HDL-C); jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka [I C].

W zakresie dodatkowych parametrów można rozważyć, jako alternatywne wskaźniki ryzyka, ocenę następujących stężeń:

- apolipoproteina B (apoB) jako równoważnik stężenia nie-HDL-C;
- lipoproteina(a) — Lp(a);
- stosunek stężenia apoB do stężenia apoA1;
- stosunek stężenia nie-HDL-C do stężenia HDL-C.

CELE TERAPEUTYCZNE WEDŁUG EUROPEJSKIEGO TOWARZYSTWA KARDIOLOGICZNEGO (2016 ROK)

Pierwszorzędownym celem terapeutycznym jest zmniejszenie stężenia LDL-C [IA] (tab. 3). Początkowe stężenie LDL-C określa się u osoby nieprzyjmującej żadnych leków hipolipemizujących. W poszczególnych grupach pacjentów należy osiągać następujące cele:

- grupa obciążona bardzo dużym ryzykiem: LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) lub zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa wynosi 70–135 mg/dl (1,8–3,5 mmol/l);
- grupa obciążona dużym ryzykiem: LDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) lub zmniejszenie o $\geq 50\%$, jeżeli wartość początkowa wynosi 100–200 mg/dl (2,6–5,2 mmol/l);
- grupa obciążona małym lub umiarkowanym ryzykiem: LDL-C < 115 mg/dl (3,0 mmol/l).

Drugorzędowe cele terapeutyczne to:

- stężenie nie-HDL-C < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) u osób z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz < 130 mg/dl (3,4 mmol/l) u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym [IIa/B];
- stężenie apoB < 80 mg/dl u osób obciążonych bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz < 100 mg/dl u osób z dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym [IIa/B].

Zalecenia dotyczące stężenia pozostałych parametrów lipidowych:

- HDL-C nie jest celem terapeutycznym, ale stężenie > 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i > 48 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet wskazuje na mniejsze ryzyko;
- TG nie są celem terapeutycznym, ale zalecane stężenie < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) wskazuje na mniejsze ryzyko, przy większym stężeniu należy zwrócić uwagę na inne czynniki ryzyka.

STĘŻENIE TRIGLICERYDÓW

Hipertriglicerydemię niewielką do umiarkowanej charakteryzuje stężenie w przedziale 150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l), natomiast postać ciężka to stężenie wynoszące > 880 mg/dl. Ciężka hipertriglicerydemia jest rzadka i związana z mutacjami pojedynczych genów, ponadto wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia trzustki. Czynniki mające istotny wpływ na stężenie TG w osoczu przedstawiono w tabeli 4. W przypadku



Hipertriglicerydemię niewielką do umiarkowanej charakteryzuje stężenie w przedziale 150–880 mg/dl (1,7–10 mmol/l), natomiast postać ciężka to stężenie wynoszące > 880 mg/dl.

Tabela 3.

Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV) i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C)

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70–100 mg/dl 1,8–2,6 mmol/l	100–155 mg/dl 2,6–4 mmol/l	155–190 mg/dl 4–4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa/Poziom	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥ 1 do < 5	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
Klasa/Poziom	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥ 5 do < 10 lub duże ryzyko	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa/Poziom	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 lub bardzo duże ryzyko	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
Klasa/Poziom	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce

hipertriglicydemii należy zwrócić uwagę na jej możliwe przyczyny, ponadto ocenić całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (głównym celem pozostaje osiągnięcie stężenia LDL-C zalecanego dla danego poziomu całkowitego ryzyka). Leczenie farmakologiczne można rozważać u osób z grupy obarczonej dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeżeli stężenie TG wynosi > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) [II a/B] i nie może zostać zmniejszone poprzez interwencje dotyczące stylu życia.

CELE TERAPEUTYCZNE WEDŁUG III DEKLARACJI SOPOCKIEJ (2018 ROK)

III Deklaracja Sopotcka stanowi rekomendację dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce i jest interdyscyplinarnym stanowiskiem grupy ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2]. Zaburzenia gospodarki cholesterolowej są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Tabela 4

Możliwe przyczyny hipertriglicydemii

Predyspozycja genetyczna
Otyłość
Cukrzyca typu 2
Spożywanie alkoholu
Dieta o dużej zawartości cukrów prostych
Choroby nerek
Niedoczynność tarczycy
Ciąża (fizjologicznie stężenie triglicerydów podwaja się w trzecim trymestrze)
Paraproteinemia i choroby autoimmunologiczne np. toczeń rumieniowaty układowy
Leki, na przykład:
• kortykosteroidy
• estrogeny, zwłaszcza przyjmowane doustnie
• tamoksyfen
• leki hipotensyjne: beta-adrenolityki (w różnym stopniu), tiazidy
• izotretinoina
• żywice wiążące kwasy żółciowe
• cyklosporyna
• leki antyretrowirusowe (inhibitory proteazy)
• leki psychotropowe: pochodne fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

w Polsce [3]. W dokumencie zastosowano nową postulowaną kategorię „ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego” (tab. 5) [4]. Zaproponowane w III Deklaracji Sopockiej restrykcyjne zalecenia są oparte na najnowszej wiedzy medycznej i możliwe do osiągnięcia w przypadku zastosowania najnowocześniejszych metod farmakoterapii.

MODYFIKACJE STYLU ŻYCIA W CELU POPRAWY PROFILU LIPIDOWEGO

Zmiany w zakresie stylu życia są rekomendowane u wszystkich pacjentów jako istotny element prewencji CVD. Główne zalecenia obejmują: podejmowanie aktywności fizycznej, redukcję masy ciała, odpowiednie żywienie, zaprzestanie palenia papierosów. Zmiany te mają bezpośredni wpływ na aterogenezę, a także modyfikują tradycyjne czynniki ryzyka (np. ciśnienie tętnicze lub stężenie glukozy). Promocja zdrowego stylu życia na poziomie całej populacji jest bardziej efektywna kosztowo niż interwencje farmakologiczne. Szczegółowe omówienie tych zaleceń wymaga osobnego opracowania.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

■ Statyny

Statyny należą do najlepiej zbadanych leków w prewencji CVD. Wykazano, że zmniejszają chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w prewencji pierwotnej i wtórnej u obu płci we wszystkich grupach wiekowych. Potwierdzono również, że spowalniają progresję, a nawet sprzyjają regresji zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (działanie pleotropowe). Statyny hamują kompetycyjnie aktywność reduktazy hydroksymetyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Prowadzi to do zmniejszenia syntezy cholesterolu w wątrobie i zmniejszenia jego wewnątrzkomórkowego stężenia, co daje wzrost ekspresji receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*) na powierzchni hepatocytów. W efekcie dochodzi do zwiększenia wychwytu LDL z krwi i zmniejszenia jego stężenia oraz innych lipoprotein zawierających apoB, w tym cząsteczek o dużej zawartości TG. Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C zależy od dawki i różni się między poszczególnymi statynami.

” Statyny należą do najlepiej zbadanych leków w prewencji CVD

Tabela 5.

Rekomendacje wg III Deklaracji Sopotkiej dotyczące docelowego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego

Ocena ryzyka	Ryzyko sercowo-naczyniowe	Docelowe stężenie LDL-C
Ekstremalnie duże	<p>Stan po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych i/lub rewaskularyzacjach</p> <p>Przeškórne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej)</p> <p>Miażdżycza uogólniona — wielu łożysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka</p> <p>Progresja choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)</p>	< 35 mg/dl (< 0,9 mmol/l)
Bardzo duże	<p>Progresja choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)</p> <p>Rozpoznany ostry zespół wieńcowy, choroba tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych</p> <p>Stan po rewaskularyzacji</p> <p>Ryzyko w skali Pol-SCORE > 20%</p> <p>Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka</p> <p>Hipercholesterolemia rodzinna</p> <p>Wywiad przedwczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet)</p> <p>Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium</p>	< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)
Duże	<p>≥ 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10–20%</p> <p>Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka</p>	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
Umiarkowane	< 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE < 10%	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)



U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka CVD należy rozważyć leczenie największą tolerowaną dawką statyny

Korzyść kliniczna jest niezależna od rodzaju statyny, ale zależy od wielkości zmniejszenia stężenia LDL-C. Przy słabej odpowiedzi na lek należy brać pod uwagę podłoża genetyczne, ale też inne przyczyny, jak na przykład nieprzyjmowanie zaleconych leków, stany związane z dużym stężeniem cholesterolu (np. niedoczynność tarczycy). U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka CVD należy rozważyć leczenie największą tolerowaną dawką statyny [I A], połączenia tego leczenia z inhibitorem wchłaniania cholesterolu lub zastosowaniem inhibitora PCSK9 (tab. 6). Ponadto statyny zmniejszają

również stężenie TG o 30–50% oraz mogą zwiększać stężenie HDL-C o 5–10%. Statyny mogą być stosowane w przypadku towarzyszącej umiarkowanej hipertrigilcerydemii (zwłaszcza silne statyny w dużych dawkach, np.: atorwastatyna, rosuwastatyna i pitawastatyna powodują znaczne zmniejszenie stężenia TG). Kierując się wyborem statyny i jej dawką, należy brać pod uwagę czynniki towarzyszące, jak na przykład stan kliniczny pacjenta, wiek, inne jednocześnie stosowane leki, tolerancję statyn, przeciwwskazania oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych oraz koszt leczenia.

Tabela 6.

Proponowany schemat postępowania dotyczący zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C)

1. Ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego przez lekarza z określeniem docelowego stężenia LDL-C dla danego poziomu ryzyka
2. Zaangażowanie pacjenta w decyzje dotyczące leczenia mającego na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem modyfikacji stylu życia
3. Obliczenie procentowego zmniejszenia stężenia LDL-C wymagane do osiągnięcia stężenia docelowego
4. Wybór statyny w odpowiedniej dawce, która przeciętnie może spowodować potrzebne zmniejszenie stężenia LDL-C
5. Jeżeli największa tolerowana dawka statyny nie pozwala na osiągnięcie celu leczenia, należy rozważyć kombinacje leków (dołączyć do leczenia inhibitor wchłaniania cholesterolu lub inhibitor PCSK9)
6. U osób z grupy obarczonej dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy ponadto uzyskać zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$

Miopatia jest najczęściej występującym objawem niepożądanym leczenia statynami. Rabdomioliza to najcięższa postać miopatii, która charakteryzuje się nasilonym bólem mięśni, martwicą mięśni i mioglobinurią, która może prowadzić do niewydolności nerek i zgonu. W przypadku rabdomiolizy aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatinekinase*) jest zwiększona, co najmniej 10-krotnie. Częściej występujące działania niepożądane to ból mięśni i ich bolesność uciskowa (mialgia), ale bez wzrostu aktywności CK. Rozpoznanie opiera się głównie na obserwacji klinicznej, a zwłaszcza na tym, czy objawy ustępują po przerwaniu podawania statyny i wystąpią powtórnie po ponownym zastosowaniu leku (postępowanie, patrz niżej).

Do oceny uszkodzenia komórek wątrobowych oznacza się stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine transaminase*) w osoczu. Istotny wzrost aktywności AlAT to zwiększenie do wartości przekraczających trzykrotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych przy dwóch pomiarach. Natomiast niewielki wzrost aktywności AlAT występuje u 0,5–2,0% pacjentów leczonych statyną (w tym pacjenci ze stłuszczeniem wątroby) i wzrost ten nie wiąże się z hepatotoksycznością ani zmianami czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się rutynowego monitorowania aktywności AlAT podczas leczenia statyną (postępowanie, patrz niżej).

W zakresie działań niepożądanych wykazano, że u pacjentów leczonych statyną występuje zwiększone ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy, rozwoju cukrzycy typu 2 i niewielki wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Liczbę pacjentów, których trzeba leczyć, aby wystąpił jeden przypadek cukrzycy więcej, oszacowano na 255 osób leczonych przez 4 lata. Ryzyko jest większe w przypadku stosowania silniejszych statyn w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku oraz przy występowaniu innych czynników ryzyka cukrzycy (np. nadwaga lub oporność na insulinę). Podsumowując, należy podkreślić, że bezwzględne zmniejszenie ryzyka CVD u pacjentów z grupy dużego ryzyka przeważa nad możliwymi niekorzystnymi następstwami małego wzrostu zapadalności na cukrzycę.

W kontekście leczenia statynami należy wspomnieć o ważnym aspekcie związanym z interakcjami lekowymi, które mogą dodatkowo zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Wiele statyn ulega istotnemu metabolizmowi wątrobowemu za pośrednictwem izoenzymów cytochromu P450 (szczególnie CYP3A4), z wyjątkiem prawastatyny, rosuwastatyny i pitawastatyny. Substancje potencjalnie wchodzące w interakcje ze statynami i metabolizowanymi przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rabdomiolizy, przedstawiono w tabeli 7. Szczególną uwagę należy zwrócić na unikanie łączenia statyny

”
W zakresie działań niepożądanych wykazano, że u pacjentów leczonych statyną występuje zwiększone ryzyko zaburzeń tolerancji glukozy, rozwoju cukrzycy typu 2 i niewielki wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c)

Tabela 7.

Leki potencjalnie wchodzące w interakcje ze statynami metabolizowanymi przez CYP3A4

Grupa	Substancja
Leki przeciwiinfekcyjne	itakonazol
	ketokonazol
	posakonazol
	erytromycyna
	klarytromycyna
	telitromycyna
	inhibitory proteazy HIV
Antagoniści wapnia	werapamil
	diltiazem
	amlodipina
Inne leki	cyklosporyna
	gemfibrozil
	danazol
	amiodaron
	ranolazyna
	nefazodon
Składnik diety	sok grejpfrutowy

HIV — ludzki wirus niedoboru odporności

z fibratem — gemfibrozylem, gdyż może to zwiększać ryzyko miopatii. Wzrost ten w przypadku połączenia z innymi fibratami, takimi jak fenofibrat, bezafibrat lub ciprofibrat, wydaje się mały.

Inhibitory wchłaniania cholesterolu

Ezetimib jest pierwszym lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie cholesterolu pochodzącego z pożywienia lub żółci, nie wpływając na wchłanianie innych składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Hamując wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczki jelita (poprzez interakcję z białkiem typu 1 podobnym do białka Niemann-Picka C1NPC1L1), ezetimib zmniejsza ilość cholesterolu docierającego do wątroby. W odpowiedzi na zmniejszony dowóz cholesterolu wątroba zwiększa ekspresję LDLR, co z kolei prowadzi do zwiększonego usuwania LDL-C z krwi.

Monoterapia ezetimibem zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią o 15–22%, natomiast skojarzone leczenie ezetimibem i statyną powoduje dodatkową

redukcję stężenia LDL-C o 15–20%. Dawka dobową ezetimibu to 10 mg przyjmowane rano lub wieczorem. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z niewielkim upośledzeniem czynności wątroby lub niewielką bądź umiarkowaną dysfunkcją nerek. Zastosowanie: — jako lek drugiego rzutu w połączeniu z dowolną dawką statyny, kiedy cel terapeutyczny nie został osiągnięty pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki statyny (politerapia); — w monoterapii u pacjentów nietolerujących statyn bądź z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków.

Inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/keksyny 9

Najnowszą klasą leków są inhibitory konwertazy proproteinowej typu 9 z rodziny subtilizyny/keksyny (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexintype 9inhibitors*), które działają na białko (PCSK9) uczestniczące w kontroli LDLR. Zwiększenie stężenia tego białka w osoczu zmniejsza ekspresję LDLR, ponieważ po związaniu z LDLR białko PCSK9 sprzyja lizosomalnemu katabolizmowi tych receptorów, co powoduje utrzymujące się zwiększone stężenie LDL-C w osoczu. Mechanizm działania leku wiąże się ze zmniejszeniem osoczkowego stężenia PCSK9, które w związku z tym nie jest dostępne w celu wiązania się z LDLR. W efekcie zmniejszenie stężenia krążącego PCSK9 prowadzi do wzrostu ekspresji LDLR na powierzchni komórek, co powoduje zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu. Podczas terapii stężenie LDL-C zmniejsza się o około 50–70% (niezależnie od innego jednocześnie stosowanego leczenia hipolipemizującego). Główne wskazania to bardzo duże całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe oraz heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*) oraz niektóre homozygotyczne FH otrzymujące maksymalne tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczone aferezami, a także pacjenci, którzy nie tolerują statyn, jeżeli utrzymuje się u nich duże

stężenie LDL-C. Dawkowanie leku to 150 mg co 2 tygodnie wstrzykiwane podskórnice. Nie występują interakcje z lekami podawanymi doustnie, ponieważ nie ma interferencji farmakokinetycznej ani farmakodynamicznej. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą objawy miejscowe w miejscu podania (np. pieczenie) oraz objawy grypopodobne.

■ **Leki wiążące kwasy żółciowe**

Kwasy żółciowe są syntetyzowane w wątrobie z cholesterolu i uwalniane do światła jelita, ale większość powraca do wątroby w procesie aktywnego wchłaniania w końcowym odcinku jelita krętego. Dwa starsze leki wiążące kwasy żółciowe, cholestyramina i kolestipol, są żywicami jonowymiennymi, natomiast ostatnio wprowadzono syntetyczny lek — kolesewelam. Leki poprzez wiązanie kwasów żółciowych zapobiegają ich zwrotnemu wchłanianiu do krwi, usuwając w ten sposób znaczną ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego, co powoduje kompensacyjny wzrost wątrobowej aktywności LDLR. To w efekcie daje zwiększone usuwanie i zmniejszenie stężenia LDL-C w osoczu. Do głównych działań niepożądanych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej wzdęcie, zaparcie, dyspepsja i nudności), co ogranicza możliwości ich stosowania w praktyce.

■ **Fibraty**

Fibraty zmniejszają głównie stężenie TG na czczo oraz poposiłkowe stężenie TG i cząsteczek remnantów lipoprotein o dużej zawartości TG. Fibraty są agonistami receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu α (PPAR- α , *peroxisome-proliferator-activated receptor alfa*) i działają za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein (rekrutują różne kofaktory i regulują ekspresję genów). Farmakoterapię fibratem (monoterapia) lub dołączenie fenofibratu do już stosowanej statyny (politerapia) należy rozważać u pacjentów z grupy obciążonej dużym ryzykiem

sercowo-naczyniowym ze stężeniem TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l).

W zakresie działań niepożądanych podczas terapii najlepiej znane są: miopatia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz kamica żółciowa. Ryzyko miopatii różni się w zależności od stosowanego fibratu oraz kombinacji ze statynami; podczas skojarzonego leczenia fenofibratem i statynami ryzyko to jest znacznie mniejsze niż przy połączeniu z gemfibrozylem. Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy pod wpływem fibratu wydaje się w pełni odwracalny, kiedy przerwie się stosowanie leku (zmniejszenie oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego [GFR, *glomerular filtration rate*] nie wiąże się w rzeczywistości z żadnym niekorzystnym wpływem na czynność nerek).

■ **Kwas nikotynowy**

Kwas nikotynowy (niacyna) ma całościowy wpływ na lipidogram: zwiększa stężenie HDL-C w sposób zależny od dawki nawet o 25%, zmniejsza stężenie LDL-C o 15–18%, a stężenie TG o 20–40% podczas stosowania dawki 2 g/dobę. W Europie nie jest obecnie zarejestrowany żaden lek zawierający kwas nikotynowy.

LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH W WYBRANYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

Poniżej przedstawiono praktyczne aspekty zastosowania wymienionych leków w najczęściej spotykanych sytuacjach klinicznych według rekomendacji ESC.

■ **Kobiety planujące ciążę, w ciąży lub karmiące piersią**

Leki hipolipemizujące nie powinny być stosowane, kiedy kobieta planuje ciążę, w ciąży oraz w okresie karmienia piersią (jeśli istnieje konieczność przyjmowania, można rozważyć leki wiążące kwasy żółciowe, które nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego).

■ **Pacjenci w podeszłym wieku**

U osób starszych z rozpoznaną CVD zaleca się leczenie statynami według takich samych zasad jak u młodszych pacjentów [I A].

U osób starszych często występują choroby współistniejące, a farmakokinetyka leków jest zmieniona, podawanie leków hipolipemizujących należy rozpoczynać od mniejszych dawek, a następnie zwiększać je ostrożnie w celu osiągnięcia takich samych docelowych parametrów lipidowych jak u młodszych osób [IIa/C].

Leczenie statynami należy rozważać u osób starszych bez CVD, zwłaszcza w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, cukrzycy i zaburzeń lipidowych [IIa/B].

■ Cukrzyca

U wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 oraz z mikroalbuminurią i/lub chorobą nerek zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C (o $\geq 50\%$) za pomocą statyn jako leków pierwszego wyboru niezależnie od początkowego stężenia LDL-C [IC].

U chorych na cukrzycę typu 2 i CVD lub CKD, a także u osób bez CVD w wieku > 40 lat z \geq jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD lub powikłaniami narządowymi zalecane docelowe stężenie LDL-C wynosi < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l), a dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) i stężenie apoB < 80 mg/dl [I B].

U wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 bez dodatkowych czynników ryzyka CVD czy powikłań narządowych głównym celem terapeutycznym jest stężenie LDL-C < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l). Dodatkowymi celami terapeutycznymi są stężenie nie-HDL-C < 130 mg/dl ($< 3,4$ mmol/l) i stężenie apoB < 100 mg/dl [I B].

■ Ostre zespoły wieńcowe

Zaleca się, aby rozpoczynać lub kontynuować leczenie statyną w dużej dawce wkrótce po przyjęciu do szpitala u wszystkich pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*), jeśli brak przeciwwskazań do ich stosowania, niezależnie od początkowego stężenia LDL-C [I A].

Jeżeli pomimo zastosowania największej tolerowanej dawki statyny nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, u pacjentów po ACS należy rozważyć ezetimib w połączeniu ze statyną [IIa/B].

Jeżeli pomimo zastosowania największej tolerowanej dawki statyny i/lub ezetimibu nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C, można rozważyć inhibitory PCSK9 w połączeniu z leczeniem hipolipemizującym bądź w monoterapii lub w połączeniu z ezetimibem u pacjentów nietolerujących statyn lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania [IIb/C].

■ Przewlekła choroba nerek

Pacjentów z CKD w stadium 3.–5. należy zaliczać do grupy obciążonej dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [I A].

U pacjentów z CKD, którzy nie wymagają dializ, wskazane jest stosowanie statyn lub kombinacji statyny i ezetimibu [I A].

U pacjentów, którzy w momencie rozpoczęcia dializoterapii otrzymują już statyny, ezetimib lub kombinację statyny i ezetimibu, należy kontynuować podawanie tych leków, zwłaszcza u osób z CVD [IIa/C].

U dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki można rozważyć leczenie statyną [II b/C].

■ Choroby tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych jest związana z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i u tych pacjentów zaleca się leczenie hipolipemizujące, głównie statynami [I A].

■ Udar mózgu

U pacjentów z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się leczenie statyną w celu osiągnięcia uznanych celów terapeutycznych w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu [I A].

Leczenie hipolipemizujące jest zalecane w ramach pierwotnej prewencji udaru mózgu u pacjentów z innymi postaciami klinicznymi CVD [I A].

Intensywne leczenie statyną jest zalecane w ramach wtórnej prewencji udaru mózgu

u pacjentów z wywiadami udaru niedokrwienego lub TIA o etiologii innej niż zatorowość sercowopochodna [I A].

MONITOROWANIE LECZENIA

Oznaczanie stężenia lipidów:

- przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać ≥ 2 oznaczeń w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem stanów, w których proponuje się natychmiastowe leczenie (np. ACS, pacjenci obarczeni bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym);
- po rozpoczęciu leczenia po 8 (\pm 4) tygodniach;
- od modyfikacji leczenia po 8 (\pm 4) tygodniach;
- po osiągnięciu docelowego stężenia lipidów — oznaczenia raz w roku.

Monitorowanie enzymów wątrobowych:

- rutynowe oznaczenie AlAT: przed leczeniem, jednorazowo po upływie 8–12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki;
- nie zaleca się późniejszego rutynowego kontrolnego oznaczania aktywności AlAT podczas terapii;
- postępowanie w przypadku wzrostu AlAT podczas terapii hipolipemizującej:
 - a) jeżeli aktywność AlAT jest mniejsza od 3-krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych należy kontynuować leczenie i ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tygodniach;
 - b) jeżeli stwierdza się wzrost aktywności do ≥ 3 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych należy przerwać leczenie hipolipemizujące lub zmniejszyć dawkę i ponownie oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych po 4–6 tygodniach (jeżeli aktywność AlAT powróciła do normy, można rozważyć ostrożny powrót do leczenia, natomiast jeżeli aktywność AlAT pozostaje zwiększona, poszukiwać innych przyczyn tego stanu).

Monitorowanie enzymów mięśniowych:

- rutynowe oznaczenie aktywności CK przed rozpoczęciem leczenia (jeżeli aktywność CK przekracza 4-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych — nie rozpoczynać leczenia i oznaczyć ponownie);
- rutynowe monitorowanie aktywności CK podczas terapii nie jest zalecane;
- należy oznaczyć aktywność CK, jeżeli u pacjenta wystąpią bóle mięśniowe;
- ponadto należy zwracać uwagę na możliwość miopatii i wzrostu aktywności CK u pacjentów z grup ryzyka, na przykład podeszły wiek, przyjmowanie leków wchodzących w interakcje z lekami hipolipemizującymi, polipragmazja, pacjenci z chorobą wątroby lub nerek oraz wyczynowi sportowcy;
- postępowanie w przypadku wzrostu aktywności CK:
 - a) jeżeli stwierdza się wzrost aktywności do ≥ 4 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych to:
 - jeżeli aktywność CK > 10 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych: przerwać leczenie, skontrolować czynność nerek i monitorować aktywność CK co 2 tygodnie,
 - jeżeli aktywność CK < 10 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych i nie ma objawów: kontynuować leczenie hipolipemizujące, monitorując aktywność CK,
 - jeżeli aktywność CK < 10 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych z objawami: przerwać podawanie statyny i monitorować normalizację aktywności CK przed ponowną próbą leczenia mniejszą dawką statyny;
 - b) jeżeli stwierdza się wzrost aktywności < 4 -krotności górnej granicy zakresu wartości prawidłowych to:
 - jeżeli nie ma objawów mięśniowych, kontynuować podawanie statyny (należy zwrócić uwagę pacjenta na konieczność zgłaszania objawów

i skontrolować ponownie aktywność CK),

- jeżeli występują objawy mięśniowe, regularnie monitorować objawy i aktywność CK,
- jeżeli objawy utrzymują się, przerwać podawanie statyny i ponownie ocenić objawy po 6 tygodniach oraz ocenić ponownie wskazania do leczenia statyną.

Podczas wymienionych sytuacji należy zwrócić uwagę na następujące kwestie:

- ponowna ocena wskazań do leczenia statyną, rozważyć leczenie skojarzone lub alternatywny lek;
- inna przyczyna przemijającego wzrostu aktywności CK (np. wysiłek fizyczny);
- możliwość miopatii, jeżeli aktywność CK pozostaje zwiększona.

Zmiany w zakresie leczenia:

- ponowne podanie tej samej lub innej statyny,
- leczenie silnie działającą statyną (np. atorwastatyna lub rosuwastatyna) — w małej dawce, podawanie leku, co drugi dzień albo raz/dwa razy w tygodniu bądź

— leczenie skojarzone na przykład z ezety-mibem, lekiem hamującym wchłanianie kwasów żółciowych, fibratem (z wyjątkiem gemfibrozilu), inhibitory PCSK9.

PIŚMIENNICTWO

1. 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/).
2. 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/).
3. Pająk A, Szafraniec 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/).
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, 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. *Endocr Pract.* 2017; 23(2): 207–238, doi: [10.4158/EP161682.CS](https://doi.org/10.4158/EP161682.CS), indexed in Pubmed: [28095040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095040/).