

Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) z 2016 roku

Diagnosis and treatment of dyslipidaemias according to ESC/EAS Guidelines 2016

Wojciech Łukaszewski¹,
Matylda Kręgielska-Narożna²

¹Oddział Nadciśnienia Tętniczego i Zaburzeń Metabolicznych, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności na świecie są choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD). Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych, jako najczęstszego, modyfikowalnego czynnika ryzyka CVD, stanowi ogromne wyzwanie dla zdrowia publicznego na całym świecie. W 2016 roku opublikowano nowe wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) dotyczące diagnostyki oraz leczenia zaburzeń lipidowych. Zdaniem autorów dokumentu upowszechnienie wiedzy opartej na rzetelnych dowodach z ostatnio przeprowadzonych badań pozwoli na optymalizację postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w codziennej praktyce lekarskiej.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 1, 23–35)

Słowa kluczowe: zalecenia, zaburzenia lipidowe, cholesterol

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Diagnosis and treatment of lipid disorders is a huge challenge for public health around the world. In 2016, the new ESC and EAS guidelines for the diagnosis and treatment of lipid disorders were published. According to the authors the dissemination of knowledge based on reliable evidence from recent research will help to optimize diagnostic and therapeutic procedures in everyday medical practice.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2018, tom 9, nr 1, 23–35)

Key words: recommendations, lipid disorders, cholesterol

Adres do korespondencji:

Matylda Kręgielska-Narożna
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych UM
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail: matylda-kręgielska@wp.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2081–2450

Niniejszy artykuł powstał na podstawie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS, *European Atherosclerosis Society*) dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku [1].

POZIOMY DOWODÓW I KLAS ZALECEŃ W WYTYCZNYCH

Klasa I — dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane).

Klasa II — sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu:

- IIa dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć);
- IIb przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć).

Klasa III — dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).

POZIOMY WIARYGODNOŚCI DANYCH

Poziom A — dane pochodzą z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz.

Poziom B — dane pochodzą z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych.

Poziom C — uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzą z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności na świecie są choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardio-*

-vascular diseases). W Europie są one przyczyną ponad 4 milionów zgonów rocznie, a w Polsce nadal stanowią najczęstszą przyczynę przedwczesnych zgonów [2]. Diagnostyka i leczenie zaburzeń lipidowych, jako najczęstszego, modyfikowalnego czynnika ryzyka CVD stanowi więc ogromne wyzwanie i wielką szansę ochrony populacji zagrożonej przed poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, skróceniem życia i obniżeniem jego jakości. Pomimo poprawy wyników leczenia CVD działania profilaktyczne powinny być intensyfikowane z uwagi na zwiększającą się częstość innych czynników ryzyka takich jak otyłość i cukrzyca. Zwiększa się również populacja chorych po pierwszym incydencie CVD co wymaga kompleksowej prewencji wtórnej. W celu prewencji oraz podejmowania właściwych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku powyżej 40 lat ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego (I/C). W tym celu rekomenduje się korzystanie z *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) [3], która szacuje 10-letnie ryzyko wystąpienia CVD o etiologii miażdżycowej zakończonej zgonem. U mężczyzn całkowite ryzyko incydentu CVD (niezakończzonego zgonem) jest mniej więcej 3 razy większe niż ryzyko śmiertelnej CVD, przelicznik u kobiet wynosi około 4, natomiast u osób starszych jest mniejszy. Karta uwzględnia takie czynniki ryzyka, jak wiek, płeć, stężenie cholesterolu całkowitego, ciśnienie tętnicze skurczowe i palenie tytoniu. Osoby z udokumentowaną CVD, cukrzycą, umiarkowaną lub ciężką przewlekłą chorobą nerek, hipercholesterolemią rodzinną, bardzo dużym nasileniem poszczególnych czynników ryzyka są automatycznie przypisywane do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka (I/C). Należy pamiętać, że karta SCORE (oraz inne modele szacowania ryzyka) nie uwzględniają wszystkich czynników ryzyka i rzeczywiste ryzyko u konkretnego chorego

▶▶ W celu prewencji oraz podejmowania właściwych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych zaleca się u bezobjawowych osób dorosłych w wieku powyżej 40 lat ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego (I/C). W tym celu rekomenduje się korzystanie z *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) ◀◀

▶▶ Karta SCORE (oraz inne modele szacowania ryzyka) nie uwzględniają wszystkich czynników ryzyka i rzeczywiste ryzyko u konkretnego chorego może się różnić od szacowanego ◀◀

może się różnić od szacowanego. Do dodatkowych czynników ryzyka CVD należą między innymi: otyłość (zwłaszcza centralna), brak aktywności fizycznej, deprywacja społeczna, stres emocjonalny, przedwczesna CVD w wywiadzie rodzinnym (u mężczyzn przed 55. r.ż. a u kobiet przed 60. r.ż.), choroby autoimmunologiczne i zapalne, poważne choroby psychiczne, zakażenie wirusem HIV, migotanie przedsionków, przerost lewej komory serca, przewlekła choroba nerek, obturacyjny bezdech senny. Wskaźnikami metabolicznymi które mogą modyfikować ryzyko CVD, są na przykład stężenie apolipoproteiny B, lipoproteiny (a) [Lp(a)], triglicerydów, CRP (*c-reactive protein*), albuminuria. Ryzyko CVD jest również większe u bezobjawowych osób z subklinicznym miażdżycowym uszkodzeniem naczyń, o którym mogą świadczyć: wskaźnik zwapnienia w tętnicach wieńcowych powyżej 400 j. Agatston, wskaźnik kostka ramię powyżej 1,4 lub poniżej 0,9; prędkość fali tętna w aorcie 10 m/s, obecność blaszek miażdżycowych w aorcie. Dodatkowe czynniki ryzyka są uwzględnione w takim systemie, jak na przykład HeartSCORE. Ponadto u młodych osób małe ryzyko bezwzględne może jednocześnie stanowić bardzo duże ryzyko względne.

Oszacowane ryzyko sercowo-naczyniowe podzielono na:

- małe — 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE < 1%;
- umiarkowane — 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 1% oraz < 5%;
- duże — 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 5% oraz < 10% lub:
 - znaczne nasilenie pojedynczych czynników ryzyka,
 - większość chorych na cukrzycę, którzy nie spełniają kryteriów bardzo dużego ryzyka,

- umiarkowana przewlekła choroba nerek (PChN): GFR (*glomerular filtration rate*) 30–59 ml/min/1,73 m²,
- bardzo duże — 10-letnie ryzyko śmiertelnej CVD w skali SCORE ≥ 10% lub:
 - udokumentowana CVD — klinicznie lub jednoznacznie w badaniach obrazowych,
 - cukrzyca z powikłaniami narządowymi lub w połączeniu z innym głównym czynnikiem ryzyka,
 - ciężka PChN (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Do podstawowych badań zalecanych w diagnostyce zaburzeń lipidowych należą: stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), triglicerydów (TG, *triglycerides*), cholesterolu HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C). Autorzy wytycznych podkreślają, że głównym parametrem lipidowym wykorzystywanym w rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych, szacowaniu ryzyka i leczeniu, który stanowi silny i niezależny czynnik ryzyka, jest LDL-C (I/C). W celu określenia pełnego ryzyka związanego z zaburzeniami gospodarki lipidowej rekomendowane jest również oznaczenie stężenia nie-HDL-C (I/C), a także stężenia TG (I/C).

Dodatkowymi badaniami, które można wykorzystywać w diagnostyce, jest oznaczenie apo-B (które stanowi równoważnik nie-HDL-C, IIa/C), lipoproteiny A — Lp(A) (IIa/C), stosunek stężenia apoB/apoA1 (IIb/C), stosunek stężenia nie-HDL-C/HDL-C (IIb/C). Znaczenie dodatkowych wskaźników w szacowaniu ryzyka jest przedmiotem badań. Do podstawowej oceny zaburzeń lipidowych nie jest konieczne wykonywanie badań na czczo, gdyż stężenia TC, LDL-C, HDL-C nie różnią się istotnie, jeśli porównać wyniki próbek pobranych na czczo i bez spełniania tego warunku.

► Autorzy wytycznych podkreślają, że głównym parametrem lipidowym wykorzystywanym w rozpoznawaniu zaburzeń lipidowych, szacowaniu ryzyka i leczeniu, który stanowi silny i niezależny czynnik ryzyka, jest LDL-C ◀◀

►► W celu oceny hipetriglicerydemii oraz dokładnej oceny zaburzeń lipidowych badania te powinny być wykonane na czczo ◀◀

Spożycie posiłku wywiera istotny wpływ na stężenie TG. Dlatego w celu oceny hipetriglicerydemii oraz dokładnej oceny zaburzeń lipidowych badania te powinny być wykonane na czczo.

Cholesterol całkowity

Stężenie TC powinno się wykorzystywać do oceny ryzyka CVD za pomocą skali SCORE (I/C).

Cholesterol frakcji lipoprotein małej gęstości

Jest podstawową frakcją lipoprotein wykorzystywaną w badaniach przesiewowych, rozpoznawaniu i leczeniu (I/C). Przy stężeniu TG poniżej 400 mg/dl stężenie LDL-C obliczane jest ze wzoru Friedewalda lub oznaczane metodą bezpośrednią. Przy wartościach TG powyżej 400 mg/dl stężenie LDL-C powinno być oznaczane metodą bezpośrednią; alternatywą jest posługiwanie się nie-HDL-C lub apoB (gdy jest dostępne).

Cholesterol frakcji innej niż lipoproteiny małej gęstości

Oznaczenie nie-HDL-C jest łatwe (jako różnica TC i HDL-C), a jednocześnie dostarcza informacji o stężeniu wszystkich aterogennych lipoprotein w osoczu (LDL, IDL [*intermediate density lipoprotein*], VLDL [*very low density lipoprotein*], remnanty VLDL, Lp[A]). W badaniach klinicznych wykazano, że nie-HDL-C szacuje ryzyko co najmniej tak dokładnie jak stężenie LDL-C [4] i jego oznaczanie jest zalecane jak podstawowe (I/C).

Cholesterol frakcji lipoprotein dużej gęstości

Obniżone stężenie HDL-C (< 40 mg/dl u mężczyzn i 48 mg/dl u kobiet) jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka CVD. Należy do podstawowych badań diagnostycznych (I/C). Ponieważ rola HDL-C i jego podtypów w metabolizmie jest złożona,

obecnie nie ma jednoznacznych (pomimo wcześniej sugerowanych) danych, by wysokie wartości HDL-C chroniły przed miażdżycą [5].

Triglicerydy

Zwiększone stężenie triglicerydów jest czynnikiem ryzyka CVD i powinno być składowym podstawowej oceny gospodarki lipidowej i ryzyka CVD (I/C).

Apolipoproteiny

Oznaczanie apolipoprotein nie jest konieczne w codziennej diagnostyce, ale może dostarczać dodatkowych cennych informacji. Zaletami badania apolipoprotein są brak konieczności wykonywania badania na czczo i brak interferencji oznaczenia w przypadku hipetriglicerydemii. Wadą jest słabsza dostępność badania oraz to, że nie były uwzględnione w wielu kontrolowanych badaniach klinicznych.

Apolipoproteina B

ApoB to główna apolipoproteina aterogennych lipoprotein (LDL, IDL, VLDL). W kilku badaniach stwierdzono, że ma podobną wartość w szacowaniu ryzyka jak LDL-C i nie-HDL-C. Badanie to powinno być wykonywane jak alternatywa do nie-HDL-C jeśli jest dostępne (IIa/C).

Apolipoproteina A1

Jest głównym białkiem HDL-C stąd umożliwia szacowanie stężenia HDL-C. Wartość odpowiadająca małemu stężeniu HDL-C wynosi u mężczyzn poniżej 120 mg/dl, a u kobiet poniżej 140 mg/dl.

Apolipoproteina CIII

Bierze udział w metabolizmie TG i jej podwyższone stężenie wiąże się z dużym stężeniem TG i VLDL. Może stanowić nowy ważny czynnik ryzyka. Jednakże badania jej przydatności w diagnostyce i terapii trwają dlatego nie jest zalecane jej rutynowe oznaczanie.

LIPOPROTEINA (A)

Jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwłaszcza, gdy jej stężenie przekracza 80 mg/dl. Nie zaleca się jej rutynowego oznaczania. Należy rozważyć badanie Lp(a) u osoby (IIa/C): z przedwczesną CVD, hipercholesterolemią rodzinną, przedwczesną CVD i/lub zwiększonym stężeniem Lp(a) w wywiadzie rodzinnym, nawracającymi incydentami CVD pomimo optymalnego leczenia hipolipemizującego, oszacowanym ryzykiem CVD w skali SCORE $\geq 5\%$.

INNE BADANIA

Stosunek stężenia apoB do stężenia apoA1, stężenia nie-HDL-C do HDL-C mogą być rozważane jako alternatywne badanie w szacowaniu ryzyka CVD (IIb/C).

Badania genetyczne nie są zalecane w szacowaniu ryzyka CVD. Należy rozważyć ich wykonanie w celu rozpoznania hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie. Do takich należą:

- badanie genów związanych z hipercholesterolemią rodzinną (receptor LDL, apoB oraz PCSK9) w celu diagnostyki członków rodziny z granicznymi wartościami LDL-C,
- badanie mutacji izoform apoE (apoE2, apoE3, apoE4) w celu rozpoznania dysbetalipoproteinemii (homozygoty apoE2) i ciężkiej złożonej hiperlipidemii mieszananej.

CELE LECZENIA ZABURZEŃ LIPIDOWYCH

Głównym celem terapeutycznym zaburzeń lipidowych w prewencji CVD jest LDL-C (I/A). Wartości docelowe LDL-C:

— u pacjentów obarczonych bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym — poniżej 70 mg/dl lub zmniejszenie stężenia LDL-C o co najmniej 50% wartości wyjściowej (jeśli wynosiła 70–135 mg/dl) — zalecenie I/B;
- u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym — poniżej 100 mg/dl lub zmniejszenie stężenia LDL-C o co naj-

mniej 50% wartości wyjściowej (jeśli wynosiło 100–200 mg/dl) — zalecenie I/B;
— u pacjentów obarczonych umiarkowanym lub małym ryzykiem sercowo-naczyniowym należy rozważyć stężenie poniżej 115 mg/dl — zalecenie IIa/C.

Autorzy wytycznych podkreślają, że nie zidentyfikowano żadnego stężenia LDL-C, poniżej którego leczenie nie przynosi korzyści lub wywołuje szkody, a im większa redukcja stężenia LDL-C, tym wyraźniejsze zmniejszenie ryzyka CVD [6, 7]. Odpowiedź LDL-C na leczenie (farmakologiczne oraz nefarmakologiczne) charakteryzuje się znaczną zmiennością [8].

Dodatkowym (drugoplanowym) celem leczenia jest nie-HDL-C (IIa/B). Jego wartości docelowe są o 30 mg/dl większe w stosunku do LDL-C. ApoB może być także dodatkowym celem terapeutycznym (jeśli jest dostępne) — wówczas jego stężenie docelowe u osób z bardzo dużym ryzykiem wynosi poniżej 80 mg/dl, a u osób z dużym ryzykiem poniżej 100 mg/dl (IIa/B). HDL-C nie jest zalecany jako cel terapeutyczny (III/A). W wytycznych nie podano docelowej wartości stężenia TG, ale ponieważ stężenie poniżej 150 mg/dl wiąże się z niższym ryzykiem CVD, wartość tę można przyjąć za docelową.

**LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH —
POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE**

Określone zmiany w stylu życia wpływają na zmniejszenie stężenia lipidów w osoczu. Siła redukcji stężenia lipoprotein oraz ich rodzaj podlegający temu wpływowi zależą od konkretnej zmiany w sposobie odżywiania się i interwencji behawioralnej. Wpływ modyfikacji stylu życia na obniżenie stężenia lipidów w osoczu przedstawiono w tabelach 1–3.

Dietami, które skutecznie redukują nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i które można polecać w leczeniu dyslipidemii, są DASH (*Dietary Approaches to Stop*

▶▶ Badania genetyczne nie są zalecane w szacowaniu ryzyka CVD. Należy rozważyć ich wykonanie w celu rozpoznania hiperlipidemii uwarunkowanych genetycznie ◀◀

▶▶ Autorzy wytycznych podkreślają, że nie zidentyfikowano żadnego stężenia LDL-C, poniżej którego leczenie nie przynosi korzyści lub wywołuje szkody, a im większa redukcja stężenia LDL-C, tym wyraźniejsze zmniejszenie ryzyka CVD ◀◀

▶▶ Określone zmiany w stylu życia wpływają na zmniejszenie stężenia lipidów w osoczu. Siła redukcji stężenia lipoprotein oraz ich rodzaj podlegający temu wpływowi zależą od konkretnej zmiany w sposobie odżywiania się i interwencji behawioralnej ◀◀

Tabela 1. Interwencje obniżające stężenie cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu frakcji lipoprotein małej gęstości (LDL-C) [1]
Table 1. Interventions with reducing effect on total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level [1]

Interwencje obniżające stężenie TC i LDL-C	Wielkość efektu	Poziom dowodów
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A
Spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A
Stosowanie suplementów zawierających czerwony fermentowany ryż	++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	+	B
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B
Spożywanie produktów zawierających białko sojowe	±	B

Tabela 2. Interwencje obniżające stężenie triglicerydów (TG) [1]
Table 2. Interventions with reducing effect on triglycerides (TG) level [1]

Interwencje obniżające stężenie TG	Wielkość efektu	Poziom dowodów
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	+++	A
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A
Zmniejszenie łącznego spożycia węglowodanów	++	A
Stosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze z grupy omega-3	++	A
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	++	B
Zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi	+	B

Tabela 3. Interwencje zwiększające stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein dużej gęstości (HDL-C) [1]
Table 3. Interventions increasing level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [1]

Interwencje zwiększające stężenie HDL-C	Wielkość efektu	Poziom dowodów
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A
Niewielkie spożycie alkoholu może być kontynuowane	++	B
Zaprzestanie palenia tytoniu	+	B
Spośród produktów o dużej zawartości węglowodanów należy preferować charakteryzujące się małym wskaźnikiem glikemicznym i dużą zawartością błonnika	±	C
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	±	C

» Dietami, które skutecznie redukują nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i które można polecać w leczeniu dyslipidemii, są DASH oraz śródziemnomorska ◀◀

Hypertension) oraz śródziemnomorska [9]. Zawierają one dużo owoców, warzyw, pełnoziarnistych produktów zbożowych, roślin strączkowych, ryb, orzechów, drobiu i ubogo tłuszczowych produktów mlecznych z jednoczesnym ograniczeniem słodczy, słodzonych napojów i czerwonego mięsa. Dodatkowo ważnym elementem w diecie śródziemnomorskiej jest oliwa z pierwszego tłoczenia. Zastosowanie diety śródziemnomorskiej w prewencji pierwotnej (uzupełnionej oliwą z pierwszego tłoczenia lub orzechami) powoduje redukcję poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i udaru mózgu) o prawie 30%, co zostało udowodnione w badaniu PRE-DIMED.

Skutecznymi interwencjami w poprawie profilu lipidowego osocza są także:

- redukcja nadmiernej masy ciała — utrzymywanie prawidłowego wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) — poniżej 25 kg/m² oraz obwodu pasa (< 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn);
- regularna aktywność fizyczna — co najmniej 30 minut dziennie;
- ograniczenie spożycia tłuszczów trans poniżej 1% łącznej wartości energetycznej, a tłuszczów nasyconych poniżej 10% (poniżej 7% u chorych z hipercholesterolemią rodzinną). Ogólna zawartość tłuszczów w diecie nie powinna przekraczać 35% (choć wartość procentowa może w określonych sytuacjach zależeć od indywidualnych potrzeb). Ograniczenie spożycia cholesterolu do 300 mg/dobę. Większość tłuszczów powinny stanowić jedno (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) i wiele (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) — nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega 3 i omega 6. Jedynym ograniczeniem jest spożycie PUFA omega 6 poniżej 10% dziennej wartości energetycznej;
- ograniczenie spożycia węglowodanów do 45–55% łącznej wartości energetycznej. Większa redukcja zalecana jest dla pacjentów z hipertriglicerydemią, zespołem metabolicznym lub cukrzycą;
- spożycie błonnika w ilości 25–40 g na dobę (w tym co najmniej 7–13 g błonnika rozpuszczalnego);
- ograniczenie lub zaprzestanie spożycia alkoholu u osób z hipertriglicerydemią. Umiarkowane spożycie alkoholu (≤ 20 g/dobę u mężczyzn i 10 g/dobę u kobiet) w celu zwiększenia HDL-C;
- zaprzestanie palenia tytoniu.

DODATKOWE SUBSTANCJE (ŻYWNOŚĆ FUNKCJONALNA, SUPLEMENTY DIETY) W LECZENIU NIEFARMAKOLOGICZNYM **Fitosterole**

Fitosterole (takie jak sitosterol, kampesterol, stigmasterol) jako substancje zmniejszające wchłanianie cholesterolu w jelicie mogą redukować stężenie TC oraz LDL-C o 7–10% (przyjmowane w dawce 2 g na dobę, powinny być stosowane po posiłku). Wadami ich stosowania jest konieczność odpowiedniej podaży witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (zapobieganie niedoborowi) oraz brak długookresowych badań oceniających bezpieczeństwo ich stosowania. Według najnowszych wytycznych możemy rozważyć ich stosowanie:

- 1) u osób z dużym stężeniem TC i LDL-C i niskim lub pośrednim ryzykiem CVD, które nie kwalifikują się do farmakoterapii,
- 2) u osób z dużym lub bardzo dużym ryzykiem CVD, które nie osiągnęły docelowego LDL-C — jako uzupełnienie farmakoterapii (stosowanie ze statynami jest dobrze tolerowane i bezpieczne),
- 3) u dorosłych i dzieci (> 6. rż.) z hipercholesterolemią rodzinną.

Czerwony sfermentowany ryż

Substancją aktywną jest monokaolina K, która hamuje hydroksy-metylo-glutarylokoenzymu A. Dawka 2,5–10 mg monokaoliny K redukuje stężenie cholesterolu do 20%. Nie zbadano długookresowego bezpieczeństwa stosowania suplementów diety zawierających sfermentowany czerwony ryż, ponadto jakość tych preparatów może być różna. Ich stosowanie można rozważyć u osób ze zwiększonym stężeniem cholesterolu i małym ryzykiem CVD (niekwalifikującym do leczenia statyną). Nie jest zalecane łączne stosowanie czerwonego sfermentowanego ryżu ze statynami.

Błonnik

Stosowany w dawce co najmniej 3 g na dobę zmniejsza stężenie TC i LDL-C.

Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega 3 (PUFA n-3)

Kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz dokozaheksaenowy (DHA) stosowane w dawce

2–4 g na dobę obniżają stężenie TG do 30% (większe dawki mogą zwiększać stężenie LDL-C).

FARMAKOTERAPIA HIPERCHOLESTEROLEMII

Lekiem pierwszego wyboru jest statyna w dawce umożliwiającej osiągnięcie celu terapeutycznego lub maksymalnie tolerowanej (I/C). Jeśli chory nie toleruje statyny, należy rozważyć leczenie ezetymibem lub żywicą jonowymieną lub ich połączeniem (IIa/C), można także rozważyć inhibitor PCSK9 (IIb/C). Jeśli pomimo stosowania statyny nie uzyskano celu terapeutycznego, należy rozważyć dodanie do statyny:

- ezetymibu (IIa/B),
- lub żywicy jonowymiennej (IIb/C).

Jeśli stężenie LDL-C jest duże (u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka CVD) pomimo leczenia statyną w maksymalnej dawce w połączeniu z ezetymibem można rozważyć inhibitor PCSK9 (IIb/C) (tab. 4).

Tabela 4. Zalecane postępowanie w zależności od ryzyka CVD wg karty SCORE i stężenia LDL-C [1]
Table 4. Recommendations regarding CVD risk based on SCORE and low density lipoprotein cholesterol level [1]

Całkowite ryzyko CV (SCORE) %	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl	70–100 mg/dl	100–155 mg/dl	155–190 mg/dl	> 190 mg/dl
< 1 klasa/poziom	Bez interwencji I/C				Modyfikacja stylu życia. Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli IIa/A
> 1 i < 5 klasa/poziom	Bez interwencji I/C	Bez interwencji I/C	Modyfikacja stylu życia Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli IIa/A	Modyfikacja stylu życia Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli IIa/A	Modyfikacja stylu życia Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli I/A
> 5 i < 10 klasa/poziom	Bez interwencji IIa/A	Modyfikacja stylu życia Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli IIa/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne IIa/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne I/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne I/A
> 10 klasa/poziom	Modyfikacja stylu życia Można rozważyć farmakoterapię jeśli nie uzyskano kontroli IIa/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne IIa/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne I/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne I/A	Modyfikacja stylu życia i leczenie farmakologiczne I/A

FARMAKOTERAPIA HIPERTRIGLICERYDEMII

Hipertriglicydemię rozpoznaje się przy stężeniu TG powyżej 150 mg/dl. Łagodna i umiarkowana hipertriglicydemia odpowiada wartościom 150–880 mg/dl, a ciężka powyżej 880 mg/dl. Do potencjalnych czynników, które mogą prowadzić do wzrostu stężenia Tg w surowicy, należą: predyspozycja genetyczna, otyłość, cukrzyca typu 2, spożywanie alkoholu, duża zawartość węglowodanów prostych w diecie, niedoczynność tarczycy, choroba nerek, ciąża (fizjologiczne podwojenie w III trymestrze), paraproteinemia, choroby autoimmunologiczne, leki (glikokortykosteroidy, β -adrenolityki, diuretyki tiazydowe, estrogeny, żywice jonowymienne, tamoksyfen, cyklosporyna, izotretinoina, inhibitory proteazy, fenotiazyny, leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji). Terapię hipertriglicydemii rozpoczyna się zawsze, jeśli jest to możliwe, od leczenia przyczynowego (np. redukcja otyłości, wyrównanie cukrzycy, zaprzestania spożywania alkoholu). Głównym celem leczenia jest osiągnięcie docelowej wartości LDL-C dla określonego ryzyka CVD. Farmakoterapię należy rozważyć u osób obarczonych dużym ryzykiem CVD i stężeniem TG powyżej 200 mg/dl (IIa/B). Jako lek pierwszego wyboru można rozważyć statynę (IIb/B), a jeśli pomimo leczenia stężenie TG wynosi powyżej 200 mg/dl rekomendowane jest dołączenie fenofibratu (IIb/C). Korzystne wydaje się również włączenie preparatów zawierających PUFA n-3.

LECZENIE ZABURZEŃ LIPIDOWYCH**W WYBRANYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH****Hipercholesterolemia rodzinna (FH, *familial hypercholesterolemia*)**

Jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, jednogenową, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Mutacja genów *LDLR* (95% przypadków), *apoB* (4–5%) lub *PCSK9* (1%) prowadzi do znacznego zwiększenia

stężenia LDL-C w osoczu. Postać heterozygotyczna występuje z częstością 1/200–1/250 i wiąże się z co najmniej 10-krotnym zwiększeniem ryzyka CVD; choroba wieńcowa u tych chorych pojawia się typowo przed 55. rż. u mężczyzn i przed 60. rż. u kobiet. Postać homozygotyczna jest znacznie rzadsza (1/160 000–1/300 000). Choroba wieńcowa i stenoza aortalna rozwijają się przed 20. rż., a do zgonu dochodzi przed 30. rż. Choroby te wymagają aktywnego poszukiwania (w postaci homozygotycznej już u dzieci) i intensywnego leczenia, tym bardziej że tylko niewielki odsetek chorych ma postawione rozpoznanie i jest właściwie leczony. Chorobę należy podejrzewać u:

- pacjentów z chorobą wieńcową przed 55. rż. (mężczyźni) i przed 60. rż. (kobiety),
- dorosłych ze stężeniem LDL-C powyżej 190 mg/dl, dzieci z LDL-C powyżej 150 mg/dl,
- osób mających krewnych z przedwczesną CVD,
- osób mających krewnych z kępkami żółtymi.

W rozpoznaniu najczęściej używane są kryteria *Dutch Lipid Clinic Network* [10], które uwzględniają:

1) wywiad rodzinny:

- krewny pierwszego stopnia ze stwierdzoną przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą wieńcową lub chorobą naczyń lub krewny pierwszego stopnia ze stwierdzonym stężeniem LDL-C powyżej 95. centyla — 1 punkt;
- krewny pierwszego stopnia z kępkami żółtymi ścięgna i/lub rąbkiem starczym rogówki lub dzieci (wiek < 18 lat) ze stężeniem LDL-C powyżej 95. centyla — 2 punkty.

2) wywiad kliniczny:

- pacjent z przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą wieńcową — 2 punkty
- pacjent z przedwczesną (mężczyźni: < 55 lat, kobiety: < 60 lat) chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych — 1 punkt;

- 3) badanie przedmiotowe:
 - kępkę żółte ścięgien — 6 punktów;
 - rąbek starczy rogówki u osoby w wieku poniżej 45 lat — 4 punkty;
- 4) stężenie LDL-C:
 - co najmniej 325 mg/dl — 8 punktów;
 - 251–325 mg/dl — 5 punktów;
 - 191–251 mg/dl — 3 punkty;
 - 155–190 mg/dl — 1 punkt;
- 5) analiza DNA:
 - mutacja czynnościowa w genach *LDLR*, *apoB* lub *PCSK9* — 8 punktów.

Pewne rozpoznanie FH wymaga powyżej 8 punktów, prawdopodobne 6–8 punktów, możliwe 3–5 punktów. Zaleca się, żeby rozpoznanie postawić na podstawie kryteriów klinicznych oraz, jeśli jest dostępne badanie, mutacji (I/C). Zaleca się prowadzenie kaskadowych badań u członków rodziny chorego (I/C) — to najbardziej efektywny sposób rozpoznawania. Ponadto, gdy znana jest mutacja, zaleca się badania genetyczne, gdyż stężenie LDL-C u chorego może być niższe niż przyjęte w kryteriach. Leczenie FH należy rozpocząć niezwłocznie — docelowe stężenie LDL-C wynosi mniej niż 100 mg/dl, u chorych z CVD poniżej 70 mg/dl (IIa/C). W tym celu powinno się stosować statynę w dużej dawce, często w połączeniu z ezetymibem (I/C). U chorych z FH i chorobą wieńcową oraz tych obciążonych bardzo dużym ryzykiem CVD należy rozważyć inhibitor PCSK9 (IIa/C). U chorych z homozygotyczną FH należy rozważyć LDL aferezę. U dzieci zaleca się badania diagnostyczne po 5. rż. lub wcześniej, jeśli podejrzewa się postać homozygotyczną (I/C). Leczenie obejmuje dietę, a po 8.–10. rż. włączenie statyny; docelowa wartość LDL-C po 10. rż. wynosi poniżej 135 mg/dl.

Hipertriglicerydemia uwarunkowana genetycznie

Postacie z umiarkowanym wzrostem stężenia TG (2–10 mmol/l) mają podłoże wielogenowe.

Aktualnie znane są mutacje 6 genów (*LPL*, *APOC2*, *APO5*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *GPD1*; dziedziczone autosomalnie recesywnie), które prowadzą do ciężkiej hipertriglicerydemii. Mutacje genu lipazy lipoproteiny (LPL, *lipoprotein lipase*) i innych genów powiązanych z katabolizmem chylomikronów i VLDL jest przyczyną chylomikronemii, stężenia TG powyżej 1000 mg/dl i mętnej, mlecznej surowicy. Leczenie mające na celu zmniejszenie ryzyka ostrego zapalenia trzustki obejmuje dietę ubogotłuszczową (10–15% zapotrzebowania energetycznego), fibrat, PUFA n3, w ciężkich przypadkach można rozważyć lopitamid (inhibitor mikrosomalnego białka przenoszącego triglicerydy), a w ostrych stanach plazmaferezę. W celu wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę należy włączyć insulinę. Zwykle obserwuje się znaczny spadek TG w ciągu 2–5 dni.

Kobiety

Zasady postępowania w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej u kobiet nie odbiegają od ogólnie przyjętych. Stosowanie hormonalnej, doustnej antykoncepcji u kobiet z zaburzeniami lipidowymi jest możliwe, jeśli nie mają one znacznego nasilenia. Najlepszym wyborem w tej sytuacji są środki trzeciej generacji (zawierające małe dawki estrogenów i progestageny), które prawdopodobnie nie zwiększają ryzyka incydentów wieńcowych. Jednak jeśli stężenie LDL-C przekracza 160 mg/dl lub występuje wiele czynników ryzyka lub duże ryzyko zakrzepicy, zaleca się inny rodzaj antykoncepcji. Nie rekomenduje się stosowania estrogenowej terapii zastępczej w zapobieganiu CVD, gdyż nie zmniejsza ona ryzyka CVD (pomimo pewnych korzystnych zmian w profilu lipidowym) [11]. Nie zaleca się także stosowania leków hipolipemizujących podczas planowania ciąży, w trakcie jej trwania oraz w okresie karmienia piersią. Jedynymi lekami, które w tych sytuacjach można rozważyć są żywice jonowymienne.

Osoby w starszym wieku

Starsze osoby z CVD leczą się statyną, tak jak młodszych chorych (I/A). Trzeba jedynie pamiętać, by leczenie zaczynać od mniejszych dawek i zwiększać je ostrożnie w celu uniknięcia działań niepożądanych (IIa/C)

Chorzy na cukrzycę i z zespołem metabolicznym

W cukrzycy typu 2:

- bez dodatkowych czynników ryzyka CVD oraz bez powikłań narządowych dążymy do stężenia LDL-C poniżej 100 mg/dl (I/B);
- jeśli występuje CVD lub przewlekła choroba nerek, a także u chorych bez CVD w wieku powyżej 40 lat i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka CVD lub powikłaniami narządowymi dążymy do stężenia LDL-C poniżej 70 mg/dl (I/B).

W cukrzycy typu 1, jeśli występują niewielka mikroalbuminuria lub przewlekła choroba nerek, zaleca się obniżenie stężenia LDL-C (niezależnie od początkowego stężenia) o co najmniej 50% za pomocą statyn (I/C).

Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym oraz poddani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, percutaneous coronary intervention)

U wszystkich chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) zaleca się rozpocząć (lub kontynuować) leczenie statyną wkrótce po przyjęciu do szpitala niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C (I/A). Jeśli pomimo terapii największą tolerowaną dawką statyny nie udaje się uzyskać docelowego stężenia LDL-C, powinno się dołączyć ezetymib (IIb/B). W przypadku braku powodzenia takiej terapii skojarzonej można rozważyć włączenie inhibitora PCSK9 (IIb/C).

Pacjenci z niewydolnością serca, stenozą aortalną

Nie zaleca się leczenia statynami chorych z niewydolnością serca, jeśli nie ma inny

wskazań do ich stosowania (III/A). Nie wielkie korzyści w tej grupie chorych mają PUFA n3 (w dawce 1 g/dobę), stosowane jako terapia uzupełniająca. Nie jest zalecane stosowanie statyn w stenozie aortalnej, jeśli nie ma innych wskazań do ich stosowania (III/A).

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Obniżenie wielkości GFR wiąże się ze wzrostem ryzyka CVD. Dlatego pacjentów w stadium 3. PChN zalicza się do grupy dużego ryzyka CVD, a pacjentów w stadium 4. i 5. PChN do grupy bardzo dużego ryzyka CVD (I/A). Profil lipidowy większości pacjentów w stadiach 3.–5. PChN jest wysoce atero-geny z niekorzystnymi zmianami wszystkich lipoprotein (wzrost stężenia TC, LDL-C, Lp [a], TG, spadek stężenia HDL-C).

W populacji osób z PChN stosuje się leczenie hipolipemujące w celu osiągnięcia docelowej wartości LDL-C, która odpowiada ryzyku CVD dla danej kategorii GFR i innych czynników ryzyka CVD. U tych chorych wskazane jest stosowanie statyn w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem (I/A).

Chorzy po przeszczepieniu narządów

W przypadku zaburzeń lipidowych u chorych z tej grupy lekami pierwszego wyboru powinny być statyny, a leczenie powinno się rozpoczynać od małych dawek i ostrożnie je zwiększać ze względu na możliwość interakcji, zwłaszcza u chorych otrzymujących cyklosporynę (IIa/B). Innym lekiem stosowanym u tych chorych, który może wchodzić interakcje ze statynami, jest takrolimus, choć ryzyko w tym wypadku wydaje się mniejsze. W przypadku braku tolerancji statyn lub konieczności intensyfikacji leczenia można rozważyć ezetymib (jeśli stężenie LDL-C jest nadal za wysokie) lub fibrat (przy hipertriglicydemii lub przy niskim stężeniu HDL-C) — zalecenie IIb/C.

▶▶ W celach diagnostycznych wykonuje się co najmniej dwa oznaczenia lipidogramu w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem stanów, które upoważniają do niezwłocznego rozpoczęcia leczenia (np. ACS) oraz u chorych z bardzo dużym ryzykiem CVD ◀◀

▶▶ Po rozpoczęciu leczenia oraz po zmianie dawki wykonuje się kontrolny lipidogram po 8 ± 4 tygodniach. Po uzyskaniu wartości docelowych raz w roku (chyba że jest inny powód diagnostyczny lub chory nie przestrzega zaleceń) ◀◀

Chorzy zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)

W tej grupie chorych stwierdza się typowo małe stężenia TC, LDL-C, HDL-C oraz zwiększone stężenie TG. Stosowanie wysocę aktywnego leczenia antyretrowirusowego (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) zmienia profil lipidowy, powodując znaczny wzrost stężenia TC, LDL-C, TG z małym stężeniem HDL-C, przy czym stopień zmiany zależy od grupy leków antyretrowirusowych i różni się w obrębie samej grupy [12, 13]. Choć nowsze leki antyretrowirusowe mają słabszy wpływ na profil lipidowy, to przez inne mechanizmy działania (zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę, sprzyjanie nadciśnieniu tętniczemu) zwiększają ryzyko CVD. Leczenie hipolipemizujące (głównie statynami) należy rozważyć w tej grupie chorych w celu osiągnięcia docelowej wartości LDL-C — jak dla grupy dużego ryzyka CVD (IIa/C). Należy pamiętać, że statyny metabolizowane w wątrobie mogą wchodzić w interakcje z inhibitorami proteaz oraz efawirenzem. Zalecaną statyną w tym przypadku jest prawastatyna, nie-metabolizowana przez układ cytochromu P450. Większe ryzyko interakcji występuje przy stosowaniu atorwastatyny, rosuvastatyny, fluwastatyny, pitawastatyny. Nie należy stosować simwastatyny ani lowastatyny. U chorych nietolerujących statyn można podawać ezetymib, w przypadku hipertriglicerydemii fibrat. Nie zaleca się natomiast stosowania żywic jonowymiennych.

MONITOROWANIE LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO **Oznaczanie stężenia lipidów**

W celach diagnostycznych wykonuje się co najmniej dwa oznaczenia lipidogramu w odstępie 1–12 tygodni, z wyjątkiem stanów które upoważniają do niezwłocznego rozpoczęcia leczenia (np. ACS) oraz u chorych z bardzo dużym ryzykiem CVD. Po rozpoczęciu leczenia oraz po zmianie

dawki wykonuje się kontrolny lipidogram po 8 ± 4 tygodniach. Po uzyskaniu wartości docelowych raz w roku (chyba, że jest inny powód diagnostyczny lub chory nie przestrzega zaleceń).

Monitorowanie enzymów wątrobowych

Aminotransferazę alaninową (ALAT) oznacza się jednokrotnie przed rozpoczęciem leczenia hipolipemizującego, a następnie po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki. Jeśli w trakcie leczenia ALAT jest w normie — nie ma potrzeby jego rutynowego oznaczania, przy braku innych wskazań; jeśli przekracza normę, ale nie więcej niż 3 razy górną granicę ($3 \times \text{ggn}$) — wówczas kontynuuje się leczenie i wykonuje kontrolę ALAT po 4–6 tygodniach; jeśli przekracza $3 \times \text{ggn}$ — należy przerwać leczenie lub kontynuować je w zmniejszonej dawce i wykonać kontrolę ALAT po 4–6 tygodniach. W przypadku normalizacji wartości ALAT możliwe jest ponowne wdrożenie leczenia. Gdy ALAT pozostaje zwiększone, konieczna jest diagnostyka tego stanu.

Monitorowanie kinazy kreatynowej

Kinazę kreatynową (CK, *creatinine kinase*) oznacza się przed rozpoczęciem leczenia — jeśli przekracza $4 \times \text{ggn}$, nie rozpoczyna się leczenia, a CK oznacza ponownie.

W trakcie leczenia kontrola CK nie jest wymagana, chyba że u pacjenta wystąpią bóle mięśniowe. Ryzyko uszkodzenia mięśni w trakcie leczenia jest większe zwłaszcza u starszych chorych, przyjmujących wiele leków (zwłaszcza wchodzących w interakcje), u chorych z chorobą wątroby, nerek oraz u wyczynowych sportowców. Jeśli w trakcie leczenia aktywność CK przekracza $10 \times \text{ggn}$ należy przerwać leczenie, skontrolować czynność nerek i monitorować wartość CK co 2 tygodnie; jeśli przekracza $4 \times \text{ggn}$, ale jest mniejsza niż $10 \times \text{ggn}$ i występują objawy mięśniowe, należy przerwać leczenie, monitorować CK. Jeśli wartość uleg-

nie normalizacji, można podjąć próbę leczenia mniejszą dawką statyny; jeśli przekracza $4 \times$ ggn, ale jest mniejsza niż $10 \times$ ggn i nie ma objawów mięśniowych, można kontynuować leczenie — konieczna jest wtedy okresowa kontrola CK; jeśli przekracza ggn, ale jest mniejsza niż $4 \times$ ggn i nie ma objawów mięśniowych, można kontynuować leczenie. Konieczna jest wtedy kontrola CK i pouczenie pacjenta o konieczności zgłaszania wystąpienia objawów mięśniowych; jeśli przekracza ggn, ale jest mniejsza niż $4 \times$ ggn i występują objawy mięśniowe, należy monitorować objawy i CK. Jeśli objawy się utrzymują, należy przerwać leczenie i ocenić je ponownie po 6 tygodniach.

W każdym przypadku należy ustalić, czy nie występuje inna przyczyna wzrostu CK (np. wysiłek fizyczny). Jeśli po odstawieniu leczenia ustąpią objawy i wystąpi normalizacja CK, możliwe jest ponownie rozpoczęcie leczenia statyną w mniejszej dawce, ewentualnie inną statyną, podawanie silnej statyny co drugi dzień lub 1–2 razy na tydzień. Celem jest uzyskanie docelowej wartości LDL-C przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny. Przy braku tolerancji na statynę można zastosować ezetymib w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z żywicą jonowymienną lub fibratem bądź kombinację tych leków.

PIŚMIENNICTWO:

1. Catapano A, Graham I, Backer GDe, et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016; 74(11): 1234–1318, doi: [10.5603/kp.2016.0157](#).
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2696–2705, doi: [10.1093/eurheartj/ehv428](#), indexed in Pubmed: [26306399](#).
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24(11): 987–1003, indexed in Pubmed: [12788299](#).
4. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol*. 2012; 110(10): 1468–1476, doi: [10.1016/j.amjcard.2012.07.007](#), indexed in Pubmed: [22906895](#).
5. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302(18): 1993–2000, doi: [10.1001/jama.2009.1619](#), indexed in Pubmed: [19903920](#).
6. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385(9976): 1397–1405, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](#), indexed in Pubmed: [25579834](#).
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841): 581–590, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](#), indexed in Pubmed: [22607822](#).
8. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(5): 485–494, doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.615](#), indexed in Pubmed: [25082583](#).
9. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S76–S99, doi: [10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1](#), indexed in Pubmed: [24222015](#).
10. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MAW, et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med*. 2004; 4(1): 59–65, doi: [10.1055/s-2004-822987](#), indexed in Pubmed: [15199434](#).
11. Prentice RL, Zhao S, Johnson M, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349(6): 523–534, doi: [10.1056/NEJMoa030808](#), indexed in Pubmed: [12904517](#).
12. Islam FM, Wu J, Jansson J, et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012; 13(8): 453–468, doi: [10.1111/j.1468-1293.2012.00996.x](#), indexed in Pubmed: [22413967](#).
13. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59551, doi: [10.1371/journal.pone.0059551](#), indexed in Pubmed: [23555704](#).