

Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021

Maciej Banach (Przewodniczący)¹⁻³, Paweł Burchardt^{4,5}, Krzysztof Chlebus⁶, Piotr Dobrowolski⁷, Dariusz Dudek⁸, Krzysztof Dyrbus⁹, Mariusz Gąsior⁹, Piotr Jankowski^{10,11}, Jacek Jóźwiak¹², Longina Kłosiewicz-Latoszek¹³, Irina Kowalska¹⁴, Maciej Małecki¹⁵, Aleksander Prejbisz⁷, Michał Rakowski¹⁶, Jacek Rysz¹⁷, Bogdan Solnica¹⁸, Dariusz Sitkiewicz¹⁹, Grażyna Sygitowicz¹⁹, Grażyna Sypniewska²⁰, Tomasz Tomasiak²¹, Adam Windak²¹, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz²², **Barbara Cybulska (Współprzewodnicząca)**¹³

¹Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

²Ośrodek Badań Sercowo-Naczyniowych, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra

³Klinika Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki (ICZMP), Łódź

⁴Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Pracownia Biologii Zaburzeń Lipidowych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁵Oddział Kardiologiczny, Pracownia Serca i Naczyń, Szpital im. J. Strusia, Poznań

⁶Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁷Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Narodowy Instytut Kardiologii, Warszawa

⁸Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

⁹III Katedra I Oddział Kliniczny Kardiologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹⁰Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

¹¹Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

¹²Zakład Medycyny Rodzinnej i Zdrowia Publicznego, Instytut Nauk Medycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, Opole

¹³Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

¹⁴Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

¹⁵Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

¹⁶Katedra Biofizyki Molekularnej, Instytut Biofizyki, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki, Łódź

¹⁷Katedra Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

¹⁸Katedra Biochemii Klinicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

¹⁹Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²⁰Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

²¹Katedra Medycyny Rodzinnej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

©Polskie Towarzystwo Lipidologiczne, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce,
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne,
Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej,
Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

Wykaz skrótów

AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) — Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych

ABI (*ankle-brachial index*) — wskaźnik kostka–ramię

ACCORD — *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ACL (*adenosine triphosphate-citrate lyase*) — liaza ATP-cytrynianowa

AIM-HIGH — *Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*

ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa

ANGPTL3 (*angiopoietin-like protein 3*) — białko podobne do angiopoetyny 3

Apo(a) — apolipoproteina (a)

apoB — apolipoproteina B

ASCVD (*atherosclerotic cardiovascular disease*) — choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa

BET — *bromodomain and extra-terminal domain*

BETonMACE — *Effect of RVX000222 on Time to Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk T2DM Subjects With CAD*

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

BPF (*bergamot-derived polyphenolic fraction*) — polifenole z bergamoty

BRD4 (*bromodomain-containing protein 4*) — czwarte białko zawierające bromodomenę

CABG (*coronary artery bypass grafting*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe

CAD (*coronary artery disease*) — choroba niedokrwienna serca

CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) — białka transportujące estry cholesterolu

CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) — Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Europejskiej Agencji Leków)

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

CK (*creatin kinase*) — kinaza kreatynowa

CLEAR — *Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen*

CM (*chylomicron*) — chylomikron

COBJwDL — Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej

COMPASS — *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of ISIS 304801 Administered Subcutaneously to Patients with Hypertriglyceridemia*

CVD (*cardiovascular diseases*) — choroby układu sercowo-naczyniowego

DGAT2 (*diacylglycerol O-acyltransferase 2*) — wątrobowa acyltransferaza dwuacylglicerolu 2

DHA (*docosahexaenoic acid*) — kwas dokozaheksaenowy

DPP-4 (*dipeptidyl peptidase 4*) — dipeptydylopeptydaza 4

EAS (*European Atherosclerosis Society*) — Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe

EBM (*evidence-based medicine*) — medycyna oparta na dowodach

EFLM — *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

EFSA (*European Food Safety Authority*) — Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowane przesączanie kłębuszkowe

ELIPSE HoFH — *Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*

EMA (*European Medicine Agency*) — Europejska Agencja Medyczna

EPA (*eicosapentaenoic acid*) — ikozapent etylowy

ESC (*European Society of Cardiology*) — Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

EVACS — *Evolocumab in Acute Coronary Syndrome*

EVAPORATE — *Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People with High Triglycerides Taking Statin Therapy*

EVOPACS — *EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes*

FCS (*familial chylomicronemia syndrome*) — zespół rodzinnej chylomikronemii

FDA (*Food and Drug Administration*) — amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FFA (*free fatty acids*) — wolne kwasy tłuszczowe

FH (*familial hypercholesterolemia*) — rodzinna hipercholesterolemia

FHS — *Framingham Heart Study*

FIELD — *the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*

FOURIER — *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*

GBD — *Global Burden of Disease*

GGN — górna granica normy

GGTP (*gamma-glutamyl transferase*) — gamma–glutamylo-transferaza

GISSI-HF — *Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure*

GLAR — *German Lipoprotein Apheresis Registry*

GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) — receptor glukagonopodobnego peptydu-1

GUS — Główny Urząd Statystyczny

HAART (*highly active antiretroviral therapy*) — terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

HBV (*hepatitis B virus*) — przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy

HCV (*hepatitis C virus*) — przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o dużej gęstości

HeFH (*heterozygous familial hypercholesterolemia*) — heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

HMG-CoA (*3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*) — reduktaza 3-hydroksy-metyloglutarylo-CoA

HoFH (*homozygous familial hypercholesterolemia*) — homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

HPS — *Heart Protection Study*

HPS2-THRIVE — *Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

hsCRP (*high sensitivity C-reactive protein*) — białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości

HTG — hipertriglicerydemia

IDL (*intermediate density lipoprotein*) — lipoproteiny o pośredniej gęstości

IILEP — *International Lipid Expert Panel*

IMPROVE-IT — *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*

KIV-2 (kringle IV type 2) — domena kringle IV typu 2

KLRwP — Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

KOS-Zawał — Kompleksowa Opieka Specjalistyczna dla osób po przebytym zawał serca

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o małej gęstości

LDLR (*low-density lipoprotein receptor*) — receptory lipoprotein o małej gęstości

Lp(a) — lipoproteina (a)

LPL (*lipoprotein lipase*) — lipaza lipoproteinowa

MACE (*major adverse cardiovascular event*) — poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

MCI (*mild cognitive impairment*) — łagodne zaburzenia poznawcze

MCS (*multifactorial chylomicronemia syndrome*) — wieloczynnikowa lub poligenowa chylomikronemia

MCT (*medium-chain triglycerides*) — średniołańcuchowe triglicerydy

MUFA (*monounsaturated fatty acids*) — jednonienasycone kwasy tłuszczowe

NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) — niealkoholowe stłuszczenie wątroby

NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) — niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby

NATPOL — Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynnika Ryzyka Chorób Układu Krążenia

NCD-RisC — *Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration*

NCEP (*National Cholesterol Education Program*) — amerykański program edukacji cholesterolowej

NCEP-ATP III — *National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III*

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia

NNRTI (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*) — nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy

NNT (*number needed to treat*) — liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec 1 zdarzeniu

NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*) — białko Niemann-Picka C1 transportujące sterole

ODYSSEY OUTCOMES — *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab*

OR (*odds ratio*) — iloraz szans

OUN — ośrodkowy układ nerwowy

OZT — ostre zapalenie trzustki

OZW — ostry zespół wieńcowy

PAD (*peripheral artery disease*) — choroba tętnic obwodowych

PBC (*primary biliary cirrhosis*) — pierwotna marskość żółciowa wątroby

PCI (*percutaneous coronary intervention*) — zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9

POZ — Podstawowa Opieka Zdrowotna

PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) — receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów

PROMINENT — *Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patiENts with diabetes*

PTD — Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

PTDL — Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej

PTK — Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

PTL — Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

PUFA (*polyunsaturated fatty acids*) — wielonienasycone kwasy tłuszczowe

REDUCE-IT — *the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial*

RISC (*RNA-induced silencing complex*) — indukowany przez RNA kompleks wyciszający

RNAi (*RNA interference*) — krótki interferujący RNA

RR (*relative risk*) — wskaźnik ryzyka

SAMS-CI (*Statin-Associated Muscle Symptoms — Clinical Index*) — skala oceniająca objawy mięśniowe związane ze statynami

SCORE — *Systematic COronary Risk Evaluation*

sdLDL (*small dense low-density lipoprotein*) — małe, gęste lipoproteiny o małej gęstości

SFA (*saturated fatty acids*) — tłuszcze nasycone

SGLT2 (*sodium-glucose co-transporter-2*) — kotransporter glukozowo-sodowy

SMPT — elektroniczny system monitorowania programów lekowych

SPES — *Southern Poland Epidemiological Survey*

STRENGTH — *A Long-Term Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*

T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 1

T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2

TAUSSIG — *Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects with Genetic LDL Disorders*

TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity

TERCET — *Therapy in tERtiary Cardiological cENter Registry*

TESLA — *PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia*

TG — triglicerydy

TIA (*transient ischemic attack*) — przemijający atak niedokrwienny

TRL (*TG-rich lipoproteins*) — lipoproteiny bogate w TG

VCU-alirocRT — *Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial*

VITAL — *The VITamin D and Omega-3 Trial*

VLDL (*very low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

WOBASZ — Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

ZSŻ — zmiana stylu życia

1. Preambuła. Dlaczego potrzebujemy nowych wytycznych w 2021 roku?

Pomimo trzech dekad starań ekspertów, towarzystw i organizacji zraszających pacjentów (amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) już w 1991 r. do dopuściła simwastatynę do stosowania klinicznego [1]) zaburzenia lipidowe wciąż stanowią wyzwanie diagnostyczne, a przede wszystkim wyzwanie terapeutyczne. Dotyczy to zarówno właściwej oceny ryzyka pacjentów, włączenia odpowiedniego leczenia, problemów z jego adherencją, jak i trudności z wdrożeniem tak ważnego leczenia nefarmakologicznego — diety, redukcji masy ciała czy regularnego wysiłku fizycznego [2]. Nie można także umniejszać znaczenia inercji terapeutycznej, czy to związanej z niewłaściwie dobraną terapią (najczęściej jest to brak intensywnego leczenia statynami czy rzadziej leczenia skojarzonego), czy też polegającej wręcz na błędach, takich jak zmniejszenie dawki czy odstawienie terapii po uzyskaniu celu terapeutycznego. Czynniki te sprawiają, że w Polsce mamy wciąż prawie 20 milionów chorych z hipercholesterolemią, przy czym większość osób nie zdaje sobie sprawy ze swojego schorzenia [3]. Również dlatego rodzinną hipercholesterolemię (FH) dotychczas rozpoznano zaledwie u około 5% pacjentów spośród prognozowanych nawet 140 tysięcy. Jest to także przyczyna, dla której w Polsce tak rzadko rozpoznajemy inne choroby rzadkie związane z metabolizmem cholesterolu [5].

Miejmy nadzieję, że niniejsze wytyczne, po raz pierwszy będące efektem pracy ekspertów z sześciu towarzystw naukowych, a także działania, takie jak: tworzona obecnie sieć centrów lipidowych Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) (<https://ptlipid.pl/siec-centrow-lipidowych>) (lista klinik znajduje się w Materiałach dodatkowych), będąca częścią europejskiej sieci klinik lipidowych Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS), kolejna certyfikacja lipidologów PTL, coraz liczniejsze centra leczenia chorób rzadkich z planem Ministerstwa Zdrowia polegającym na stworzeniu sieci, zmiany w koordynowanej opiece u pacjentów po zawale serca (KOS-Zawał) związane z koniecznością oceny profilu lipidowego w wybranych punktach czasowych, refundacja innowacyjnych leków (liczymy, że po inhibitorach

PCSK9 dostępna będzie ona również dla inkalisiranu, kwasu bempediowego, ewinakumabu czy pelakarsenu), a także rozpoczęcie w Polsce wreszcie skutecznego programu profilaktyki pierwotnej, stworzą realną szansę na poprawę dotychczas niezaspokojonych potrzeb (*unmet needs*) diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych.

Warto podkreślić, że w ostatnich kilku latach nastąpiła całkowita zmiana podejścia do samego leczenia pacjentów z grupy dużego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD): nastawiamy się nie na leczenie konkretnego czynnika ryzyka (glukocentryczność czy lipidocentryczność), ale na skuteczną diagnostykę, monitorowanie i leczenie wszystkich czynników ryzyka i ogólnego ryzyka CVD i chorób współistniejących, z podkreśleniem roli ryzyka rezydualnego, aż wreszcie na intensywność stosowanej terapii. W przypadku zaburzeń lipidowych obecnie rekomenduje się intensywne leczenie hipolipemizujące (nie zaś stosowane przez lata intensywne leczenie wyłącznie statynami), tak by u naszych pacjentów osiągać jak najniższe stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), zgodnie z zasadą *the lower, the better*, ale także by jak najszybciej osiągać cel terapeutyczny (*the earlier, the better*) oraz utrzymywać go jak najdłużej, najlepiej przez całe życie (*the longer, the better*), ponieważ wówczas mamy szansę na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych nawet u co drugiego pacjenta (50–55%) [6, 7].

Biorąc pod uwagę wciąż ogromne wyzwania w diagnostyce i terapii zaburzeń lipidowych, zmiany w podejściu do leczenia z uwzględnieniem innowacyjnych cząsteczek, a także najnowsze wyniki licznych badań (lipidologia i badania nad miążdżycą są obecnie najbardziej rozwojową specjalizacją w medycynie), Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) wraz z Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP), Polskim Towarzystwem Kardiologicznym (PTK), Polskim Towarzystwem Diabetologicznym (PTD), Polskim Towarzystwem Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskim Towarzystwem Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) zdecydowało o przygotowaniu kompleksowych wytycznych dotyczących postępowania w zaburzeniach lipidowych ze szczególnym zwróceniem uwagi na praktyczny aspekt tych wytycznych. Chcielibyśmy, by wytyczne te stały się realnym narzędziem w codziennej pracy z pacjentem z zaburzeniami lipidowymi.

2. Wprowadzenie

Pomimo upływu pięciu lat od publikacji ostatnich wytycznych zaburzenia przemiany lipidów są wciąż najbardziej rozpowszechnionym i najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) w Polsce [8]. Wraz z nałogiem palenia tytoniu, cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), nadciśnieniem tętniczym, nieprawidłowymi nawykami żywieniowymi i niewystarczającą aktywnością fizyczną oraz wynikającymi z niej nadwagą i otyłością należą do głównych, modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy i jej głównych powikłań, takich jak choroba niedokrwienna serca (CAD, *coronary artery disease*), udar mózgu i choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*) [9].

Jak wskazują wyniki dostępnych badań epidemiologicznych prowadzonych w naszym kraju, rozpowszechnienie czynników ryzyka stale rośnie, co ma związek z upowszechnieniem niekorzystnych nawyków żywieniowych, siedzącego trybu życia i wynikającej z nich epidemii nadwagi i otyłości [10], w czym także bardzo niekorzystną rolę w ostatnich dwóch latach odegrała pandemia koronawirusa SARS-CoV-2. Ostatnie wyniki dużych badań obserwacyjnych z *Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) wskazują wręcz, że Polska jest jednym z tych krajów, w których można obserwować najmniejsze zmiany średniego stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) czy cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C), z trendami wskazującymi nawet na ich wzrost w kolejnych latach u mężczyzn, co niestety przełożyło się na niewielki spadek lub brak redukcji częstości zgonu z powodu CAD i udaru niedokrwiennego zależnego od tego czynnika ryzyka w latach 1990–2017 [11, 12].

Zwalczanie powyższych czynników ryzyka, ze szczególnym naciskiem na zaburzenia lipidowe, stanowi jedno z głównych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego, także w obecnym kontekście walki o poprawę stanu zdrowia Polaków w okresie post-pandemicznym. By im sprostać potrzebne są szeroko zakrojone działania o charakterze prewencji populacyjnej, z podkreśleniem znaczenia profilaktyki pierwotnej, której celem powinno być wyselekcjonowanie pacjentów z grupy dużego ryzyka, odpowiednia szeroko zakrojona edukacja prozdrowotna i optymalne leczenie (w tym nefarmakologiczne),

tak by uniknąć CAD, udaru czy PAD lub opóźnić ich wystąpienia.

To właśnie lekarze rodzinni, a także inni specjaliści medyczni (kardiolodzy, diabetolodzy, interniści, pielęgniarki), są szczególnie odpowiedzialni za prowadzenie terapii pacjentów z grupy dużego ryzyka, do której należy znaczna część chorych z dyslipidemią. Wspólna, dobrze zorganizowana walka, z dobrą komunikacją między lekarzami rodzinnymi a specjalistami (której wciąż często brakuje), powinna być elementem szerszej strategii ukierunkowanej na ograniczenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji zmniejszenie śmiertelności, chorobowości i inwalidztwa wynikających z CVD.

3. Organizacja wytycznych

Członkowie Komitetu Sterującego, który przygotował niniejsze wytyczne, zostali wybrani i wskazani przez Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP), Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) jako eksperci w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi. Komitet Sterujący dokonał szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia i prewencji oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka, oraz wskaźników efektywności kosztowej. Poziom dowodów i siłę zaleceń odnoszących się do poszczególnych sposobów postępowania wyważono i skategoryzowano, posługując się powszechnie obowiązującymi zdefiniowanymi klasyfikacjami, które przedstawiono w tabelach 1 i 2. Ze względu na główne założenia niniejszych wytycznych dotyczące ich praktycznego charakteru, oprócz posługiwania się wytycznymi klasy i siły rekomendacji każdy rozdział niezależnie dodatkowo podsumowano w ramach, zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania przez lekarzy i najważniejsze punkty rekomendacji w aspekcie ich zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących wytyczne (*writing committee*) wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich

Tabela 1. Klasy zaleceń obowiązujące w wytycznych

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna	Jest zalecane/jest wskazane
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury	
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury	Należy rozważyć
Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury	Można rozważyć
Klasa III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	Nie zaleca się

Tabela 2. Poziom wiarygodności danych

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

powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów (szczegóły znajdują się na końcu niniejszego dokumentu). Założono, że po ostatecznym zatwierdzeniu treści wytycznych finalna wersja dokumentu w formie *pre-print* zostanie opublikowana natychmiast na stronach towarzystw, a następnie możliwie jednocześnie ukaże się w czasopiśmie *Archives of Medical Science* (wskazanie PTL), *Lekarz Rodzinny* (organ KLRWP), *Kardiologia Polska* (organ PTK), *Diagnostyka Laboratoryjna* (organ PTDL), *Current Topics in Diabetes* (organ PTD) oraz *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* (organ PTNT) i *Lekarz POZ* w celu możliwie maksymalnego dotarcia do wszystkich zainteresowanych.

Zachęca się lekarzy rodzinnych oraz lekarzy innych specjalności zajmujących się pacjentami z zaburzeniami lipidowymi, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz, jeżeli jest to konieczne, z opiekunem pacjenta. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisania/stosowania.

4. Epidemiologia zaburzeń lipidowych w Polsce

Zaburzenia gospodarki lipidowej są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, co potwierdzono również w polskich badaniach przesiewowych [4, 10]. Pomimo stałej edukacji lekarzy i pacjentów oraz dostępności zróżnicowanych terapii hipolipemizujących skuteczność wykrywania i leczenia dyslipidemii wciąż pozostaje w Polsce na niesatysfakcjonującym poziomie. Na przestrzeni ostatnich prawie 40 lat przeprowadzono w Polsce liczne, szeroko zakrojone badania, oceniające rozpowszechnienie dyslipidemii. Zestawienie najważniejszych badań dotyczących zaburzeń lipidowych wraz z doбором próby badawczej i okresem ich realizacji przedstawiono w tabeli 3.

W zależności od doboru próby badawczej częstość występowania dyslipidemii w Polsce szacuje się na 60–80% osób w populacji powyżej 18. rż. [13]. Pierwsze dane dotyczące rozpowszechnienia hiperlipidemii (badanie Pol-MONICA) wskazywały na występowanie hipercholesterolemii u nieco ponad 70% kobiet i prawie 73% mężczyzn [14]. W badaniu tym odsetek osób przekraczających normy stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) był wyższy w populacji mężczyzn (60%) niż w populacji kobiet (53%) [14]. Obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) stwierdzono u prawie 2% kobiet

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

Badania z losowym doбором próby w populacji ogólnej		Badania z udziałem aktywnych pacjentów POZ	
Akronim badania	Rok realizacji	Akronim badania	Rok realizacji
Pol-MONICA	1984–1993	SPES	1997
NATPOL III PLUS	2002	POLSCREEN	2002
WOBASZ	2003–2005	LIPIDOGRAM2003	2003
NATPOL 2011	2011	LIPIDOGRAM2004	2004
WOBASZ II	2013–2014	LIPIDOGRAM2006	2006
		LIPIDOGRAM 5 LAT	2004–2010
		LIPIDOGRAM2015	2015–2016

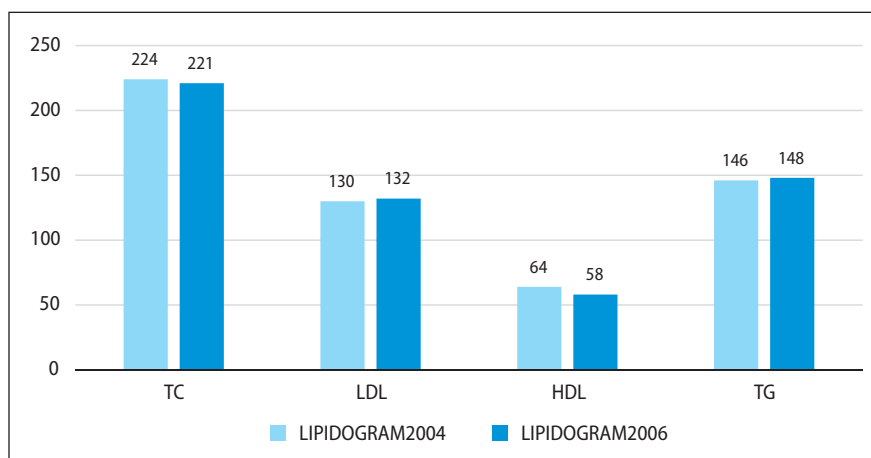
i u 10% mężczyzn, zaś podwyższone stężenie triglicerydów (TG) odnotowano u 6% kobiet i 21% mężczyzn [14]. W kolejnym badaniu (SPES — *Southern Poland Epidemiological Survey*) stwierdzono występowanie hipercholesterolemii u prawie 56% badanych (odpowiednio u 58% kobiet i 52% mężczyzn) [15]. Przytoczone wyniki nie miały jednak zasięgu ogólnopolskiego i ograniczone były do terenu byłych województw: warszawskiego z tarnobrzeskim (badanie Pol-MONICA) oraz katowickiego z bielskim (badanie SPES).

Kolejne dane dotyczące rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce pochodzą z dwóch ogólnopolskich losowych prób badawczych: badania NATPOL III PLUS oraz badania WOBASZ. Częstość występowania hipercholesterolemii oszacowano w badaniu NATPOL na 59,5% wśród mężczyzn i 62% wśród kobiet, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio na 67% i 64% [16, 17]. W badaniu NATPOL stwierdzono, iż odsetek pacjentów z przekroczeniem normy dla LDL-C w grupie mężczyzn i kobiet był niemal identyczny (55%) [16]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie LDL-C zaobserwowano u 60% mężczyzn oraz 55% kobiet [17]. Odsetki pacjentów z obniżonym stężeniem HDL-C w badaniu NATPOL wyniosły wśród mężczyzn i kobiet odpowiednio 17% oraz 6%, zaś w badaniu WOBASZ odpowiednio 15% i 17% [16, 17]. Na podstawie wyników badania NATPOL stwierdzono, że w Polsce hipertriglicydemia (HTG) występuje u 30% badanych, częściej wśród mężczyzn niż kobiet (38% vs. 23%) [16]. W badaniu WOBASZ podwyższone stężenie TG zaobserwowano u 31% mężczyzn oraz 20% kobiet [17].

Istotne rozpowszechnienie zaburzeń lipidowych, ocenianych na podstawie wytycznych amerykańskich *National Cholesterol Education Pro-*

gram — Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), stwierdzono również w ogólnopolskich badaniach LIPIDOGRAM2003, LIPIDOGRAM2004 oraz LIPIDOGRAM2006, w których do ostatecznych baz danych (łącznie z badaniem LIPIDOGRAM2015) włączono łącznie prawie 49 000 pacjentów pozostających pod opieką lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) [18–20]. W badaniu LIPIDOGRAM2003 średnie stężenia parametrów lipidogramu wyniosły odpowiednio: TC — 228 mg/dl (5,9 mmol/l), LDL-C — 140 mg/dl (3,6 mmol/l), HDL-C — 57 mg/dl (1,5 mmol/l), TG — 156 mg/dl (1,8 mmol/l) [18]. Hipercholesterolemię > 200 mg/dl (> 5,2 mmol/l) stwierdzono u 72% badanych, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (76% vs. 67%). Podwyższone stężenie (zgodnie z obowiązującymi wówczas normami) LDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) występowało wśród 28% włączonych do badania, częściej wśród kobiet niż mężczyzn (30% vs. 24%). Obniżone stężenie HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) stwierdzono wśród 6% badanych, odpowiednio 12% i 3% u mężczyzn i kobiet, natomiast podwyższone stężenie TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) zaobserwowano wśród 22% badanych, częściej w populacji mężczyzn niż kobiet (26% vs. 19%) [18]. Średnie stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego oraz odsetek wartości ponadnormatywnych w kolejnych badaniach — LIPIDOGRAM2004 [19] oraz LIPIDOGRAM2006 [20] zestawiono na rycinie 1.

W kolejnym badaniu — NATPOL 2011 — średnie stężenia parametrów lipidogramu, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet wyniosły: TC — 197,1 mg/dl (5,1 mmol/l) i 198,6 mg/dl (5,1 mmol/l), LDL-C — 123,6 mg/dl (3,2 mmol/l) i 123,7 mg/dl (3,2 mmol/l), HDL-C — 45,8 mg/dl (1,2 mmol/l)



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

i 54,1 mg/dl (1,4 mmol/l), TG — 140,9 mg/dl (1,6 mmol/l) i 104,0 mg/dl (1,2 mmol/l). Odsetki przekroczenia norm wyniosły: TC > 190 mg (4,9 mmol/l) — 54,3% (54,3% mężczyzn i 54,4% kobiet), LDL-C > 115 mg/dl (3,0 mmol/l) — 57,8% (58,3% mężczyzn i 57,3% kobiet), HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) — 32,5% mężczyzn, HDL-C < 45 mg/dl (1,2 mmol/l) — 22% kobiet, TG > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) — 21,1% (28,4% mężczyzn i 14,0% kobiet) [4]. Natomiast w przeprowadzonym dwa lata później badaniu WOBASZ II hipercholesterolemię stwierdzono u 70,3% mężczyzn i 64,3% kobiet w wieku powyżej 20 lat (67,1% ogółu badanej populacji), a HTG z prawidłowym stężeniem cholesterolu stwierdzono u 5,6% mężczyzn i 2,4% kobiet [21]. Obniżone stężenie HDL-C z prawidłowym stężeniem TC i TG odnotowano natomiast u 5,1% mężczyzn i 7,3% kobiet. W sumie przynajmniej jeden rodzaj dyslipidemii wykazano aż u 81,0% kobiet i 74,0% kobiet. Aż 60,6% badanych z hipercholesterolemią nie było świadomych tego faktu, zaś tylko 6% pacjentów było skutecznie leczonych i osiągnęło referencyjne stężenie parametrów lipidogramu [21].

W 5-letnim, ogólnopolskim, kohortowym (n = 1841), prospektywnym badaniu LIPIDOGRAM 5 LAT, przeprowadzonym w latach 2004–2010, obejmującym populację pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) leczonych z powodu dyslipidemii, stwierdzono brak skuteczności redukcji parametrów profilu lipidowego wśród blisko 50% osób z ponadnormatywnymi stężeniami TC i LDL-C oraz u ponad 30% osób z podwyższonymi stężeniami TG [22–24], co *de facto* stanowiło potwierdzenie braku poprawy skuteczności leczenia zaburzeń li-

pidowych stwierdzonej również we wcześniejszych przesiewowych badaniach LIPIDOGRAM2004 i LIPIDOGRAM2006 [22–24].

Niewystarczająco dobrą kontrolę hipercholesterolemii wykazano także w kolejnych badaniach, w tym u pacjentów po hospitalizacji z powodu CAD w ramach Krakowskiego Programu Wtórnej Prewencji Choroby Niedokrwiennej Serca [25]. Docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) stwierdzono jedynie u 28,1% osób, natomiast u 71,9%, 38,6%, 24,4% oraz 10,3% stężenie LDL-C wynosiło odpowiednio ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l), ≥ 100 mg/dl (2,5 mmol/l) ≥ 115 mg/dl (3,0 mmol/l) oraz ≥ 160 mg/dl (4,0 mmol/l) [25]. Co więcej, co stanowi wciąż ogromne wyzwanie dla lekarzy i badawczy, badania realizowane w ciągu ostatnich dwudziestu lat sugerują, że częstość osiągnięcia zalecanego stężenia LDL-C u pacjentów z CAD nie uległa istotnej zmianie w porównaniu z końcem XX wieku (bez względu na różnice w rekomendowanych docelowych wartościach LDL-C) [26]. Co ciekawe, częstość osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C wśród pacjentów deklarujących leczenie w poradniach POZ nie odbiega także istotnie od częstości wśród chorych deklarujących, że o ich leczeniu decyduje lekarz w specjalistycznej poradni kardiologicznej [26].

W najnowszym ogólnopolskim badaniu dotyczącym rozpowszechnienia i leczenia dyslipidemii wśród pacjentów (n = 13724) lekarzy rodzinnych LIPIDOGRAM2015 & LIPIDOGRAM2015, przeprowadzonym w latach 2015–2016, nie odnotowano istotnej poprawy opisywanej powyżej sytuacji epidemiologicznej zaburzeń lipidowych w Polsce [10, 27, 28]. Wyniki badania LIPIDOGRAM2015 wska-

zują na występowanie podwyższonego stężenia TC > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) u 58% aktywnych pacjentów POZ w wieku > 18. rż.; stężenie LDL-C > 115 mg/dl (3,0 mmol/l) zaobserwowano u 61% badanych, natomiast obniżone stężenie HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i < 45 mg/dl (1,2 mmol/l) u kobiet stwierdzono wśród 14% badanych [27, 28]. Podwyższone stężenie TG > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) odnotowano natomiast u 33% pacjentów. Średnie stężenia parametrów lipidogramu w całej populacji oraz w populacjach leczonych i nieleczonych z powodu zaburzeń lipidowych w zależności od występowania CVD przedstawiono szczegółowo w tabeli 4 [10].

Mimo odnotowanych w Polsce w latach 1990–2017 zmian w rozpowszechnieniu CVD i czynników ich ryzyka (w tym zaburzeń lipidowych) różnice pomiędzy Polską a Europą Zachodnią nadal pozostają bardzo duże [29]. W Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, nadal istnieją

rozbieżności między obowiązującymi wytycznymi klinicznymi (2020) a praktyką kliniczną w zakresie rozpoznawania i leczenia zaburzeń lipidowych. Tylko co 3. pacjent w Europie, a w Polsce co 4. osiąga cel terapeutyczny. Zaledwie 18% chorych w Europie, 17% w Polsce i zaledwie 13% w krajach Europy Środkowo-Wschodniej osiąga cel terapeutyczny dla pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (< 55 mg/dl/ < 1,4 mmol/L). U pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka sytuacja jest jeszcze gorsza — mniej niż 10% z nich osiąga założony cel terapeutyczny (< 40 mg/dl/ < 1 mmol/l) [30, 31].

Warto także wspomnieć, że według kalkulacji opartych na predykcjach ze wspomnianych powyżej badań w Polsce liczba pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią (FH, *familial hypercholesterolemia*) może wynosić nawet 140–150 tysięcy (prognozowana częstość występowania 1:250) [32, 33]. Niestety, tylko mniej niż 5% z nich pozostaje zdiagnozowanych pomimo istniejących rejestrów

Tabela 4. Średnie stężenia parametrów lipidogramu wśród pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD) vs. bez CVD w populacji badania LIPIDOGRAM2015

	Cała populacja	CVD (+)	CVD (-)	Mężczyźni	CVD (+)	CVD (-)	Kobiety	CVD (+)	CVD (-)
Cała populacja									
N	13724	1965	11759	5034	956	4078	8690	1009	7681
TC [mg/dl]	202 ± 44	184 ± 45	206 ± 43	198 ± 45	175 ± 41	203 ± 44	205 ± 44	192 ± 47	207 ± 43
HDL-C [mg/dl]	55 ± 15	50 ± 14	56 ± 15	48 ± 13	45 ± 12	49 ± 13	59 ± 15	55 ± 14	59 ± 15
LDL-C [mg/dl]	129 ± 41	114 ± 41	131 ± 40	127 ± 40	109 ± 38	132 ± 39	129 ± 41	118 ± 43	131 ± 40
nie-HDL-C [mg/dl]	148 ± 42	134 ± 42	150 ± 42	150 ± 44	130 ± 39	154 ± 43	146 ± 41	137 ± 44	147 ± 41
TG [mg/dl]	148 ± 118	153 ± 104	147 ± 121	172 ± 153	160 ± 127	174 ± 158	135 ± 90	146 ± 76	133 ± 92
Leczeni z dyslipidemią									
N	4703	1296	3407	1899	651	1248	2804	645	2159
TC [mg/dl]	192 ± 47	178 ± 45	197 ± 46	186 ± 46	171 ± 40	194 ± 47	196 ± 47	185 ± 48	199 ± 46
HDL-C [mg/dl]	52 ± 15	49 ± 14	54 ± 15	47 ± 13	44 ± 12	48 ± 14	56 ± 15	54 ± 14	57 ± 15
LDL-C [mg/dl]	118 ± 42	108 ± 40	121 ± 42	115 ± 39	105 ± 36	120 ± 40	120 ± 44	110 ± 43	122 ± 43
nie-HDL-C [mg/dl]	139 ± 44	129 ± 42	143 ± 45	139 ± 45	127 ± 38	146 ± 47	140 ± 44	131 ± 45	142 ± 44
TG [mg/dl]	164 ± 142	158 ± 115	167 ± 150	183 ± 174	166 ± 140	192 ± 189	151 ± 112	150 ± 81	152 ± 120
Nieleczeni z dyslipidemią									
N	9021	669	8352	3135	305	2830	5886	364	5522
TC [mg/dl]	208 ± 42	195 ± 44	209 ± 42	205 ± 43	183 ± 43	207 ± 42	210 ± 41	205 ± 42	210 ± 41
HDL-C [mg/dl]	56 ± 15	52 ± 13	57 ± 15	49 ± 13	46 ± 11	49 ± 13	60 ± 15	57 ± 13	60 ± 15
LDL-C [mg/dl]	134 ± 39	125 ± 40	135 ± 38	135 ± 38	119 ± 40	137 ± 38	134 ± 39	131 ± 39	134 ± 39
nie-HDL-C [mg/dl]	152 ± 40	144 ± 40	152 ± 40	156 ± 42	138 ± 40	158 ± 41	150 ± 40	148 ± 40	150 ± 40
TG [mg/dl]	140 ± 103	144 ± 80	140 ± 105	165 ± 137	151 ± 92	166 ± 141	127 ± 77	139 ± 68	126 ± 77

— gdańskiego i rejestru PTL, a także programu lekowego dla pacjentów z FH w kontekście leczenia inhibitorami PCSK9. Na podstawie wyników Rejestru TERCET zaobserwowano, że występowanie prawdopodobnego/pewnego rozpoznania FH i możliwego rozpoznania FH wyniosło odpowiednio 1,2% i 13,5%, a wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) odpowiednio 1,6% i 17,0% [34]. U pacjentów z pewnym i prawdopodobnym rozpoznaniem FH śmiertelność 30-dniowa był wyższa niż u pacjentów bez FH (odpowiednio 8,2% i 3,8% vs. 2,0%). Podobne wyniki odnotowano (po zastosowaniu analizy *Propensity-Score*) także dla śmiertelności całkowitej obserwowanej po 36 i 60 miesiącach w porównaniu z pacjentami bez FH (odpowiednio 11,4% vs. 4,8% i 19,2% vs. 7,2%) [34].

DO ZAPAMIĘTANIA

Przy założeniu, iż w modelowej praktyce lekarz rodzinny opiekuje się populacją około 2500 pacjentów, z czego osoby dorosłe stanowią ponad 75%, oraz przy uwzględnieniu rozpowszechnienia dyslipidemii w Polsce szacowanej na 60–80% osób w populacji powyżej 18. rż., można przyjąć, iż każdy lekarz ma pod swoją opieką około 1100–1500 osób z zaburzeniami lipidowymi, w tym nawet 10 pacjentów z FH.

Częstość występowania zaburzeń lipidowych w Polsce jest nadal bardzo wysoka w porównaniu z krajami Europy Zachodniej, co, zakładając, że jest to niezależny czynnik ryzyka CVD, stanowi ogromne wyzwanie dla całego systemu ochrony zdrowia.

5. Zaburzenia lipidowe jako czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego

Część obecnych we krwi lipoprotein — LDL, lipoproteina (a) [Lp(a)], remnanty lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) i remnanty chylomikronów (CM, *chylomicron*) — uczestniczy we wszystkich etapach aterosklerozy, przyczyniając się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) [35]. Z tego powodu zaburzenia lipidowe w postaci wzrostu stężenia w osoczu/surowicy analitów odzwierciedlających lub związanych ze zwiększonym stężeniem lipoprotein aterogennych są czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego od dawna uznawanymi na podstawie wyników olbrzymiej liczby

badań eksperymentalnych, epidemiologicznych i klinicznych [36].

Kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób (ASCVD) przypisuje się zaburzeniom metabolizmu LDL, a stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej grupy dyslipidemii (hipercholesterolemii) oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [37]. Stężenia nie-HDL-C i apolipoproteiny B (apoB) mają podobne znaczenie diagnostyczne, aczkolwiek, co należy podkreślić, stężenie nie-HDL-C, odzwierciedlające zawartość we krwi wszystkich lipoprotein aterogennych, jest lepszym predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C [38]. W pewnych sytuacjach, najczęściej związanych z zaburzeniami metabolicznymi (*Rozdział 6*), zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie apoB jako alternatywę lub uzupełnienie dla LDL-C.

Nie ma przedziałów referencyjnych wyznaczonych dla stężeń LDL-C, nie-HDL-C i apoB w osoczu/surowicy. Interpretacja wyników ich oznaczeń jest oparta na przyjętych wartościach docelowych (pożądanych) ich stężeń, zależnych od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). W przypadku LDL-C wartości te są celami leczenia hipolipemizującego.

Wyniki licznych badań epidemiologicznych od lat wykazywały odwrotnie proporcjonalną zależność między stężeniem HDL-C w osoczu/surowicy a częstością incydentów sercowo-naczyniowych. Na tej podstawie uznano HDL za lipoproteiny przeciwdziałające aterosklerozy, a małe stężenie HDL-C za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego [39, 40]. Badania mechanizmów antyaterogennego działania HDL, głównie zwrotnego transportu cholesterolu, doprowadziły również do odkrycia dysfunkcyjnych HDL, powstających w warunkach stanu zapalnego i/lub stresu oksydacyjnego (a także glikacji i innych procesów), o ograniczonej lub wyeliminowanej aktywności przeciwmiażdżycowej, a wręcz o właściwościach promiażdżycowych [41]. Ponadto, wyniki badań z użyciem leków znacznie zwiększających stężenie HDL-C w osoczu/surowicy nie wskazują na ich korzystny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe [42]. Te obserwacje spowodowały, że mit „dobrego cholesterolu” runął i stężenie HDL-C nie znajduje zastosowania w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stanowi też celu leczenia dyslipidemii.

Stężenie triglicerydów (TG) jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. W umiarko-

Tabela 5. Rekomendowane kategorie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego zmodyfikowane i uzupełnione według zaleceń ESC/EAS 2020 [9] oraz wytycznych PTDL/PTL 2020 [50]. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach

Ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20% ¹ ; stan po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po OZW i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej ² (miażdżycy wielopoziomowej); stan po OZW i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po OZW oraz FH; stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dL lub hsCRP > 3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²])
Bardzo duże	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CVD; T2DM z uszkodzeniem narządowym ³ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka ^{4,5} ; T1DM o wczesnym początku trwająca > 20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² ; FH z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka ⁵ ; ryzyko ≥ 10% i ≤ 20% wg skali Pol-SCORE
Duże	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4.9 mmol/l (> 190 mg/dl), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180/110 mm Hg; FH bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania) ⁶ ; przewlekła choroba nerek z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² ; ryzyko ≥ 5% i < 10% wg skali Pol-SCORE
Umiarkowane	Ryzyko < 5% wg skali Pol-SCORE
Małe	Ryzyko < 1% wg skali Pol-SCORE

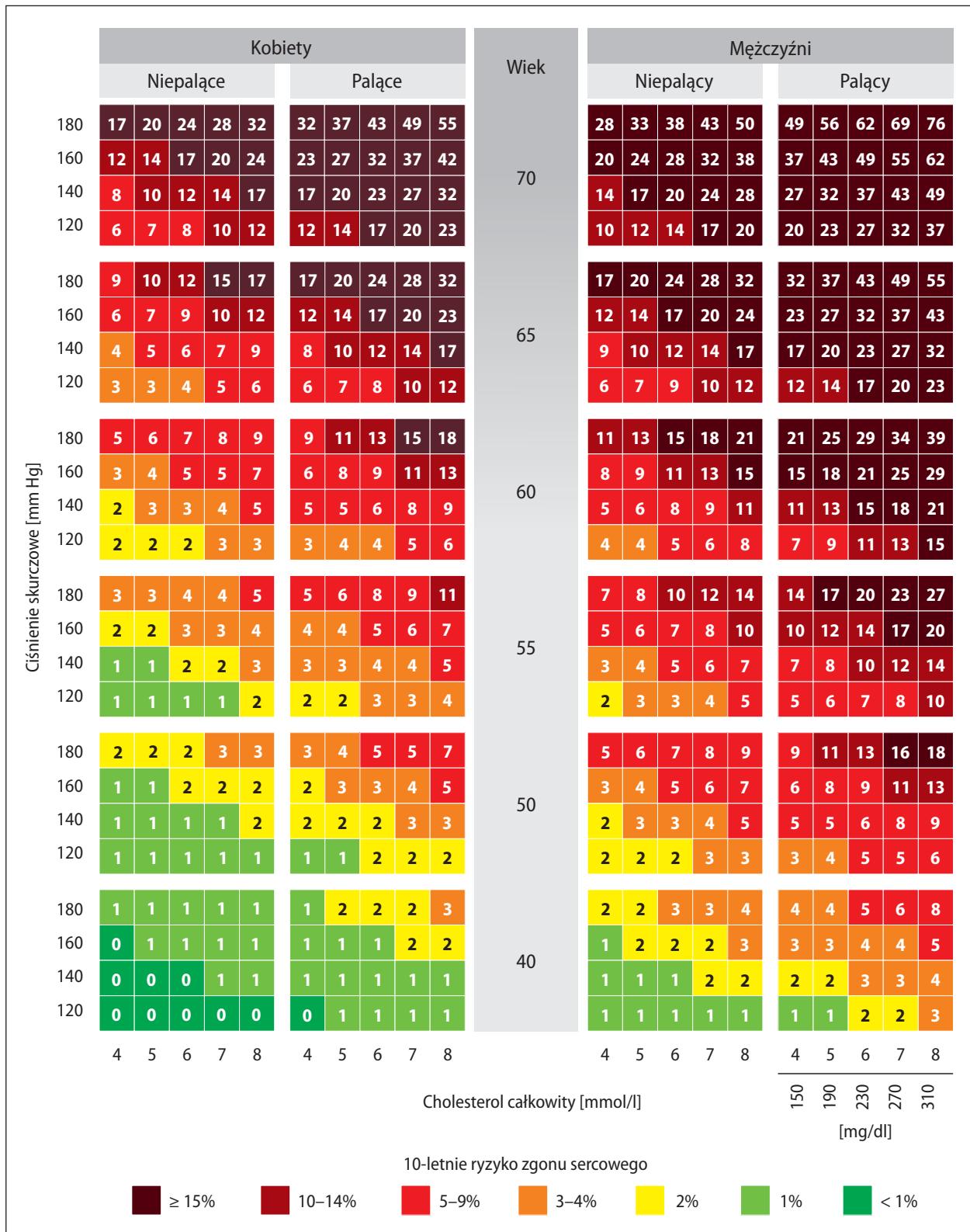
¹np. kobieta w wieku 65 lat, paląca, z ciśnieniem skurczowym 180 mm Hg i TC 6 mmol/l (230 mg/dl) lub mężczyzna w wieku 60 lat palący, z ciśnieniem skurczowym 160 mm Hg i TC 7 mmol/l (270 mg/dl); szacowane LDL-C > 190 mg/dl); ²choroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) — występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych: naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia odwodowe; ³uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca; ⁴innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej; ⁵duże czynniki ryzyka to: wiek ≥ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość; ⁶nie dotyczy T1DM u młodych dorosłych (< 35. rż.) z czasem trwania cukrzycy < 10 lat

wanej nawet HTG [$> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)], przewlekle utrzymującej się u wielu osób z otyłością, zespołem metabolicznym, cukrzycą, dochodzi do wewnątrznaczyniowego remodelingu cząstek LDL z wytworzeniem małych gęstych LDL (sdLDL, small dense LDL), co może nie być odzwierciedlane przez stężenie LDL-C w osoczu/surowicy. Cząstki sdLDL, łatwo ulegające oksydacji i/lub glikacji, mają silne działanie aterogenne. Towarzyszące HTG zwiększenie frakcji sdLDL ze spadkiem stężenia HDL-C w osoczu/surowicy są określane jako dyslipidemia aterogenna [43, 44]. Wobec braku możliwości rutynowego oznaczania zawartości sdLDL we krwi jej głównym wskaźnikiem jest HTG.

Lipoproteina (a) jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie CAD/zawału serca oraz zwężenia zastawki aortalnej [45]. Cechuje się ona międzyosobniczą zmiennością struktury, a występujące u poszczególnych osób izoformy są uwarunkowane genetycznie i mają pośredni wpływ na stężenie tej lipoproteiny w osoczu/surowicy (Rozdział 6.8). Podwyższone stężenie, związane z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, występuje nawet u około 20% populacji, w tym nawet u 30–40% pacjentów z ASCVD oraz u 30–40% osób z FH. Podwyższone wartości stwierdza się także u kobiet w ciąży, co może mieć wpływ na rokowanie związane z ryzykiem stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego czy niskiej masy urodzeniowej płodu [45–47].

Miażdżycy jest chorobą polietiologiczną i ma ona, podobnie jak rozwijające się na jej podłożu choroby układu krążenia (ASCVD), liczne czynniki ryzyka. Poza „klasycznymi”, znanymi od czasu badań *Framingham Heart Study* (FHS), czynnikami ryzyka miażdżycy (dyslipidemia, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze) należą do nich: otyłość, stan przedcukrzycowy i cukrzyca, przewlekła choroba nerek, utrzymujący się stan zapalny, spoczynkowy tryb życia i wiele innych. Zgodnie z obowiązującą w pierwotnej i wtórnej profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych zasadą: wykryj/eliminuj lub kontroluj wszystkie możliwe czynniki ryzyka, u pacjenta należy je zidentyfikować i zakwalifikować go do odpowiedniej kategorii całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5). Całkowite ryzyko określa rodzaj postępowania kontrolującego jego czynniki, w dyslipidemii wyznacza cele leczenia (Rozdział 7).

Powszechnie stosowanym narzędziem do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w profilaktyce pierwotnej, szczególnie w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, jest skala Pol-SCORE (ryc. 1) [48], modyfikacja skali SCORE (*systematic coronary risk evaluation*) opracowanej przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*). Służy ona do oszacowania ryzyka zgonu badanej osoby z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat na podstawie płci i wieku, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego,



Rycina 1. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE 2015) [48]. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat

palenia tytoniu i stężenia TC w osoczu/surowicy. Skala jest opracowana dla osób powyżej 40. rż. i nie

powinno się z niej korzystać u pacjentów z cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek.

Wykraczająca poza skalę SCORE ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5) wymaga poszerzenia diagnostyki o szczegółową ocenę kliniczną, szczególnie układu krążenia, badania stanu gospodarki węglowodanowej/powikłań cukrzycy, czynności nerek itd. Najnowsze wytyczne ESC/EAS 2020 [9] dotyczące postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych wprowadziły pojęcie ryzyka ekstremalnego, by zróżnicować ryzyko u pacjentów, u których jest ono bardzo duże (jest to bardzo heterogenna grupa). Następnie na podstawie wyników dostępnych badań [49] definicję ryzyka ekstremalnego poszerzono w wytycznych PTDL/PTL 2020 [50]. Obecne wytyczne przedstawiają optymalną wersję definicji wynikającą z medycyny opartej na dowodach (EBM, *evidence-based medicine*). Mimo że osiągnięcie celów terapeutycznych dla tej grupy (< 40 mg/dl/1,0 mmol/l) wydaje się bardzo trudne, wprowadzenie tej kategorii ryzyka pozwala na zwrócenie uwagi na konieczność intensywnego leczenia hipolipemizującego z natychmiastowym zastosowaniem terapii skojarzonej (Rozdział 9.8) w celu osiągnięcia jak najmniejszego stężenia LDL-C (*the lower, the better*), możliwie jak najszybciej (*the earlier, the better*). Niniejsze rekomendacje uzupełniają i zdecydowanie upraszczają ocenę ryzyka u chorego z T2DM.

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

Tabela 6. Czynniki zwiększające ryzyko sercowo-naczyniowe, których nie uwzględnia system Pol-SCORE [8, 9, 48]

Czynnik ryzyka
Siedzący tryb życia
Otyłość centralna
Czynniki psychospołeczne, w tym:
• niski status społeczno-ekonomiczny
• izolacja i małe wsparcie społeczne
• stres w pracy i w życiu rodzinnym
• depresja (przewlekłe obniżenie nastroju)
Choroby i stany związane ze zwiększeniem ryzyka, w tym:
• niskie stężenie HDL-C,
• wysokie stężenie TG
• niektóre choroby autoimmunizacyjne (łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów)
• stany zapalne przyzębia
• obturacyjny bezdech senny
• występowanie przedwczesnej CVD w wywiadzie rodzinnym
• zakażenie HIV
• migotanie przedsionków
• przerost lewej komory
• choroby psychiatryczne

kategorii ryzyka. Tablice Pol-SCORE powinny być przydatnym narzędziem edukacji pacjentów. Korzystając z nich, w łatwy sposób można choremu przedstawić, w jakim stopniu zmniejszy się jego ryzyko sercowo-naczyniowe po włączeniu skutecznego leczenia danego czynnika ryzyka [8].

DO ZAPAMIĘTANIA

Istnieje ścisły, niezależny związek między stężeniem cholesterolu, przede wszystkim nie-HDL-C oraz LDL-C, a rozwojem miażdżycy i ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Oceniając ryzyko, zawsze należy uwzględnić wszystkie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego stanowiące po osiągnięciu celów lipidowych tzw. ryzyko rezydualne.

Tabela 7. Zalecenia dotyczące oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zaburzeniami lipidowymi

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U każdego pacjenta należy ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe w celu odpowiedniej edukacji pacjenta oraz podjęcia decyzji o konieczności rozpoczęcia leczenia farmakologicznego dyslipidemii, jego intensywności, w tym konieczności wdrożenia leczenia skojarzonego	I	A
Skalę Pol-SCORE 2015 ¹ , która ocenia 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, należy stosować w celu oceny ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego u osób w prewencji pierwotnej	I	A

¹analizy ryzyka z wykorzystaniem algorytmu i tablic Pol-SCORE są przeznaczone do stosowania w prewencji pierwotnej dla osób ≥ 40 rż., u chorych bez incydentów sercowo-naczyniowych w wywiadzie; ponadto nie można ich stosować w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego na przykład u osób z T2DM czy przewlekłą chorobą nerek (z GFR < 60 ml/1,73 m²), przyporządkowując takich chorych od razu do odpowiednich grup ryzyka.

6. Rekomendacje dotyczące badania profilu lipidowego, jego znaczenie diagnostyczne i ograniczenia

Na badany w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego profil lipidowy składają się oznaczenia/wyliczenia stężenia w osoczu/surowicy TC, HDL-C, LDL-C, TG i nie-HDL-C oraz oznaczenia zgodnie ze wskazaniami stężenia apoB i Lp(a) [8, 35, 51, 52]. Wyniki tych oznaczeń [poza Lp(a)] pośrednio i w przybliżeniu odzwierciedlają zawartość we krwi odpowiednich lipoprotein. Szczególne znaczenie w laboratoryjnej ocenie zaburzeń lipidowych i ryzyka postępu miażdżycy ma określenie zawartości we krwi lipoprotein o działaniu aterogennym, czyli LDL oraz Lp(a), chociaż ten drugi wskaźnik wciąż bardzo rzadko jest oznaczany [35]. Określanie zawartości remnantów CM i remnantów VLDL o działaniu aterogennym nie jest jeszcze stosowane w praktyce klinicznej.

6.1. Zagadnienia przedanalizacyjne

Badania składające się na profil lipidowy wykonuje się w osoczu/surowicy krwi żyłnej. Przyjmuje się, że badanie profilu lipidowego powinno być przeprowadzane w warunkach codziennej aktywności i odżywiana się badanej osoby. Ponieważ przez około 16 godzin na dobę ludzie nie są na czczo, próbek krwi do rutynowego wykonania tych badań nie trzeba pobierać na czczo [9, 53, 54]. Zgodnie ze stanowiskiem EAS i *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) z 2016 r. niewielki poposiłkowy wzrost stężenia TG [do 0,3 mmol/l (26 mg/dl)] nie powoduje istotnych zmian w ocenie profilu lipidowego w porównaniu z badaniem na czczo [35]. Niewielkie różnice w interpretacji wyników dotyczą stężenia TG, natomiast zgodne są wyniki wyliczeń stężenia LDL-C za pomocą wzoru Friedewalda. Rozważenie powtórzenia badania profilu lipidowego na czczo zaleca się przy stężeniu TG u pacjenta niebędącego na czczo > 5 mmol/l (440 mg/dl) [35, 55].

Stężenia oznaczanych lipidów cechują się zmiennością wewnątrzsobniczą, wynoszącą dla TC 5–10%, a dla TG > 20%. Oprócz uwarunkowań genetycznych zmienność stężenia TC i TG powodują: aktywność fizyczna, dieta, w tym zawartość węglowodanów i alkoholu, oraz palenie tytoniu. Zmiany w profilu lipidowym zachodzą w ciąży,

szczególnie w trzecim trymestrze, głównie dotyczą one wzrostu stężenia TG (nawet 3-krotnego), TC oraz Lp(a), w mniejszym stopniu LDL-C (najczęściej do 50%) i HDL-C [8]. Wyższe stężenia TC i TG występują w okresie zimowym [51, 53, 55]. Stężenie TC i LDL-C jest obniżone przez kilka tygodni po przebytym incydencie sercowo-naczyniowym oraz w przewlekłym stanie zapalnym, np. w chorobach reumatycznych (paradoks lipidowy), a także u osób w wieku podeszłym, szczególnie po 75. rż. [4, 56, 57].

Cholesterol i TG są składnikami wielkocząsteczkowych lipoprotein, dlatego utrzymywanie opaski uciskowej powyżej 3 minut lub pozostawanie w pozycji stojącej dłużej niż 30 min przed pobraniem krwi może zwiększyć ich stężenie o 10–12% wskutek zagęszczenia krwi, czego należy unikać. Stężenie TC, HDL-C, LDL-C i TG w surowicy jest o około 3% większe niż w osoczu. Próbkę osocza/surowicy można przechowywać w temperaturze około +4°C do 4 dni, zaś dłuższe przechowywanie wymaga zamrożenia w temperaturze –70°C [35].

6.2. Triglicerydy

Triglicerydy (triacyloglicerole) są estrami glicerolu (alkoholu) i trzech cząsteczek kwasów tłuszczowych. W dużej mierze są one wykorzystywane jako źródło energii dla organizmu, są głównym składnikiem komórek tłuszczowych [58]. Stanowią większość masy tłuszczowej pokarmu i są syntetyzowane endogenne (pochodzą także z żywności — pochodzenie egzogenne — jako triglicerydy CM) [58, 59].

Hipertriglicydemia odzwierciedla zwiększone stężenie lipoprotein bogatych w TG, w tym aterogennych (VLDL, remnanty CM i remnanty VLDL) prowadzących do CVD, przewlekłego stanu zapalnego oraz wzrostu umieralności ogólnej [60]. Zwiększone stężenie TG współistniejące z małym stężeniem HDL-C oraz dużą zawartością małych gęstych cząstek LDL określa się jako dyslipidemię aterogenną. Stężenie TG ma zasadnicze znaczenie w ocenie ryzyka rezydualnego (resztkowego), ponieważ duże stężenie TG nawet przy stwierdzeniu docelowego stężenia LDL-C istotnie i niezależnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe [61–63]. Ponadto, bardzo duża HTG wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki (OZT).

Stężenie TG w osoczu/surowicy oznacza się metodami enzymatycznymi za pomocą automatycznych analizatorów [64]. Całkowity dopuszczalny błąd oznaczenia TG, rekomendowany przez

amerykański program edukacji cholesterolowej (NCEP, *National Cholesterol Education Program*), wynosi $\pm 15\%$, a w sprawdzianach Centralnego Ośrodka Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej (COBJwDL) $\pm 10\%$ [50].

6.3. Cholesterol całkowity

Cholesterol jest pozyskiwany z pożywienia (ok. 30%) lub syntetyzowany *de novo* głównie w wątrobie i jelitach (ok. 70%). Ilość syntetyzowanego cholesterolu zależy od jego poziomu w komórkach. Cholesterol wpływa na aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA, *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase*) poprzez hamowanie ekspresji jej genu. Enzym reduktaza HMG-CoA katalizuje kluczową reakcję tego szlaku i jest punktem uchwytu działania statyn. Cholesterol, jako jedyny steroid syntetyzowany *de novo*, stanowi substrat do syntezy hormonów steroidowych, kwasów żółciowych i steroidów kardiotonicznych (kardiotonin). Cholesterol odgrywa także istotną rolę jako składnik błon biologicznych — cytoplazmatycznych i błon organelli komórkowych. Około 70% cholesterolu we krwi jest transportowane przez LDL, stąd stężenie TC odzwierciedla pośrednio, w przybliżeniu, zawartość cholesterolu w tych lipoproteinach w osoczu [50].

W praktyce klinicznej stężenie TC służy do stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego za pomocą skali SCORE oraz do oceny ciężkości hipercholesterolemii (podejrzenia FH) i jako podstawa decyzji terapeutycznych w przypadku braku wyników wyliczeń/oznaczeń LDL-C (obecnie bardzo rzadko) [9, 65, 66]. Ponadto, znajomość stężenia TC jest niezbędna do wyliczenia stężenia LDL-C i nie-HDL-C. W praktyce medycznych laboratoriów diagnostycznych stężenie TC w surowicy/osoczu jest oznaczane metodami enzymatycznymi z wykorzystaniem automatycznych analizatorów [67]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TC, rekomendowany przez NCEP, wynosi $\pm 9\%$, a obowiązujący w sprawdzianach COBJwDL — $\pm 8\%$ [50].

6.4. Cholesterol frakcji HDL

Lipoproteiny o dużej gęstości (HDL) są heterogenną grupą obejmującą zasadniczo dwie frakcje lipoprotein różniące się wielkością cząstek i gęstością. W warunkach fizjologicznych HDL hamują rozwój miażdżycy głównie poprzez udział w zwrotnym transporcie cholesterolu — z tkanek, w tym z ma-

krofagów w ścianach tętnic, do wątroby [68]. Ponadto, HDL wykazują działanie antyoksydacyjne i hamują utlenianie LDL [69], przywracają funkcję śródbłonna naczyniowego, działają przeciwzapalnie i przeciwapoptotyczne [70]. Stan zapalny oraz stres oksydacyjny, a także glikacja, prowadzą do zmian składu cząstek i powstawania dysfunkcyjnych HDL, z utratą ich właściwości antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych oraz ograniczeniem ich aktywności w zwrotnym transporcie cholesterolu [71]. W efekcie dysfunkcyjnym HDL przypisuje się działanie proaterogenne [71–73]. Rutynowo stosowane badania laboratoryjne określające stężenie HDL-C we krwi nie pozwalają na różnicowanie frakcji (subfrakcji/subpopulacji) ani na ocenę funkcjonalności tych lipoprotein, czyli ich roli w aterogenezie u badanej osoby. Metody oceny zarówno heterogenności, jak i funkcjonalności HDL nie są dostępne w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej [35, 74–76].

Chociaż wielokrotnie wykazywano odwrotną zależność między stężeniem HDL-C we krwi a ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, badania z zastosowaniem leków zwiększających jego stężenie [niacyna, inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu, białka transportujące estry cholesterolu (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*)] jak dotąd nie wykazały korzystnych efektów w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [77, 78]. Stężenie HDL-C nie jest obecnie rekomendowane jako cel leczenia dyslipidemii, predyktor ryzyka sercowo-naczyniowego ani w monitorowaniu leczenia zaburzeń lipidowych. Można je natomiast brać pod uwagę jako dodatkowy parametr w skali stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE. Niemniej jednak stężenie HDL-C pozostaje istotnym elementem profilu lipidowego, ponieważ jest wykorzystywane do wyliczenia stężenia LDL-C oraz nie-HDL-C [50].

Mimo że stężenie HDL-C w osoczu/surowicy pozwala uzyskać tylko pośrednią informację o zawartości HDL we krwi, to nadal jest podstawowym parametrem w ocenie liczby cząstek HDL. Metody bezpośredniego pomiaru liczby cząstek HDL (HDL-P) i poszczególnych ich frakcji (spektrometria rezonansu jądrowo-magnetycznego, badanie ruchliwości jonów, techniki elektroforetyczne) nie są dostępne w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej. Nie dostarczają też wystarczających nowych danych, by je rekomendować [50].

W laboratoriach diagnostycznych powszechnie stosuje się enzymatyczne, bezpośrednie (homogenne) metody oznaczania stężenia HDL-C w osoczu/surowicy, za pomocą automatycznych analizatorów. W tych metodach jako odczynniki wykorzystuje się detergenty rozpuszczające HDL i blokujące adsorpcyjnie dostęp enzymów do cholesterolu w cząstkach VLDL i LDL [35]. Są one wystandardyzowane, a mniejsza dokładność oznaczeń może wynikać z efektu matrycowego (podłoża), np. w dyslipidemiach. Zgodnie z zaleceniami NCEP dopuszczalny całkowity błąd oznaczeń HDL-C metodą bezpośrednią wynosi $\pm 13\%$ dla próbek normolipemicznych, zaś dla próbek dyslipemicznych od -20% do $+36\%$. Większość niedokładnych wyników obserwuje się przy stężeniach HDL-C < 40 mg/dl (0,8 mmol/l). W sprawdzianach COBJwDL błąd dopuszczalny wynosi $\pm 15\%$ [50].

6.5. Cholesterol frakcji LDL

Cholesterol i jego estry stanowią 40–50% masy cząstek LDL transportujących je do tkanek. Ze względu na kluczowe znaczenie LDL w procesie aterogenezy stężenie zawartego w nich LDL-C, pośrednio odzwierciedlające zawartość LDL we krwi, obrazuje istotne ryzyko sercowo-naczyniowe [35, 50]. Jednocześnie określone wartości stężenia LDL-C stanowią cel leczenia hipolipemizującego. Brak konieczności pobierania na czczo próbek krwi do badań profilu lipidowego zwiększa ponadto dostępność wyliczania/oznaczania stężenia LDL-C [8, 9, 35, 50].

Metody bezpośredniego pomiaru liczby cząstek LDL (LDL-P) również nie są rutynowo stosowane, a w warunkach polskich mają właściwie tylko znaczenie naukowe. W laboratoriach diagnostycznych stężenie LDL-C jest najczęściej wyliczane, rzadziej (choć w ostatnich latach coraz częściej) oznaczane metodami bezpośrednimi. Do wyliczania stężenia LDL-C powszechnie stosuje się wzór Friedewalda z wykorzystaniem oznaczonych stężeń TC, HDL-C i TG oraz przyjętej wartości stosunku stężenia TG do VLDL-C [79].

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

lub

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

Wzorem tym nie należy się posługiwać przy stężeniu TG $> 4,5$ mmol/l (400 mg/dl) — stosunek

TG/VLDL-C jest wówczas inny niż w nim przyjęty. Wyniki wyliczeń za pomocą wzoru Friedewalda są również mniej dokładne przy obecności lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate-density lipoprotein*) w osoczu oraz w stanach przebiegających ze zmianą składu cząstek lipoprotein (otyłość, T2DM, zespół metaboliczny, choroby nerek, choroby wątroby). Wzór Friedewalda ma też tendencję do zaniżania wyników przy niskich stężeniach LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl) i stężeniach TG $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) [80]. Wyliczone stężenie LDL-C jest ponadto obciążone sumą błędów oznaczeń, których wyniki są wykorzystane we wzorze.

Modyfikacją wzoru Friedewalda jest wzór Martina i Hopkinsa (2013) [79]:

$$LDL-C = TC - HDL-C - TG/x \text{ (w mg/dl)}$$

gdzie x — stosunek TG/VLDL-C wyznaczony na podstawie stężeń TG i nie-HDL-C; wartości te dostępne są w specjalnych tabelach lub kalkulatorach internetowych, np. www.lldcalculator.com.

Wzór ten pozwala na dokładniejsze niż wzór Friedewalda wyliczenie stężenia LDL-C przy jego małych wartościach oraz stężeniu TG w przedziale 2,0–4,5 mmol/l (175–400 mg/dl), również w próbkach pobranych nie na czczo [80–82]. Korzystanie ze wzoru Martina i Hopkinsa jest ograniczone koniecznością zakupu licencji. Ostatnio zaproponowano nowy wzór do wyliczania LDL-C, który pozwala uzyskać dokładniejsze wyniki niż oba powyższe. Wzór ten jest bardziej złożony, ale kompatybilny z nowoczesnymi laboratoryjnymi systemami informatycznymi. Nowa formuła może być stosowana u pacjentów z małym stężeniem LDL-C oraz u pacjentów ze znaczną HTG [do 8,8 mmol/l (800 mg/dl)] [83]. Ocena jego praktycznego zastosowania w laboratoriach będzie jednak wymagała czasu i dalszych badań.

Stężenie LDL-C można oznaczać za pomocą enzymatycznych metod bezpośrednich (homogennych) wykorzystujących odczynniki zawierające detergenty, surfaktanty i inne składniki blokujące lub rozpuszczające poszczególne frakcje lipoprotein, selektywnie udostępniające LDL-C enzymom. Oznaczenia są wykonywane za pomocą automatycznych analizatorów. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia/wyliczenia stężenia LDL-C, rekomendowany przez NCEP, wynosi ± 12 [50].

Obecnie w przypadku opisanych powyżej ograniczeń dokładności wyliczeń stężenia LDL-C reko-

menduje się także wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB jako alternatywy dla stężenia LDL-C, zamiast oznaczania go metodą bezpośrednią [9, 35].

Wyliczane/oznaczane stężenie LDL-C stanowi sumę stężeń LDL-C i cholesterolu zawartego w Lp(a), co może być przyczyną zawyżenia wartości LDL-C. Stężenie LDL-C wyliczane za pomocą wzoru Friedewalda można skorygować o cholesterol Lp(a), korzystając z modyfikacji Dahlena opartej na założeniu, że cholesterol stanowi 30% masy cząstki Lp(a) [50, 84]:

$$LDL-C_{skor} = TC - HDL-C - TG/5 - [Lp(a) \times 0,3] \\ (w \text{ mg/dl})$$

Korekty opartej na tej zasadzie można dokonywać dla stężenia LDL-C określonego w każdy inny sposób.

6.6. Cholesterol frakcji nie-HDL

Stężenie nie-HDL-C odzwierciedla zawartość w osoczu wszystkich lipoprotein zawierających apoB: LDL, VLDL, IDL, CM, remnantów CM i remnantów VLDL oraz Lp(a), uczestniczących w inicjacji aterogenezy, rozwoju i destabilizacji blaszek miażdżycowych [85, 86]. Stężenie nie-HDL-C jako wskaźnik stężenia aterogennych lipoprotein jest bardzo ważne dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i powinno być stałym elementem profilu lipidowego. Ma ono szczególne znaczenie diagnostyczne, gdy dokładność wyliczeń stężenia LDL-C jest ograniczona. Zgodnie z wynikami licznych badań stężenie nie-HDL-C jest bardziej predyktywne dla ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C [87, 88].

Stężenie nie-HDL-C wylicza się ze wzoru:

$$\text{nie-HDL-C} = TC - HDL-C \text{ (w mmol/l lub mg/dl)}$$

Wyliczone stężenia nie-HDL-C opierają się na stężeniu TC obliczanym lub oznaczanym za pomocą standaryzowanych metod oraz na stężeniu HDL-C również oznaczanym standaryzowanymi, bezpośrednimi metodami. Niemniej jednak wynik wyliczenia stężenia nie-HDL-C jest obciążony sumą błędów obu oznaczeń.

6.7. Apolipoproteina B

Apolipoproteina B, będąca składnikiem wszystkich lipoprotein oprócz HDL, występuje w dwóch izo-

formach: apoB 100 obecnej w VLDL, IDL i LDL oraz apoB 48 (fragment apoB 100) obecnej w CM i ich remnantach [9, 89]. W każdej cząstce LDL znajduje się jedna cząsteczka apoB 100, stąd stężenie tej apolipoproteiny jest miarą zawartości cząstek LDL w osoczu/surowicy i ekwiwalentnym do stężenia LDL-C czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [90]. Oznaczanie stężenia apoB powinno być, obok wyliczania stężenia nie-HDL-C, alternatywą dla szacowania stężenia LDL-C, gdy jego dokładność jest zmniejszona [9, 50]. W Polsce wciąż niestety apoB oznacza się bardzo rzadko, co wynika także z trwającej debaty na temat rzeczywistej wartości dodanej tego parametru w stosunku do LDL-C i nie-HDL-C, a przede wszystkim z dodatkowych kosztów, które trzeba ponieść, by ją oznaczyć.

W praktyce laboratoryjnej apoB oznacza się w osoczu/surowicy standaryzowanymi metodami immunoturbidymetrycznymi i immunonefelometrycznymi za pomocą automatycznych analizatorów. Przeciwciała stosowane w tych metodach są skierowane przeciwko apoB 100, choć niektóre z metod mogą oznaczać również apoB 48. Ewentualna interferencja apoB 48 jest marginalna, ponieważ w badanym materiale więcej niż 90% apoB stanowią cząsteczki apoB 100 prawie w całości będące składnikami LDL. Rekomendowana przez NCEP granica dopuszczalnego błędu oznaczenia stężenia apoB wynosi $\pm 6\%$ [50].

6.8. Lipoproteina (a)

Cząstki Lp(a) są subpopulacją LDL o podobnej strukturze, zawierają jedną cząsteczkę apoB 100, z którą połączona jest apolipoproteina (a) [apo(a)]. Masa cząsteczkowa Lp(a) cechuje się dużą zmiennością międzyosobniczą, zależną od liczby powtórzeń domeny kringle IV typu 2 (KIV-2), wynoszącej od 3 do 40, uwarunkowanej genetycznie. Ta genetycznie zdeterminowana wielkość cząstki Lp(a) pozostaje w odwrotnie proporcjonalnym związku z szybkością jej syntezy głównie w wątrobie i stężeniem w osoczu/surowicy [9, 91].

W Polsce stężenie Lp(a) oznacza się zdecydowanie zbyt rzadko, a wiedza na jej temat jest wciąż bardzo ograniczona. Z tego powodu należy dołożyć wszelkich starań, by to zmienić możliwie jak najszybciej. Jest to niezbędne ze względu na ogromny postęp nauki w tej dziedzinie. Obecnie już wiadomo, że Lp(a) jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz że nawet u powyższej

30% pacjentów z FH i/lub OZW stężenie Lp(a) może być podwyższone, często przy pożądanym stężeniu LDL-C. Ponadto, pojawiają się także możliwości farmakologicznego zmniejszania stężenia Lp(a) [45, 92–95]. Z tego powodu rekomenduje się oznaczenie stężenia Lp(a) w osoczu/surowicy raz w życiu u każdej dorosłej osoby w celu identyfikacji pacjentów ze zwiększonym jej stężeniem, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest duże. Szczególnymi wskazaniami do oznaczenia stężenia Lp(a) są: przedwczesne wystąpienie CVD, brak oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także potrzeba lepszej stratyfikacji ryzyka u osób o granicznym ryzyku między umiarkowanym i dużym [50].

W laboratoriach diagnostycznych stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy oznacza się głównie za pomocą metod immunochemicznych — immunoturbidymetrycznej, immunonefelometrycznej, różnych metod immunoenzymatycznych, w tym ELISA. Te oznaczenia mogą być wykonywane rutynowo i być łatwo dostępne. Choć metody są standaryzowane, nie uzyskano wystarczającej harmonizacji wyników, co uznaje się za następstwo wpływu zmienności wielkości cząsteczki apo(a) na wyniki oznaczeń immunochemicznych Lp(a) [84, 96–98]. Z tego powodu przy wielokrotnych oznaczeniach stężenia Lp(a) należy posługiwać się tą samą metodą.

6.9. Laboratoryjny raport profilu lipidowego

Profil lipidowy obejmuje zestaw opisanych powyżej badań wykonywanych w osoczu/surowicy krwi w celu rozpoznawania oraz monitorowania leczenia dyslipidemii oraz jako ogólny obraz ryzyka sercowo-naczyniowego:

- stężenie cholesterolu całkowitego (TC);
 - stężenie cholesterolu HDL (HDL-C);
 - stężenie cholesterolu LDL (LDL-C);
 - stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C);
 - stężenie triglicerydów (TG)
- oraz zlecane zgodnie ze wskazaniami:
- stężenie apolipoproteiny B (apoB);
 - stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)].

Laboratoryjny raport profilu lipidowego (tab. 8) poza wynikami oznaczeń/wyliczeń powinien zawierać informację o sposobie określenia stężenia LDL-C oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia poszczególnych analitów. Przy podejrzeniu ciężkich dyslipidemii powinien także zawierać informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza w przypadku stężenia LDL-C wskazującego na możliwe rozpoznanie FH heterozygotycznej (HeFH, *heterozygous familial hypercholesterolemia*) (> 5,0 mmol/l, 190 mg/dl) lub homozygotycznej (HoFH, *homozygous familial hypercholesterolemia*) (> 13,0 mmol/l, 500 mg/dl), stężenia Lp(a) > 180

Tabela 8. Profil lipidowy — zawartość raportu laboratoryjnego

Oznaczenie	Wynik [mg/dl] [mmol/l]	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
Cholesterol całkowity (TC)		Na czczo i nie na czczo < 190 mg/dl (5,0 mmol/l)	> 290 mg/dl (7,5 mmol/l) ¹ — podejrzenie HeFH
Cholesterol HDL (HDL-C)		Na czczo i nie na czczo: > 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i > 45 mg/dl (1,2 mmol/l) dla kobiet	
Triglicerydy (TG)		Na czczo < 150 mg/dl (1,7 mmol/l); nie na czczo < 175 mg/dl (2,0 mmol/l)	> 880 mg/dl (10,0 mmol/l) — podejrzenie FCS
Cholesterol LDL (LDL-C) ²		Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne < 40 mg/dl (1 mmol/l); bardzo duże < 55 mg/dl (1,4 mmol/l); duże < 70 mg/dl (1,8 mmol/l); umiarkowane < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); małe < 115 mg/dl (3,0 mmol/l)	> 500 mg/dl (13 mmol/l) podejrzenie HoFH [¹ > 300 mg/dl (8 mmol/l) u pacjentów leczonych]; > 190 mg/dl (5,0 mmol/l) — podejrzenie HeFH
Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C)		Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne < 70 mg/dl (1,8 mmol/l); bardzo duże < 85 mg/dl (2,2 mmol/l); duże < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); umiarkowane < 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	



Tabela 8. Profil lipidowy — zawartość raportu laboratoryjnego

Oznaczenie	Wynik [mg/dl] [mmol/l]	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
Apolipoproteina B (apoB)		Na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne < 55 mg/dl (0,55 g/l); bardzo duże < 65 mg/dl (0,65 g/l); duże < 80 mg/dl (0,8 g/l); umiarkowane < 100 mg/dl (1,0 g/l)	
Lipoproteina (a) [Lp(a)]		Na czczo i nie na czczo < 30 mg/dl (75 nmol/l)	30–50 mg/dl (75–125 nmol/l) umiarkowane ryzyko; > 50 mg/dl (125 nmol/l) duże ryzyko; > 180 mg/dl (450 nmol/l) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe

¹W nawiązaniu do kryteriów rozpoznania FH wg Simon Broome (Wielka Brytania) oraz MEDPED (USA) [100]; ²Przy stężeniu TG > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) stężenie LDL-C nie jest wyliczane. **Ekwiwalentnym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie nie-HDL-C lub apoB.**

KONIECZNA PILNA KONSULTACJA LEKARSKA*

*zamieszczane przy uzyskaniu alarmowych wyników wskazujących na podejrzenie ciężkiej dyslipidemii.

mg/dl (450 nmol/l), wskazującego na bardzo duże ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, lub stężenia TG > 10,0 mmol/l (880 mg/dl), wskazującego na duże ryzyko OZT czy podejrzenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*) [99]. Pomocne dla laboratoryjnej interpretacji i autoryzacji wyników przez diagnostów laboratoryjnych są zamieszczane na formularzu zlecenia informacje, czy u pacjenta występuje nadwaga/otyłość i/lub cukrzyca oraz czy stosowane jest u niego leczenie hipolipemizujące.

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

Najważniejszym parametrem profilu lipidowego jest LDL-C. Wynika to z kilku od dawna dobrze ustalonych faktów. Po pierwsze, w badaniach epidemiologicznych wykazano ścisły związek między stężeniem cholesterolu a ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych [8, 9]. Po drugie, badania

DO ZAPAMIĘTANIA

Profil lipidowy obejmuje oznaczenia stężenia w surowicy/osoczu TG, TC, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C oraz zgodnie ze wskazaniami — apoB i Lp(a).

Próbki krwi do badania profilu lipidowego nie muszą być pobierane na czczo; powtórzenie badań na czczo należy rozważyć przy stężeniu TG nie na czczo > 5 mmol/l (440 mg/dl).

Duże stężenie TG, nawet przy docelowym stężeniu LDL-C, istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe).

Stężenie HDL-C nie jest predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego ani celem leczenia hipolipemizującego.

Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i celem leczenia hipolipemizującego.

Stężenie LDL-C można wyliczać z wzoru Friedewalda lub Martina i Hopkinsa przy stężeniu TG ≤ 4,5 mmol/l (400 mg/dl); przy małych stężeniach LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) TG > 2,0 mmol/l (175 mg/dl) zaleca się stosowanie wzoru Martina i Hopkinsa.

U osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz małym stężeniem TC i LDL-C zamiast oznaczenia LDL-C zaleca się wyliczanie nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB.

Razem z wyliczeniem/oznaczeniem LDL-C zaleca się wyliczenie stężenia nie-HDL-C. Jest to bardzo ważny parametr do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest przy tym bardziej predykcyjny niż stężenie LDL-C.

Stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy należy oznaczyć raz w życiu u każdej dorosłej osoby w celu identyfikacji pacjentów z wartościami podwyższonymi, zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe. Szczególnie dotyczy to osób, w których skrajnie podwyższone stężenie Lp(a) ≥ 180 mg/dl (≥ 430 nmol/l) jest dziedziczne: u pacjentów tych ryzyko ASCVD w ciągu życia jest bardzo duże, w przybliżeniu równoważne ryzyku związanemu z występowaniem HeFH.

Laboratoryjny raport profilu lipidowego powinien zawierać wyniki oznaczeń oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia analitów, a także informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza.

eksperymentalne wskazują na podstawową rolę cholesterolu w patogenezie miażdżycy i jej powikłań [8, 9]. Po trzecie, wykazano, iż cholesterol w blaszkach miażdżycowych pochodzi z cząstek LDL [8, 9]. Po czwarte, farmakologiczne intensywne obniżanie stężenia LDL-C powoduje regresję procesu miażdżycy [101–103]. Po piąte, zmniejszenie stężenia cholesterolu jest związane z proporcjonalnym ograniczeniem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [104, 105]. Z tych powodów obniżanie stężenia LDL-C jest podstawowym (pierwszorzędownym) celem leczenia hipolipemizującego. Ostatnie lata wykazały jednak także jednoznacznie, że nie tylko skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu jest ważne zgodnie z regułą *the lower, the better*, ale także krytycznie ważne jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C jak najszybciej zgodnie z regułą *the earlier, the better* i utrzymanie go możliwie jak najdłużej (*the longer, the better*) [2, 6, 7, 106].

Nie zidentyfikowano wartości stężenia LDL-C, poniżej której nie odnotowuje się już korzyści z leczenia hipolipemizującego (nawet dla wartości < 20 mg/dl/0.5 mmol/l) lub ryzyko związane z działaniami niepożądanymi przekracza korzyści wynikające z terapii [6, 8, 9]. Warto podkreślić, ponieważ temat ten często jest przedmiotem obaw, że nie ma danych wskazujących na jakiegokolwiek ryzyko działań niepożądanych nawet dla ekstremalnie małych stężeń LDL-C, w tym związku z zaburzeniami neuropoznawczymi czy udarem krwotocznym [107, 108]. Ponieważ względne korzyści wynikające

ze zmniejszenia stężenia LDL-C są w dużym stopniu niezależne od wyjściowego stężenia cholesterolu [9, 105], korzyści bezwzględne są proporcjonalne do ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z tego powodu docelowe stężenie LDL-C zależy od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 10 i 11). W nawiązaniu do tego autorzy niniejszych wytycznych postanowili rozszerzyć definicję ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, by podkreślić, że grupa pacjentów, u których ryzyko jest bardzo duże jest bardzo heterogenna i przy obecności dodatkowych czynników ryzyka (czyli im większe jest to ryzyko) można oczekiwać większych korzyści wynikających z interwencji hipolipemizujących [109]. Bardzo istotne jest więc, by u tych pacjentów stosować się do zasady *the lower, the better* i osiągać cel terapeutyczny możliwie jak najszybciej [109]. Pierwsze dane na ten temat pojawiły się już po badaniu IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) z simwastatyną i ezetyimibem [110]. Następnie definicję ryzyka ekstremalnego, jeszcze opartą na opinii ekspertów, wprowadzono w wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych (AAACE, *American Association of Clinical Endocrinology*) oraz Amerykańskiego Kolegium Endokrynologicznego (ACE, *American College of Endocrinology*) w 2017 r. [111]. Twarde dane kliniczne pojawiły się dopiero wraz z wynikami badań FURIER dla ewelokumabu oraz ODYSSEY OUTCOMES dla alirokumabu i ich liczne subanalizy [112, 113]. W marcu 2019 r. podsumowano te wyniki, przedsta-

Tabela 9. Rekomendacje dotycząc badania profilu lipidowego

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko-sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego	I	A
TG jest stałym elementem profilu lipidowego. Duże stężenie TG zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe niezależnie od osiągniętego celu dla LDL-C, jako element dyslipidemii aterogennej	I	B
Nie-HDL-C jest stałym elementem profilu lipidowego	I	C
ApoB jest ekwiwalentnym do stężenia LDL-C predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego i powinna być oznaczana przede wszystkim u osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C	I	C
Stężenie Lp(a) należy oznaczać co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby	IIa	C
Pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem CVD, brakiem oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także w przypadku osób o granicznym ryzyku między umiarkowanym i wysokim w celu lepszej jego stratyfikacji	IIa	C
Pomiar Lp(a) można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z miażdżycową CVD, u chorych z FH, a także u kobiet w ciąży jako prewencję stanu przedzrzucawkowego, poronienia, przy nawracających utratkach ciąży i ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego	IIb	C

Tabela 10. Rekomendowane stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) jako cele leczenia hipolipemizującego

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U pacjentów w prewencji wtórnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o \geq 50% w stosunku do wartości wyjściowej	I	A
U pacjentów w prewencji pierwotnej z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, z FH lub bez niej, zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) i o \geq 50% w stosunku do wartości wyjściowej	I	C
U pacjentów w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20% LUB po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie LUB po OZW, u których występuje choroba tętnic obwodowych lub choroba wielołożyskowa LUB po OZW ze współistniejącą wielonaczyniową chorobą wieńcową LUB po OZW z FH LUB po OZW z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (zwiększone stężenie Lp(a) > 50 mg/dL lub hsCRP > 3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²]) można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) ¹	IIb	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) i o \geq 50% w stosunku do wartości wyjściowej	I	A
U pacjentów z grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)	IIa	A
U pacjentów z grupy małego ryzyka sercowo-naczyniowego można rozważyć zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl)	IIb	A

¹Szczegółowe wyjaśnienia znajdują się w legendzie Tabeli 5.

wiając grupy pacjentów, które osiągają największe korzyści z leczenia inhibitorami PCSK9 — zgodnie z założeniem, że korzyści te są największe dla NNT (*number needed to treat* — liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec 1 zdarzeniu) < 30 [49], co docelowo częściowo znalazło odzwierciedlenie we wrześniu 2019 r. w wytycznych ESC/EAS [9]. Wytyczne te były jednak zaskakujące, ponieważ ograniczały tę grupę tylko do pacjentów z ASCVD i innym incydem naczyniowym w ciągu dwóch ostatnich lat [9], dlatego już w marcu 2020 r. w wytycznych PTDL/PTL [50] definicję tę poszerzono o trzy kolejne grupy, a obecne wytyczne, bazując na licznych danych naukowych ostatnich lat, ostatecznie dodały jeszcze dwie kolejne grupy, w tym pacjentów w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE > 20% (tab. 5 i 10). Wydaje się jednak, szczególnie w kontekście najnowszej analizy rejestru TERCET, w której próbowano zwalidować wszystkie dostępne definicje oraz wyselekcjonować te czynniki ryzyka istotnie zwiększające ryzyko kolejnego zawału serca w obserwacji 12–36-miesięcznej, że definicja ta może jeszcze ulec zmianie [114].

Stężenia nie-HDL-C (miernik stężenia cholesterolu w lipoproteinach aterogennych, tj. LDL, VLDL i remnantach) oraz apoB mogą być drugorzędowymi celami terapii, szczególnie u pacjentów z dużym stężeniem TG. Natomiast w niniejszych wytycznych rekomenduje się wyliczanie nie-HDL-C za każdym razem, kiedy wykonywany jest profil

lipidowy. Dostosowanie intensywności leczenia hipolipemizującego celem osiągnięcia docelowych stężeń nie-HDL-C (oraz apoB dla wybranych grup pacjentów) można rozważyć u pacjentów z grupy umiarkowanego, dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego po osiągnięciu docelowego stężenia LDL-C. Nie dokonując wyliczenia nie-HDL-C przy osiągniętym celu terapeutycznym dla LDL-C, można u pacjenta przeoczyć istotne ryzyko rezydualne. Zasadniczo docelowe stężenie nie-HDL-C powinno być o około 0,8 mmol/l (30 mg/dl) większe niż odpowiadające mu docelowe stężenie LDL-C.

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że małe stężenie HDL-C jest czynnikiem ryzyka CAD. Jednak nie rozstrzygnięto, czy jest to czynnik przyczynowy [71, 77]. Wyniki dotychczas opublikowanych badań nie wskazują na zmniejszenie ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych pod wpływem leków zwiększających stężenie HDL-C [77, 78]. Z tego powodu stężenie HDL-C nie jest celem terapii. Na podstawie danych z badań epidemiologicznych można jednak stężenia HDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) u mężczyzn i < 1,2 mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet traktować jako markery zwiększonego ryzyka, szczególnie w aspekcie doszacowania ryzyka w ocenie w skali SCORE.

Dostępne wyniki badań prospektywnych, genetycznych oraz metaanalizy licznych badań wskazują, że duże stężenie TG jest niezależnym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych,

Tabela 11. Strategie interwencji jako funkcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i nielezonego stężenia cholesterolu frakcji LDL (LDL-C)

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe (SCORE) %		Nielezione stężenia LDL-C						
		< 1,0 mmol/l (40 mg/dl)	1,0 do < 1,4 mmol/l (40 do < 55 mg/dl)	1,4 do < 1,8 mmol/l (55-70 mg/dl)	1,8 do < 2,5 mmol/l (70-100 mg/dl)	2,5 do < 3,0 mmol/l (100-115 mg/dl)	3,0 do < 4,9 mmol/l (115-190 mg/dl)	≥ 4,9 mmol/l (≥ 190 mg/dl)
Prewencja pierwotna	< 1, małe ryzyko	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IC	IC	IC	IC	IC	IlaA	IlaA
	≥ 1 do < 5 lub ryzyko umiarkowane	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IC	IC	IC	IlaA	IlaA	IlaA	IlaA
	≥ 5 do < 10 lub ryzyko duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IlaB	IlaA	IlaA	IlaA	IA	IA	IA
	≥ 10 lub ryzyko bardzo duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IlaB	IlaB	IlaA	IA	IA	IA	IA
	Bardzo duże ryzyko	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IlaB	IlaA	IA	IA	IA	IA	IA
Prewencja wtórna	Ekstremalnie duże ryzyko	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne, jeśli niewystarczająca	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczasowa farmakoterapia
	Klasa/Poziom	IlaB	IlaA	IA	IA	IA	IA	IA
	Klasa/Poziom	IlaB	IA	IA	IA	IA	IA	IA

Tabela 12. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznej na poszczególne parametry profilu lipidowego

Wpływ modyfikacji niefarmakologicznych	TC i LDL-C/nie-HDL-C		TG		HDL-C	
Zmniejszenie spożycia tłuszczów <i>trans</i>	+++	A	-		+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A	-		-	
Zmniejszenie spożycia tłuszczów w diecie	+	B	-		-	
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A	-		-	
Zastosowanie żywności funkcjonalnej z fitosterolami	++	A	-		-	
Zmniejszenie spożycia alkoholu	-		+++	A	-	
Regularna aktywność fizyczna	+	B	++	A	+++	A
Zmniejszenie spożycia jedno- i dwucukrów	-		++	B	-	
Redukcja nadmiernej masy ciała	++	A	+++	A	++	A
Zastosowanie suplementów zawierających czerwony ryż drożdżowy (monakolina K)	+++	A	-		-	
Zastosowanie suplementów zawierających kwasy omega-3	-		+++	A	-	
Zaprzestanie palenia tytoniu	-		-		+	B

szczególnie u pacjentów z cukrzycą lub zespołem metabolicznym [115]. Ewidencja naukowa wskazująca na korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia TG, szczególnie przy zastosowaniu leczenia farmakologicznego, jest znacznie uboższa w porównaniu z liczbą dowodów naukowych potwierdzających korzyści wynikające z obniżania stężenia LDL-C. Chociaż związek między stężeniem TG a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest ciągły, a stężenie TG nie jest celem terapeutycznym, to wartości < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) uznaje się za wskaźnik małego ryzyka sercowo-naczyniowego.

8. Niefarmakologiczne zapobieganie i leczenie zaburzeń lipidowych

Jednym z głównych celów postępowania w ograniczaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest skuteczna walka z dyslipidemią. Największe znaczenie w rozpoznawaniu, predykcji, monitorowaniu przebiegu i leczeniu zaburzeń lipidowych ma stężenie LDL-C [35]. Według aktualnych wytycznych po oszacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta oraz oznaczeniu pełnego lipidogramu należy wybrać zalecaną dla danej grupy pacjentów strategię postępowania. U wszystkich pacjentów rekomenduje się modyfikację stylu życia, a stosowanie leków hipolipemizujących zaleca się jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych. Często u pacjentów już leczonych mówi się, że zawsze jest

to terapia złożona, a nieodzownym jej celem jest postępowanie niefarmakologiczne związane ze zmianą stylu życia. Istnieje zgodność opinii w tym zakresie w wytycznych ESC/EAS dotyczących leczenia dyslipidemii z 2019 r. [9]. Podsumowanie wpływu modyfikacji niefarmakologicznych na poszczególne frakcje lipoprotein przedstawiono w tabeli 12.

8.1. Wpływ na TC i LDL-C/nie-HDL-C

Największy wpływ na redukcję TC oraz LDL-C ma zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych (SFA, *saturated fatty acids*) oraz tłuszczów *trans* [9, 116]. Porównywalny wpływ na TC oraz LDL-C ma stosowanie żywności funkcjonalnej zawierającej fitosterole. Zamiana 1% energii płynącej z SFA na energię z jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, *monounsaturated fatty acids*) pozwala zredukować stężenia osoczone LDL o 1,6 mg/dl, a zamiana na energię z wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) umożliwia redukcję LDL-C o 2 mg/dl [117–119]. Zamiana SFA na węglowodany przekłada się na najniższą redukcję stężenia LDL-C o 1,2 mg/dl. W przypadku zamiany pokarmów bogatych w SFA na pokarmy bogate w węglowodany warto wybierać produkty obfitujące w błonnik. Aktywnie redukuje on wchłanianie jelitowe tłuszczów, a dodatkowo większość produktów roślinnych bogatych w błonnik charakteryzu-

je się niską gęstością energetyczną, co pozwala na łatwiejsze utrzymanie bilansu kalorycznego. Redukcja masy ciała oraz aktywność fizyczna nie przekładają się znacząco na zmniejszenie stężenia LDL-C (każde utracone 10 kg obniża stężenie LDL-C o średnio 8 mg/dl, intensywny regularny wysiłek fizyczny pozwala zmniejszyć je o ok. 5–7%), natomiast zarówno nadwaga, jak i mała aktywność fizyczna są niezależnymi czynnikami ryzyka CVD. Co więcej, modyfikacja w tym zakresie istotnie wpływa na redukcję stężenia TG oraz wzrost stężenia HDL-C [117–119].

8.2. Wpływ na TG

W przypadku interwencji mającej na celu zmniejszenie stężenia TG największą rolę odgrywają: obniżenie masy ciała, regularna aktywność fizyczna, minimalizacja spożycia alkoholu oraz ograniczenie spożycia cukrów prostych [120]. Redukcja masy ciała i zwiększenie aktywności fizycznej poprawiają insulinowrażliwość tkanek, co bezpośrednio przekłada się na wartości stężenia osocznego TG. Czasami osiągnięcie prawidłowej masy ciała jest utrudnione przez nadpodaż kalorii zawartych w alkoholu. Alkohol spożywany w nadmiarze (ponad 10–30 g/dobę) powoduje istotne zwiększenie stężenia TG [118, 119, 121]. Zamiana SFA na nienasycone kwasy tłuszczowe (szczególnie PUFA) istotnie poprawia insulinowrażliwość. Niestety, w diecie opartej na produktach naturalnych rzadko możliwe jest uzyskanie wystarczającej podaży nienasyconych kwasów tłuszczowych — należy wówczas rozważyć suplementację omega-3 PUFA, czyli stosowanie kwasów, które w ostatnich kilku latach zaczynają ogrywać kluczową rolę w leczeniu HTG [122, 123].

Stężenie TG jest ponadto ściśle związane z zaburzonym metabolizmem węglowodanów. Nadmierne spożycie cukrów prostych, w tym fruktozy (> 10% wartości energetycznej pożywienia), istotnie przekłada się na wzrost stężeń TG [120]. Zwykle spożycie fruktozy, wynoszące 15–20% wartości energetycznej pożywienia, zwiększa stężenie TG w osoczu nawet o 30–40% [124]. Najlepsze efekty w redukcji stężenia TG w osoczu osiąga się, stosując produkty spożywcze o niskim indeksie glikemicznym (np. surowe owoce, warzywa, grube kasze, otręby owsiane, twarogi, ryby). Indeks glikemiczny pozwala na identyfikację i odróżnienie pokarmów o szybkim profilu wchłaniania glukozy do osocza

od produktów, z których węglowodany wchłaniają się powoli. Błonnik zawarty w pokarmach roślinnych pozwala obniżyć indeks glikemiczny produktów spożywczych poprzez absorpcję glukozy i stopniowe uwalnianie jej w trakcie pasaży jelitowego [125].

8.3. Wpływ na HDL-C

Prawidłowo funkcjonujące HDL mają właściwości przeciwmiażdżycowe. Przeciwmiażdżycowe działanie HDL wiąże się przede wszystkim z ich udziałem w zwrotnym transporcie cholesterolu, ale także z aktywnością przeciwzapalną, antyoksydacyjną, antyapoptotyczną, antykoagulacyjną, cytoprotekcyjną, naczyniorozkurczową, a nawet przeciwnowotworową [126, 127]. Stężenie HDL-C nie dostarcza informacji o funkcjonalności HDL. Niestety, farmakologiczne próby zwiększenia stężeń tych lipoprotein nie przyniosły zadowalających efektów w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego obecnie dostępne są jedynie narzędzia z zakresu medycyny behawioralnej. Zmiana stylu życia prowadząca do redukcji masy ciała przyczynia się do wzrostu stężenia HDL-C w osoczu o 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl) na każdy utracony kilogram. Systematyczny wysiłek fizyczny wytrzymałościowy o umiarkowanej intensywności, trwający około 300 minut tygodniowo, może prowadzić do zwiększenia stężenia HDL-C o 0,15 mmol/l (6 mg/dl) [128]. Każde spalone 1000 kcal przekłada się na wzrost stężeń HDL-C o około 3 mg/dl. Korzystne jest także zaprzestanie palenia tytoniu, jednak pod warunkiem braku przyrostu masy ciała [129].

Najsilniej wyrażony wzrost HDL-C można zaobserwować po ograniczeniu tłuszczów *trans* w diecie. Ponadto, tłuszcze nienasycone *trans* powodują wzrost stężeń LDL-C. Wzrost stężenia HDL-C obserwuje się po zwiększeniu spożycia SFA. Niestety, wzrost ten połączony jest ze zwiększeniem stężenia LDL-C, co w rezultacie nie przekłada się na korzystny efekt w zakresie minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego i z tego powodu nie może być rekomendowany. Należy podkreślić, iż zamiana energii spożywanej z tłuszczów na tę pochodzącą z węglowodanów prostych powoduje redukcję stężeń HDL-C. Efektu takiego nie zaobserwowano jednak przy zamianie energii na węglowodany złożone i pokarmy bogate w błonnik (o niskim indeksie glikemicznym) [116].

Jednym z nawyków żywieniowych indukujących wzrost stężenia HDL-C jest spożywanie alkoholu. Należy jednak pamiętać, iż dotyczy to wyłącznie spożycia alkoholu w dawkach umiarkowanych (do 30 g/dobę u mężczyzn oraz do 20 g/dobę u kobiet), a jego nadużywanie jest jednym z czynników ryzyka wielu chorób. W związku z ryzykiem uzależnienia oraz szkodliwością alkoholu nie powinno się zalecać pacjentom spożywania go. Również ostatnie analizy grupy ekspertów z *Global Burden of Disease* (GBD) jednoznacznie wskazują, że każda ilość alkoholu jest szkodliwa i taką rekomendację zaleca się przekazywać pacjentom [130].

8.4. Znaczenie nutraceutyków i żywności modyfikowanej

Żywność funkcjonalna/nutraceutyki potencjalnie mają istotne czynnościowo działanie, mające na celu wspomaganie osiągania celów terapeutycznych w zakresie stężeń TC oraz poszczególnych jego frakcji. Co ciekawe, większość produktów naturalnych wykazuje działania plejotropowe (choć to niepoprawna nazwa), wpływając nie tylko na profil lipidowy, ale także na stężenie glukozy, insulinooporność, sztywność naczyń, ciśnienie krwi, zapalenie czy stres oksydacyjny [131]. Ponadto, jako produkty pochodzenia naturalnego są one bardzo bezpieczne pod warunkiem zachowania jakości produkcji i braku występowania

zanieczyszczeń lub substancji dodatkowych (np. cytrynina w czerwonym ryżu). Od kilku lat producenci i eksperci skupiają się nie tylko na właściwościach nutraceutyków, ale bardzo poważnie podchodzą także do bezpieczeństwa i do jego monitorowania, a także do kwestii raportowania wystąpienia wszystkich działań niepożądanych (*nutrivigilance*) [132, 133].

Poniżej omówiono tylko kilka przykładów nutraceutyków z udokumentowanymi właściwościami hipolipemizującymi. Pełna lista znajduje się w tabeli 13. Eksperci niniejszych wytycznych z niewielkimi modyfikacjami zaadoptowali zalecenia Międzynarodowej Grupy Ekspertów Lipidowych (*International Lipid Expert Panel*) w zakresie rekomendacji stosowania nutraceutyków w zaburzeniach lipidowych [134–136].

8.4.1. Fitosterole i stanole

Głównymi fitosterolami są sitosterol, kamapsterol i stigmasterol. Występują one naturalnie w tłuszczach roślinnych, warzywach, świeżych owocach, produktach pełnoziarnistych oraz roślinach strączkowych. Obecnie dodawane są do niektórych margaryn i jogurtów. Dzielne spożycie 2 g fitosteroli lub stanoli (syntetyzowane ze steroli roślinnych; naturalnie występują w owocach, orzechach, zbożach i olejach roślinnych) przekłada się na obniżenie stężenia LDL-C i TC o około 7–10% [137, 138].

Tabela 13. Rekomendacje stosowania nutraceutyków w leczeniu zaburzeń lipidowych (adaptowane wytyczne *International Lipid Expert Panel 2017* z modyfikacjami [134, 135])

Nazwa	Rekomendowane dawkowanie	Oczekiwana redukcja LDL-C	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
Inhibitory wchłaniania cholesterolu z jelit				
Sterole i stanole roślinne	400–3000 mg	–8% do –12%	Ila	A
Błonnik rozpuszczalny (β -glukan, psyllium, glukomannan)	5–15 g	–5% do –15%	Ila	A
Chitosan	1–6 g	–5%	Iib	A
Probiotyki	Zależnie od szczepu bakteryjnego	–5%	Iib	B
Inhibitory syntezy wątrobowej cholesterolu				
Wyciąg z czerwonego ryżu drożdżowego	< 3 mg*	–15% do –25%	I	A
Czosnek	5–6 g (wyciąg)	–5% do –10%	Ila	A
Pantetyna (pochodna witaminy B5)	600–900 mg	–5%	Ila	A
Bergamota	500–1000 mg (frakcje polifenoli, BPF)	–15% do –40%	Ila	B
Polikosanol	10–80 mg	–18% do –25%	Iib	B



Tabela 13. Rekomendacje stosowania nutraceutyków w leczeniu zaburzeń lipidowych (adaptowane wytyczne *International Lipid Expert Panel 2017* z modyfikacjami [134, 135])

Nazwa	Rekomendowane dawkowanie	Oczekiwana redukcja LDL-C	Klasa rekomendacji	Poziom rekomendacji
Induktory wydalania LDL-C				
Barberyina	500–1500 mg	–15% do –20%	I	A
Wyciąg z zielonej herbaty	25–100 g	–5%	IIa	A
Białka sojowe i łubinowe	25–100 g	–3% do –10%	IIb	A
Inne nutraceutyki o mieszanych właściwościach				
Wielonienasycone kwasy omega-3**	2–4 g	–	I	A
Gamma-oryzanol	300 mg	–5% do –10%	IIb	B
Spirulina	400–800 UI	–5% do –10%	IIa	B
Kurkumina	0,5–3 g	–5% do –10%	IIa	A
L-karnityna	1–2 g	–	IIb	B
Karczoch	1–3 g (wyciąg z liści)	–5% do –15%	IIa	B
Witamina E	400–800 UI	do –5%	IIb	B
Antocyjany	100–450 mg	–5% do –10%	IIb	B

*na podstawie roboczej decyzji EFSA z maja 2021. **Należy zwrócić uwagę na zwiększone ryzyko wystąpienia migotania przedsionków

8.4.2. MUFA oraz PUFA

Na szczególną uwagę w tej grupie zasługują kwasy omega-3. Ich spożywanie w ilości około 2–4 g/dobę pozwala na redukcję stężenia TG o około 25–30%, a także na istotne zmniejszenie markerów zapalnych. Suplementacja ta może jednak przełożyć się tylko na niewielką (ok. 5-procentową) redukcję stężenia LDL-C. Najnowsze dane wskazują, że leczenie MUFA (podobnie jak zastosowanie kwasów omega-6) wykazuje najczęściej działanie neutralne i nie przekłada się na istotne korzyści kliniczne, stąd ograniczając zawartość tłuszczów w diecie, przede wszystkim należy skupić się na ich jakości i zamiast SFA w omega-3 PUFA [123, 139]. Stosowanie omega-3 PUFA zalecane jest w leczeniu HTG u pacjentów z bardzo dużymi stężeniami TG jako adiuwant w leczeniu farmakologicznym. Najnowsze dane dotyczące szczególnie zastosowania wysoko oczyszczonego kwasu eikozapentaenowego (EPA, *eicosapentaenoic acid*; ikozapent etylowy) wskazują także, że ten efekt związany z istotnym obniżeniem stężenia TG przekłada się na istotną 25-procentową redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Najnowsze rekomendacje wskazują więc na rolę kwasów omega-3 szczególnie u chorych z rozpoznaną ASCVD [140] (*Rozdział 9.9*).

8.4.3. Czerwony ryż drożdżowy

Mechanizm działania zawartych w fermentowanym ryżu barwników jest taki sam jak mechanizm

działania statyn. Wynika to z faktu, iż zawarta w fermentowanym ryżu monakolina K jest cząsteczką identyczną z lowastatyną [141]. Należy jednak pamiętać, iż dostępne na rynku produkty zawierające monakolinę K mogą różnić się pod względem dawki, co będzie przekładało się na siłę działania. Po trudnej do zrozumienia (biorąc pod uwagę dostępne liczne dane) decyzji Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, *European Food Safety Authority*) z sierpnia 2018 r. trwa dyskusja na temat bezpieczeństwa stosowanych dawek monakoliny K zawartej w czerwonym ryżu [141]. Wyniki przeprowadzonych od tego czasu analiz wskazują na bardzo duże bezpieczeństwo stosowania czerwonego ryżu, nawet u pacjentów z nietolerancją statyn, a częstość działań niepożądanych z analizy konsumenckiej szacuje się na mniej niż 0,04% [132, 133]. Ostatnia robocza rekomendacja EFSA wskazuje, że w sprzedaży dostępne będą preparaty zawierające do 3 mg monakoliny K.

Produkty te (jak i inne o udowodnionych właściwościach hipolipemizujących) mogą stanowić dobre rozwiązanie dla pacjentów: (1) stosujących wczesną farmakoterapię dyslipidemii niekwalifikujących się do leczenia statynami, (2) niewyrażających zgody na leczenie statynami, (3) z nietolerancją statyn, (4) u wszystkich tych, którzy (zarówno w prewencji pierwotnej i wtórnej) pomimo dostępnego leczenia nadal nie osiągają celu terapeutycznego.

8.5. Znaczenie zdrowego stylu życia

Jednymi z częstszych, szeroko rozpowszechnionych w polskiej populacji, czynników ryzyka dyslipidemii są nawaga i otyłość. W 2021 r., po ponad roku trwania pandemii, występują one nawet u 50% Polaków [144]. Postuluje się zatem, aby dążenie do prawidłowej masy ciała [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 18,5–24,9 kg/m²] stanowiło jeden z elementów starań o prawidłowe stężenia lipoprotein. Poza wartościami BMI w definiowaniu otyłości ważna jest wartość obwodu talii pacjenta. Obwód talii u mężczyzn ≥ 94 cm, a u kobiety ≥ 80 cm, niezależnie od

prawidłowych wartości BMI, determinuje wyższe ryzyko wystąpienia CVD [8, 9].

Budowanie nawyków żywieniowych powinno uwzględniać nie tylko prawidłowe bilansowanie podaży i wydatkowanie kalorii, ale również zapewnienie odpowiednich proporcji podstawowych składników żywieniowych. Kwasy tłuszczowe nie mogą przekraczać 30% podaży energetycznej, a SFA — 10% całkowitej podaży energii u osób bez dyslipidemii. U osób z dyslipidemią należy ograniczyć podaż SFA w diecie do maksymalnie 7% (tab. 14). Optymalnie należy dążyć do zamiany SFA

Tabela 14. Optymalna dieta hipolipemizująca dla pacjenta z hipercholesterolemią i pacjenta z wysokimi stężeniami triglicerydów (TG) — podsumowanie rekomendacji

	Pacjent z hipercholesterolemią	Pacjent z dużym stężeniem TG
Spożycie tłuszczów	Tłuszcze nasycone powinny stanowić < 7% łącznej wartości energetycznej pożywienia (im mniej, tym lepiej!) Ograniczenie spożycia cholesterolu < 300 mg/dzień	Tłuszcze nasycone powinny stanowić < 10% łącznej wartości energetycznej pożywienia
Spożycie węglowodanów	Węglowodany mają zasadniczo „neutralny” wpływ na stężenie LDL-C	Nadmierna podaż węglowodanów wpływa niekorzystnie na stężenie TG i HDL-C w osoczu. Spożycie węglowodanów powinno wynosić 45–55% łącznej wartości energetycznej pożywienia Spożycie cukru nie powinno przekraczać 10% całkowitej wartości energetycznej pożywienia (nie dotyczy to cukrów zawartych w naturalnych produktach, takich jak owoce i produkty mleczne) Bardziej restrykcyjne zalecenia dotyczące spożycia cukrów mogą być korzystne u osób wymagających redukcji masy ciała lub z dużym stężeniem TG w osoczu, z zespołem metabolicznym lub cukrzycą. Należy eliminować spożycie słodkich napojów bezalkoholowych i alkoholowych w populacji ogólnej, a przede wszystkim u osób ze zwiększonym stężeniem TG w osoczu lub otyłością brzuszną
Alkohol	Najnowsze dane wskazują na potrzebę całkowitej eliminacji alkoholu	Najnowsze dane wskazują na potrzebę całkowitej eliminacji alkoholu
Suplementy diety i żywność funkcjonalna	U osób niekwalifikujących się do leczenia statynami, u osób niewyrażających zgody na leczenie statynami, z nietolerancją statyn oraz nieosiągających celu terapeutycznego można rozważyć podawanie nutraceutyków (fitosterole, czerwony ryż, barberylna, bergamota, polikosanol itd.)	Nutraceutyki mogą być bardzo przydatne w dodatkowym leczeniu HTG [142], szczególnie kwasy omega-3, preparaty karczocha, a także polikosanol i czerwony ryż
Błonnik pokarmowy	Błonnik pokarmowy (szczególnie rozpuszczalny) występujący w roślinach strączkowych, warzywach, owocach i pełnoziarnistych produktach zbożowych (np. owsianych i jęczmiennych) zmniejsza stężenie cholesterolu Błonnik pokarmowy w diecie jest dobrym zamiennikiem dla tłuszczów nasyconych i wpływa na zmaksymalizowanie korzyści w zmniejszeniu stężenia LDL-C i pozwala zminimalizować niepożądany wpływ diety wysokowęglowodanowej na stężenie pozostałych lipoprotein Zalecane jest spożycie 25–40 g błonnika, z czego ≥ 7 –13 g stanowi błonnik rozpuszczalny	Wzbogacenie diety w błonnik diety zmniejsza szkodliwy wpływ diety bogatowęglowodanowej na TG



Tabela 14. Optymalna dieta hipolipemizująca dla pacjenta z hipercholesterolemią i pacjenta z wysokimi stężeniami triglicerydów (TG) — podsumowanie rekomendacji

	Pacjent z hipercholesterolemią	Pacjent z dużym stężeniem TG
Nienasycone kwasy tłuszczowe z grupy omega-3	Spożywanie ryb (przynajmniej 2×/tydzień) i pokarmów roślinnych bogatych w kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 (EPA/DHA) Kwas alfa-linolenowy występuje w orzechach włoskich, niektórych warzywach i niektórych olejach z nasion; spożywanie go wiąże się z mniejszym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu [143]	Farmakologiczne dawki długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z grupy omega-3 (2–4 g/dz.) zmniejszają stężenie TG (o około 30%) oraz poposiłkowy wzrost lipemii U osób ze zwiększonym stężeniem TG pomimo leczenia statyną przyjmowanie 4 g ikozapentu etylowego dziennie w dwóch dawkach wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych
Preferowane produkty w diecie	Produkty pełnoziarniste, surowe i gotowane warzywa, rośliny strączkowe (soczewica, fasola, bób, groch, ciecierzycza, soja), owoce świeże lub mrożone, chude i tłuste ryby, drób bez skóry, odtłuszczone mleko i jogurt, ocet, musztarda, sosy bez tłuszczu Metody przygotowywania potraw: grillowanie, gotowanie w wodzie, gotowanie na parze	

na MUFA, a przede wszystkim na PUFA w codziennej diecie. Udaje się to, stosując diety oparte na produktach roślinnych. Tak wypracowane nawyki żywieniowe są spójne z najnowszą piramidą żywienia proponowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Nawyki żywieniowe, których podstawą są produkty roślinne, pozwalają również na podaż dużej ilości błonnika w diecie oraz ograniczenie spożycia cukrów prostych. Węglowodany złożone powinny stanowić nawet 55% całej podaży energetycznej. W obrębie węglowodanów powinny dominować węglododa-

ny złożone, a cukry proste (mono- i disacharydy) nie powinny przekraczać 10% podaży energetycznej [145–147] (tab. 14).

Modyfikacja stylu życia jest jednym z najważniejszych elementów prewencji i leczenia zaburzeń lipidowych. Największą rolę w tym zakresie odgrywają zmiana nawyków żywieniowych, aktywność fizyczna, unikanie używek oraz suplementacja żywności funkcjonalnej. Wobec obecnych wytycznych zmiana stylu życia powinna być propagowana w każdej grupie pacjentów jako stały i nieodłączny element leczenia zaburzeń lipidowych.

Tabela 15. Rekomendacje dotyczące zdrowego stylu życia jako nieodzownego elementu leczenia zaburzeń lipidowych

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Modyfikacje niefarmakologiczne (tzw. zmiana stylu życia) zaleca się u wszystkich pacjentów z dyslipidemią jako nieodzowny element prewencji i leczenia	I	A
Spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych należy obniżyć do < 10% dostarczonej energii, a u osób z hipercholesterolemią do < 7% (im niżej, tym lepiej!)	I	B
Nienasycone kwasy tłuszczowe typu <i>trans</i> pochodzenia naturalnego powinny dostarczać < 1% spożywanych kalorii. Nie należy spożywać nienasyconych kwasów tłuszczowych typu <i>trans</i> pochodzenia przemysłowego	I	C
Dzienne spożycie owoców powinno wynosić co najmniej 200 g	I	C
Dzienne spożycie warzyw powinno wynosić co najmniej 200 g	I	C
Ryby należy spożywać co najmniej 1–2 razy w tygodniu	I	C
Zaleca się prowadzenie regularnego wysiłku fizycznego o umiarkowanej intensywności (najlepiej codziennie nie mniej niż 30 minut) — od 3,5 do 7 godzin tygodniowo. Każde zwiększenie intensywności wysiłku (bez względu na wyjściowe parametry) zmniejsza ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz zgonu z powodu CAD [148]	I	C

9. Zasady leczenia farmakologicznego zaburzeń lipidowych

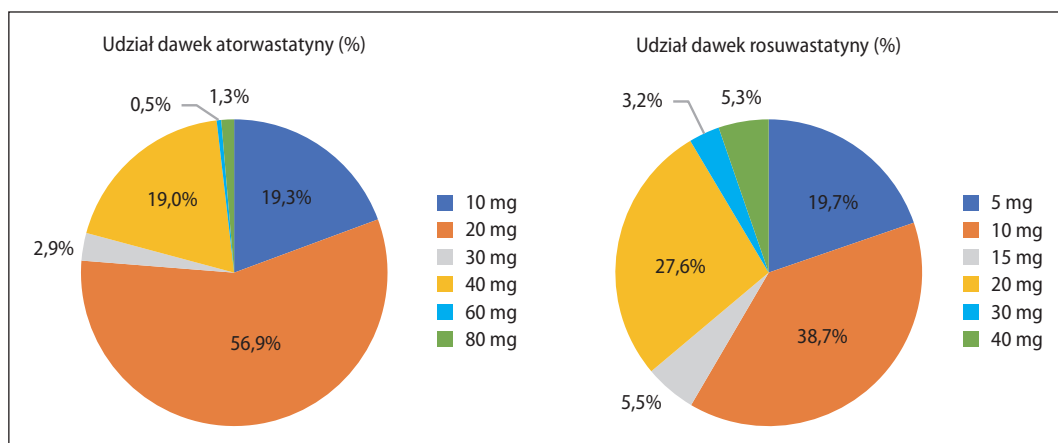
9.1. Statyny

Statyny są obecne w praktyce klinicznej od 30 lat [149]. Aktualnie stosuje się przede wszystkim dwa najsilniejsze leki z tej grupy, tj. atorwastatynę i rosuwastatynę, zastosowanie może znaleźć również pitawastatyna, która w tym roku (2021) pojawi się na polskim rynku, szczególnie że jest ona trzecią najsilniejszą statyną (w dawce 4 mg nawet o 47% może zredukować stężenie LDL-C), o unikalnych właściwościach związanych z obniżaniem stężenia TG oraz o najlepszym profilu bezpieczeństwa (choć jednocześnie relatywnie słabo przebadana) [150]. Statyny hamują reduktazę hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), który jest kluczowym enzymem w syntezie cholesterolu w hepatocytach, czego następstwem jest nasilenie aktywności receptorów LDL na tych komórkach i wzrost klirensu lipoprotein zawierających apolipoproteinę B-100, tj. LDL oraz remnantów VLDL (w tym IDL) [35, 50]. W badaniach porównawczych atorwastatyna i rosuwastatyna w dawce 10 mg/d. po 6 tygodniach leczenia zmniejszyły stężenie LDL-C odpowiednio o 36,8% i 45,8%, w dawce 20 mg/d. o 42% i 52,4%, a w dawce 40 mg/d. o 47,8% i 55% [151]. Statyny umiarkowanie zmniejszają stężenie TG. Atorwastatyna w dawkach 10 mg/d., 20 mg/d. i 40 mg/d. odpowiednio o 20%, 22,6% i 26,8%, natomiast rosuwastatyna w tych samych dawkach odpowiednio o 19,8%, 23,7%, 26,1%. Te dwie statyny mają największe zastosowanie ze względu na osiągnięcie

celu terapeutycznego dla LDL-C, pod warunkiem ich regularnego stosowania w odpowiednich dawkach [152]. Niestety najnowsze dane wskazują, że największą dawkę rosuwastatyny (40 mg) stosuje niewiele ponad 5% osób, a atorwastatyny (80 mg) tylko 1,3% (!) (ryc. 2).

Znaczenie statyn w poszczególnych grupach pacjentów jest różne, na przykład bezpieczną statyną u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest atorwastatyna, natomiast u osób starszych rosuwastatyna w umiarkowanych dawkach, której profil bezpieczeństwa jest w tej grupie najwyższy [153]. Należy też podkreślić, że obecnie nie rekomenduje się stosowania simwastatyny (szczególnie w dawce 80 mg, ze względu na działania niepożądane), ale jeśli pacjent ma osiągnięty cel terapeutyczny i dobrze ją toleruje, nie ma konieczności jej zmiany.

Osiąganie celów terapeutycznych dla LDL-C zależy od jego wyjściowego stężenia, siły statyny i dawki. Dlatego tak ważna jest znajomość poziomów redukcji LDL-C dla poszczególnych dawek i preparatów. To pozwala bowiem właściwie zaplanować leczenie (w kontekście możliwości osiągnięcia celu terapeutycznego) i wdrożyć leczenie hipolipemizujące o odpowiednim potencjale redukcyjnym, nie tylko z zasadą „*the lower, the better*”, ale także „*the earlier, the better*”. Dla przykładu, przyjmując pacjenta z OZW z wyjściowym stężeniem LDL-C — 127 mg/dl, wiedząc, że statyny mogą obniżyć LDL-C o średnio 50%, a cel terapeutyczny dla tego pacjenta jest < 55 mg/dl (1,4 mmol/l), wiadomo, że monoterapia statynami będzie niewystarczająca, stąd u takiego pacjenta



Rycina 2. Częstość przepisywania dawek atorwastatyny i rosuwastatyny w Polsce (dane z kwietnia 2021 r. na podstawie IMS)

powinno się natychmiast wdrożyć leczenie złożone statynami z ezetymibem, które ma możliwość obniżenia stężenia LDL-C o średnio 65% (a dla rosuwastatyny 40 mg z ezetymibem 10 mg, nawet o ponad 70%). Te właśnie założenia stały się podstawą do zmiany wytycznych leczenia zaburzeń lipidowych, po to, by dać narzędzia lekarzom do osiągnięcia nowych celów terapeutycznych dla pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [109, 140].

Podwajając dawkę statyny, uzyskuje się dodatkowy spadek stężenia LDL-C tylko o 6%. Sądzi się, że ten stosunkowo mały dodatkowy efekt hipolipemizujący jest spowodowany wzrostem aktywności proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (PCSK 9) podczas leczenia statyną (mechanizm zwrotny związany ze zmniejszeniem stężenia LDL-C i zwiększeniem liczby receptorów LDL na powierzchni hepatocyta). Enzym ten rozkłada receptory LDL w lizosomach hepatocytów i wobec tego po wprowadzeniu cząsteczek LDL-C do wnętrza komórek wątroby nie wracają one do błony komórkowej, aby przyłączyć kolejne lipoproteiny [154]. Co więcej, szczególnie u pacjentów z grupy dużego ryzyka leczenie skojarzone może być skuteczniejsze niż podwojenie dawki statyny zarówno co do wielkości redukcji LDL-C (o ponad 15 mg/dl), jak i liczby pacjentów osiągających cele terapeutyczne (o prawie 2,5-krotnie więcej) [155].

Objawy niepożądane statyn dotyczą przede wszystkim miotoksyczności, tymczasowego wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej i występowania nowych przypadków cukrzycy (*Rozdział 10.13 i 11*) [153, 156]. Najczęstszą przyczyną odstąpienia od terapii są dolegliwości mięśniowe. Są to bóle od lekkich do ciężkich, sztywność mięśni, tkliwość, skurcze i osłabienie siły mięśniowej. Może im towarzyszyć bądź nie wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK). Czynniki predysponującymi do wystąpienia miopatii są między innymi wiek powyżej 75 lat, płeć żeńska, upośledzenie funkcji nerek lub wątroby, niedoczynność tarczycy, nadużywanie alkoholu, nadmierny wysiłek fizyczny, podatność genetyczna, okres okołoperacyjny i jednoczesne stosowanie leków wpływających hamująco na metabolizm statyn, na przykład klarytromycyny, erytromycyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych, diltiazemu, werapamilu, amiodaronu, fibratów, cyklosporyny, klopidogrelu czy sulfonamidów [8, 9, 153]; należy być także ostrożnym, szczególnie obecnie w dobie

pandemii, przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwwirusowych czy antyreumatycznych, ponieważ one mogą także być przyczyną nietolerancji [157]. Statyny mogą wykazywać właściwości diabetogenne (szczególnie stosując intensywne leczenie statynami), jednak pomimo wystąpienia zaburzeń węglowodanowych/cukrzycy nie przerywa się leczenia statyną ze względu na przewagę korzyści (nawet 5-krotną) w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego [158]. Postępowanie sprowadza się do zastosowania diety hipoglikemizującej, redukcji masy ciała, jeśli jest nadmierna, i ewentualnego zastosowania leków przeciwcukrzycowych [8, 9, 153].

Statyny w licznych randomizowanych próbach klinicznych dostarczyły silnych dowodów na dużą skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej CVD. Im niższe stężenie LDL-C osiągnięto, tym mniejsze było ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych. Zależność taką jasno potwierdzono w metaanalizie 26 randomizowanych badań klinicznych ze statynami [159]. W 21 badaniach (statyna vs. inna interwencja, głównie placebo) z udziałem 126 526 pacjentów stwierdzono, że zmniejszenie stężenia LDL-C o 1 mmol/l (~ 40 mg/dl) powoduje znamiennej redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 21%. Z tej samej pracy wynika, że intensywne leczenie statynami, w porównaniu z umiarkowaną (5 badań z udziałem 39 612 pacjentów), łączy się znamienym spadkiem wystąpienia epizodów sercowo-naczyniowych o 28% w przeliczeniu na 1 mmol/l redukcji LDL-C (~ 40 mg/dl). Terapia statynami zmniejsza występowanie udarów mózgu, zgonów wieńcowych i zgonów ogółem [159].

DO ZAPAMIĘTANIA

Statyny są złotym standardem — lekami pierwszego rzutu w leczeniu hipercholesterolemii i spośród leków hipolipemizujących mają najlepiej udokumentowaną skuteczność w prewencji pierwotnej i wtórnej CVD.

Ze względu na konieczność osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL-C obecnie największe zastosowanie mają atorwastatyna i rosuwastatyna. Niestety, ze względu na inercję terapeutyczną i brak adherencji, są one najczęściej stosowane przez pacjentów w zbyt małych dawkach, co powoduje brak osiągnięcia celu terapeutycznego u 2/3 pacjentów [30].

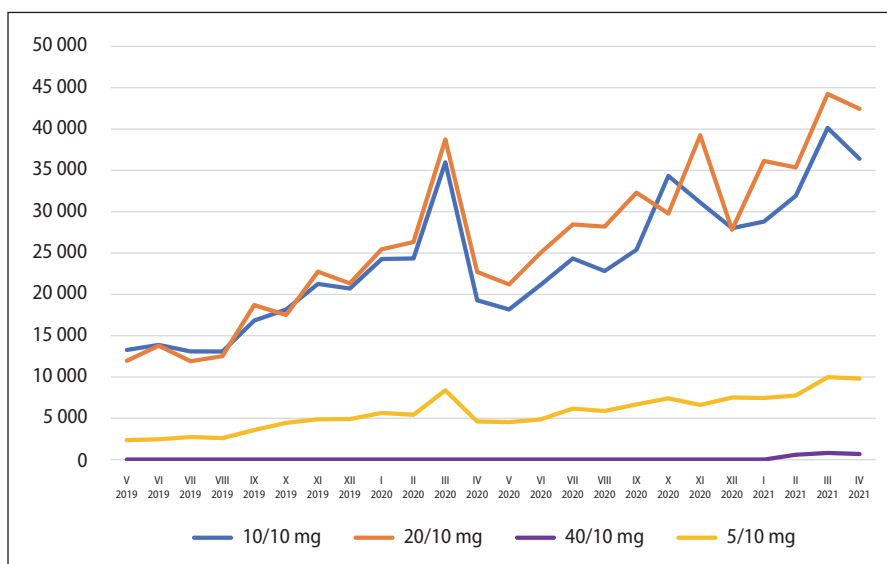
W czasie terapii należy zwracać uwagę na zgłaszane przez pacjenta objawy niepożądane, głównie mięśniowe, i w razie ich wystąpienia postępować zgodnie z rekomendacjami, starając się nie odstawać leczenia statynami.

9.1. Ezetymib

Ezetymib wybiórczo hamuje absorpcję cholesterolu ze światła jelita cienkiego do enterocytów poprzez selektywne blokowanie białka transportującego sterole NPC1L1 (Niemann-Picka C1) [160]. W wyniku zmniejszonego wchłaniania mniej cholesterolu dociera do wątroby, a w konsekwencji dochodzi do zwiększenia ekspresji receptorów LDL (LDLR) na powierzchni hepatocytów, przez co zwiększa się wychwyt przez wątrobę cholesterolu endogennego zawartego w lipoproteinach LDL [160]. Monoterapia ezetymibem w dawce 10 mg zmniejsza stężenie LDL-C w zakresie 15–25%; obserwuje się jednak dość dużą zmienność osobniczą [161]. Uwarunkowane jest to zmiennością diety (przy diecie wysokocholesterolowej zwiększa się efekt hipolipemizujący leku) oraz prawdopodobnie zmiennością genów kodujących białko NPC1L1, dlatego też pewna grupa pacjentów może znacznie lepiej od innych reagować na leczenie samym ezetymibem [162]. Lek ten zmniejsza stężenie TG o 1,7–9,4% i w niewielkim stopniu zwiększa stężenie HDL-C o 1,3–6,2% [163]. Rozbieżne są natomiast dane dotyczące wpływu ezetymibu na lipoproteinę (a), choć wszystkie wskazują na numeryczną redukcję Lp(a) (od 2,6 do 7,1%) [164, 165]. Tym niemniej po metaanalizie Tsimikasa i wsp. [166] wskazującej na umiarkowany, ale istotny statystycznie (choć zapewne nieistotny klinicznie) wzrost stężenia Lp(a) po le-

czeniu statynami o 6–7%, szczególnie u pacjentów z grupy dużego ryzyka ze zwiększonym stężeniem tej lipoproteiny, rekomenduje się leczenie skojarzone statyną z ezetymibem [167].

Skojarzone leczenie ezetymibem i statyną, w wyniku synergistycznego działania, skutkuje większym spadkiem stężenia LDL-C niż w przypadku zastosowania monoterapii każdym z leków [168]. Ezetymib dołączony do statyny powoduje obniżenie stężenia LDL-C o dalsze 15–20%, stąd połączenie intensywnego leczenia statynami (atorwastatyną lub rosuwastatyną w największych dawkach) i ezetymibem może redukować stężenie LDL-C nawet o 65–70% [8, 9]. Takie połączenie jest o ponad 15 mg/dl skuteczniejsze w kontekście redukcji LDL-C oraz 2,45-krotnie skuteczniejsze w osiąganiu celu terapii w porównaniu z podwojeniem dawki statyny [168]. Niestety leczenie skojarzone statyny z ezetymibem jest wciąż stosowane bardzo rzadko nie tylko w Polsce, w Europie, ale i na świecie, i to pomimo faktu, że od 4 lat ezetymib jest lekiem generycznym i bardzo tanim. W badaniu DA VINCI leczenie skojarzone stosowane było tylko u 9,2% pacjentów [30], podczas gdy w krajach Europy Środkowo-Wschodniej u 7% [31]. To tylko niewielki wzrost w stosunku do danych z roku 2016/2017, gdzie na podstawie wyników rejestru TERCET, leczenie skojarzone statyny z ezetymibem stosowano tylko u mniej niż 3% pacjentów z OZW [169] (ryc. 3).



Rycina 3. Częstość przepisywania terapii łączonych rosuwastatyny z ezetymibem w Polsce w okresie maj 2019–kwiecień 2021 (na podstawie IMS)

W opublikowanych badaniach z randomizacją z zastosowaniem ezetymibu udowodniono wysoką skuteczność hipolipemizującą oraz korzystny profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej w grupie pacjentów z FH, niewydolnością nerek, T2DM, zespołem metabolicznym, dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz OZW [8, 9, 170, 171]. We wszystkich tych badaniach w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej znacznie częściej uzyskiwano docelowe stężenie LDL-C, a także większą redukcję stężenia TC, nie-HDL-C, TG i apoB w porównaniu z monoterapią statyną [8, 9]. Dodatkowo wyniki badania IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) dowiodły, że redukcja LDL-C z zastosowaniem ezetymibu istotnie zmniejsza występowanie epizodów sercowo-naczyniowych, tym bardziej, im większe było wyjściowe ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta [170, 171].

Ezetymib wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, w znacznym stopniu w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu ezetymibu. Jednocześnie przyjmowanie posiłków nie wpływa w sposób istotny na jego biodostępność. Jest metabolizowany w jelicie i wątrobie. Nie jest ani induktorem, ani inhibitorem cytochromu P450 [8, 9]. Dlatego też nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten cytochrom. Profil stężeń ezetymibu wykazuje kilka szczytów w ciągu doby, co oznacza, że czas podawania nie wpływa na jego aktywność [172]. Wydalanie leku w 78% następuje z kałem, w mniejszym stopniu (11%) z moczem. Parametry farmakokinetyczne ezetymibu u osób w podeszłym wieku oraz z niewydolnością nerek lub łagodną niewydolnością wątroby nie ulegają istotnej zmianie [172]. Przeciwwskazany jest u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. W przeciwieństwie do leków przerywających wchłanianie zwrotne kwasów żółciowych ezetymib nie zaburza wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, hormonu tarczycy, warfaryny i leków β_1 -adrenolitycznych. Ezetymib hamuje wchłanianie steroli i stanoli roślinnych, nie powinny być więc stosowane jednocześnie [8, 172]. Powyższe wskazuje, że jest to lek o dużej skuteczności hipolipemicznej i bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa (może być także stosowany u kobiet w ciąży, jeśli korzyści przewyższają ryzyko), co powoduje, że powinien być stosowany powszechnie, szczególnie w kontekście bardzo niskiego odsetka osiąganego celu terapeutycznego dla LDL-C w Polsce (17% pacjentów w grupie bardzo dużego ryzy-

DO ZAPAMIĘTANIA

Terapia skojarzona statyny z ezetymibem (intensywna terapia hipolipemizująca) powinna być złotym standardem postępowania u pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka (rozdział 9.8), ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie nowych celów terapeutycznych dla LDL-C.

Terapia skojarzona statyny z ezetymibem zapewnia bardzo istotne zmniejszenie stężenia LDL-C (średnio o 65%) przy zachowanym lub nawet lepszym profilu bezpieczeństwa niż monoterapia intensywnymi dawkami statyn.

Ezetymib w monoterapii należy natychmiast rozważyć u pacjentów, którzy całkowicie nie tolerują statyn (nie czekając na *rechallenge* statyną) (rozdział 11) oraz w przypadku częściowej nietolerancji w terapii skojarzonej z dawkami statyn, które są tolerowane przez pacjenta.

ka osiąga stężenia < 55 mg/dl [1,4 mmol/l] oraz co 4 pacjent bez względu na ryzyko) [30, 31].

9.3. Inhibitory PCSK9

Proteinaowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9 (PCSK9) to białko odpowiedzialne za metabolizm LDL-C związany z receptorami dla LDL-C występującymi we krwi i na powierzchni komórek wątroby [173]. Białko to przyłącza się do LDLR na powierzchni hepatocytu i wraz z LDL-C ulega procesowi endocytozy, a następnie degradacji tych kompleksów w lizosomach komórek wątroby. Prowadzi to do zmniejszenia receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów oraz we krwi, a tym samym do wzrostu stężenia LDL-C [173]. Odkrycie tego mechanizmu było przypadkowe i dotyczyło pacjentów z bardzo wysokimi stężeniami LDL-C i rozpoznaną autosomalnie dominującą hipercholesterolemią (mutacja typu *gain of function* białka PCSK9) oraz chorych z bardzo niskimi stężeniami LDL-C (< 20 mg/dl) z mutacją typu *loss of function*, w wyniku której niefunkcjonalne białko PCSK9 nie wiąże się z LDLR, co skutkuje powrotem receptorów na powierzchnię hepatocytów i skuteczną redukcją LDL-C [174]. Było to podstawą do rozpoczęcia badań nad różnymi sposobami hamowania białka PCSK9 (przeciwciałami monoklonalnymi czy wykorzystując interferencję RNA), które mogłyby wspomóc statyny w skutecznej redukcji LDL-C.

Badania z inhibitorami PCSK9 (ewolokumabem i alirokumabem) przeprowadzone były w trzech grupach chorych: w grupie pacjentów dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u pacjentów z FH oraz

u osób z nietolerancją statyn [173]. Badania te potwierdziły, że leki te bardzo skutecznie redukują stężenie LDL-C (od 45 do 65% w zależności od grupy pacjentów w stosunku do placebo oraz o ok. 35% do 45% w porównaniu z leczeniem ezetymibem), pozwalając osiągać cele terapeutyczne w tych grupach pacjentów nawet w przypadku 80–90% badanych. Co więcej, inhibitory PCSK9 działają korzystnie także na inne parametry profilu lipidowego, skutecznie obniżając stężenie nie-HDL-C (w stosunku do placebo średnio o ok. 50%), apoB (ok. 50%), TG (15–20%), Lp(a) (ok. 25%) oraz podwyższając stężenia HDL-C (5–10%) i apoA1 (3–5%) [173, 175]. Dostępne badania wskazują, że inhibitory PCSK9 w monoterapii mogą obniżać LDL-C średnio o 60%, w terapii skojarzonej ze statynami i ezetymibem nawet o 85% [8, 9].

Leki te (alirokumab i ewolokumab) zostały zaakceptowane zarówno przez amerykańską FDA, jak i EMA w następujących wskazaniach: do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (HeFH i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety: 1) w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo 2) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane. W przypadku preparatu ewolokumab, ze względu na przeprowadzone badania u pacjentów z HoFH (badania TAUSSIG i TESLA), lek ten należy rozważyć do stosowania także w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z HoFH [175].

Zarówno badanie FOURIER [176] z ewolokumabem, jak i ODYSSEY OUTCOMES [177] z alirokumabem potwierdziły ogromną skuteczność obu inhibitorów PCSK9 w aspekcie redukcji głównego punktu końcowego (o 15%), a w przypadku alirokumabu wykazały, że inhibitory PCSK9 mogą także istotnie wpływać na redukcję zgonów bez względu na przyczynę (także o 15%). Kolejne subanalizy, w podgrupach pacjentów po zawale serca z udarem, po kilku incydentach sercowo-naczyniowych, po świeżym epidemiologicznie zawale serca, po zawale serca i ze współistniejącą chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową, po zawale serca i innymi czynnikami ryzyka — cukrzycą, podwyższonym

stężeniem hsCRP, Lp(a) czy też o różnym wyjściowym stężeniem LDL-C, czy wreszcie u chorych z długim okresem *follow-up* (> 3 lat), tylko potwierdziły ich ogromną skuteczność [178], ale także dały podstawy do wyodrębnienia pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, a także na stworzenie programu refundacji, który od 1 listopada 2018 roku jest dostępny dla pacjentów z FH, a od 1 listopada 2020 roku dla chorych po zawale serca. Niestety, przyjęte kryteria refundacji pozwalają tylko włączyć około 5–7% pacjentów z FH (ze względu na wymagane wysokie stężenie LDL-C, pomimo leczenia) i stosunkowo niewielką grupę pacjentów po zawale serca (głównie ze względu na konieczność włączenia w ciągu 12 miesięcy od jego wystąpienia). To wszystko spowodowało, że na czas przygotowania niniejszych wytycznych w prawie 30 ośrodkach w Polsce (lista jest dostępna na stronie PTL: <https://ptlipid.pl/2020/09/28/osrodki-w-osrodki-w-polsce-w-polsce-w-ktorych-jest-realizowany-program-lekowy-ktorych-jest-realizowany-program-lekowy-leczenie-hipercholesterolemii-rodzinnej-icd-10-e78-01/>) do programu lekowego włączono łącznie około 200 pacjentów, głównie z FH (niewiele ponad 150). W wyniku intensywnych działań Towarzystw (PTL, PTK), ekspertów i organizacji pacjentckich od 1 września udało się zmienić obowiązujące kryteria, umożliwiając leczenie pacjentów z FH już przy LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) przy wcześniejszej terapii statynami i ezetymibem trwającej nie 6, a obecnie 3 miesiące (tab. 16).

Warto także zwrócić uwagę na wyniki badań potwierdzających ogromną skuteczność inhibitorów PCSK9 podawanych natychmiast po OZW (badanie EVOPACS i EVACS z ewolokumabem [179, 180] oraz badanie VCU-alirocRT z alirokumabem [181]), co było punktem wyjścia do rekomendacji możliwości rozpoczęcia leczenia inhibitorami PCSK9 w trakcie hospitalizacji (poziom rekomendacji IIa C) w najnowszych wytycznych ESC/EAS 2019 [9]. W badaniu EVACS wykazano, że stosownie ewolokumabu natychmiast po OZW wiązało się z istotną redukcją LDL-C już po 3 dniach (średnie stężenie 1,3 mmol/l), a po 4–7 dniach do wartości poniżej 1 mmol/l (40 mg/dl), w porównaniu z grupą kontrolą. Takie wczesne leczenie powodowało, że już przy wypisie 65,4% i ponad 85% pacjentów po 30 dniach osiągnęło docelowe stężenie LDL-C poniżej 55 mg/dl [180].

Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane inhibitorów

Tabela 16. Program lekowy: leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Leczenie pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej pewna diagnoza rodzinnej heterozygotycznej hipercholesterolemii, tj. > 8 punktów w skali Dutch Lipid Clinic Network LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/dl) pomimo stosowania diety i: <ul style="list-style-type: none"> intensywnego leczenia statynami w maksymalnych dawkach, tj.: atorwastatyna 80 mg lub rosuwastatyna 40 mg, a następnie atorwastatyna 40–80 mg lub rosuwastatyna 20–40 mg w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowanego łącznie przez 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc lub intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie w skojarzeniu z ezetymibem 10 mg; stosowanego przez łącznie 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc <p>1.2. Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego Łączne spełnienie następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l), pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnie tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w połączeniu z ezetymibem. Wymagane jest, aby całkowity okres leczenia trwał co najmniej 3 miesiące, w tym co najmniej 1 miesiąc leczenia skojarzonego (statyna w maksymalnych tolerowanych dawkach + ezetymib). W przypadku pacjentów z podejrzeniem rabdomiolizy związanej z podawaniem statyn okres leczenia ustalany jest przez lekarza prowadzącego zgodnie z wytycznymi ESC/EAS przebyty zawał serca diagnozowany inwazyjnie, który wystąpił do 12 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz <ul style="list-style-type: none"> z dodatkowo przebyłym zawałem serca w wywiadzie i wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako: <ul style="list-style-type: none"> choroba tętnic obwodowych (PAD), tj. chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka–ramię (ABI) < 0,85 lub przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub choroba tętnic mózgowych, tj. przebyty udar mózgu niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) <p>1.3. Do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być ponadto kwalifikowani pacjenci, którzy otrzymują obecnie leczenie ewolokumabem lub alirokumabem i spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego w chwili rozpoczęcia leczenia ewolokumabem lub alirokumabem oraz nie spełnili kryteriów opisanych w pkt 3</p>	<p>1. Alirokumab 150 mg alirokumabu podawane co 2 tygodnie</p> <p>2. Ewolokumab 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie</p>	<p>1. Wykaz badań przy kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> lipidogram aminotransferaza alaninowa (ALT) kreatynina/eGFR kinaza kreatynowa (CK) <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> lipidogram — po 3 miesiącach, a następnie co 12 miesięcy monitorowanie bezpieczeństwa leczenia na każdej wizycie <p>3. Monitorowanie programu</p> <ul style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w pkt 3</p>		



Tabela 16. Program lekowy: leczenie inhibitorami PCSK9 pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10 E78.01, I21, I22, I25)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>3. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku brak skuteczności po 3 miesiącach leczenia, rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% w stosunku do wartości wyjściowej określonej: <ul style="list-style-type: none"> przed rozpoczęciem procedury LDL aferezy, w przypadku pacjentów, u których była ona stosowana w chwili włączenia do programu lekowego; w momencie włączenia do programu lekowego, w przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni LDL aferezą (w tym pacjentów włączonych do programu zgodnie z pkt 1.2.); w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów włączonych do programu zgodnie z pkt 1.3 		
<p>4. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> hiperlipidemia wtórna homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej ciężkie zaburzenia czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha) ciąża karmienie piersią nadwrażliwość na ewolokumab lub alirokumab lub którąkolwiek substancji pomocniczych 		

PCSK9 w porównaniu ze statynami i/lub ezetymibem. U pacjentów można zaobserwować sporadycznie objawy (zaczernienie i bolesność) w miejscu wstrzyknięcia. Ponadto można obserwować typowe objawy dla stosowania przeciwciał monoklonalnych, w tym: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (< 5%), infekcje górnych dróg oddechowych (ok. 3%), ból pleców (ok. 3%), bóle stawów (ok. 2%), grypę (ok. 2%) i nudności (ok. 2%). Pomimo licznych badań i dyskusji nie potwierdzono zwiększonego ryzyka objawów mięśniowych (mialgii i miopatii), wzrostu enzymów wątrobowych i kinazy kreatyninowej, ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy czy zaburzenia objawów poznawczych [9, 49, 182]. W nawiązaniu do oceny ryzyka zaburzeń poznawczych, do badania EBBINGHAUS z ewolokumabem włączono 1204 pacjentów obserwowanych przez średnio 19 miesięcy [182–184]. Nie zaobserwowano żadnych różnic między grupami (ewolokumab vs. placebo) zarówno w zakresie oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (wskaźnika przestrzennej pamięci operacyjnej funkcji wykonawczych), jak i drugorzędowych punktów końcowych — wyników dla pamięci operacyjnej, pamięci epizodycznej i szybkości psychomotorycznej. W analizie eksplora-

cyjnej nie stwierdzono związku między stężeniem LDL-C a zmianami poznawczymi [182–184].

DO ZAPAMIĘTANIA

Na podstawie wyników badań FOURIER oraz ODYSSEY OUTCOMES oraz ich analiz zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9 w profilaktyce wtórnej u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu.

Inhibitory PCSK9 zaleca się także u pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu.

Dostępne dane wskazują także na znaczenie inhibitorów PCSK9 w prewencji pierwotnej, które można rozważyć w przypadku pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (ale bez FH), jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu.

Inhibitory PCSK9 powinny być stosowane możliwie jak najszybciej (po 4–6 tygodniach w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego) u pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej statyny z ezetymibem (Rozdział 9.8).

Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne działania niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.

9.4. Fibraty

Mechanizm działania fibratów zależy od aktywacji czynników transkrypcyjnych zwanych receptorami α aktywowanymi przez proliferatory peroksosomów (PPAR α) [185]. Fibraty są ligandami PPAR α i proliferatorami peroksosomów. Poprzez aktywację PPAR α leki te wpływają na ekspresję kluczowych genów kodujących białka biorące udział w metabolizmie lipidów. Redukcja stężenia TG wiąże się z aktywacją enzymów oksydacyjnych, które zwiększają utlenianie kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w konsekwencji zmniejsza syntezę lipidów oraz z nasileniem aktywności LPL — enzymu na śródbłonku naczyniowym, który powoduje hydrolizę TG, a więc ich katabolizm. Fibraty powodują wzrost syntezy apolipoprotein A-I i A-II, dwóch białek występujących w LDL-C i HDL-C [8, 185].

Fibraty zmniejszają stężenie TG o 25–50% i zwiększają HDL-C o 10–25%. W przypadku ciężkiej HTG leczenie należy rozpocząć od fibratu, aby szybko zmniejszyć stężenie tego lipidu w surowicy, gdyż jest ona czynnikiem ryzyka OZT, a zapalenie trzustki zwiększa ryzyko ciężkich powikłań, w tym zgonu [8, 185]. W dużych badaniach klinicznych z fenofibratem u chorych na cukrzycę — FIELD (*the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) i ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) — zrandomizowanych do przyjmowania tego leku nie zaobserwowano wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe, w porównaniu z placebo [186, 187]. Obserwowano jednak korzyść pod tym względem (redukcja epizodów sercowo-naczyniowych) w podgrupach pacjentów, którzy mieli aterogenną dyslipidemię (zwiększone stężenie TG i zmniejszone stężenie HDL-C), a także u osób z powikłaniami mikro- i makroangiopatycznymi (retinopatią czy nefropatią cukrzycową) [186, 187]. Co więcej, oba badania były obciążone dużymi błędami metodologicznymi. W trakcie trwania badania FIELD największe badanie ze statynami zostało opublikowane [*Heart Protection Study (HPS)*], które przedstawiało istotne korzyści leczenia statynami u chorych z cukrzycą i spowodowało, że w grupie placebo 2-krotnie więcej osób otrzymywało statyny niż w ramieniu z fenofibratem. Po adjustowaniu wyników, z wyłączeniem osób leczonych statynami w obu grupach, okazało się, że fenofibrat istotnie redukował główny punkt badania FIELD [115, 186]. Podobnie w badaniu ACCORD, do którego włączono pacjentów praktycznie optymalnie leczonych

statynami z niewiele podwyższonymi stężeniami TG, co spowodowało, że ostatecznie również nie uzyskano redukcji głównego punktu końcowego (z wyłączeniem grupy z aterogenną dyslipidemią) [115, 187]. W kontynuacji badania ACCORD, do badania ACCORDION włączono 4644 osób, w tym 35% pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Tylko 4,3% uczestników badania kontynuowało leczenie fenofibratem po zakończeniu badania ACCORD [188]. W okresie obserwacji wynoszącym 9,7 lat, współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla pierwszorzędnego punktu końcowego badania wśród uczestników pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej fenofibrat w porównaniu z placebo wyniósł 0,93 (95% CI: 0,83–1,05, $p = 0,25$) — porównywalne z pierwotnie obserwowanym w badaniu ACCORD [187, 188]. Ponownie zaobserwowano, że u osób z aterogenną dyslipidemią (TG > 204 mg/dl i HDL-C < 34 mg/dl) leczenie fenofibratem istotnie zmniejszało o 27% ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (HR: 0,73; 95% CI: 0,56–0,95) [188]. Niestety brak jest dużych badań klinicznych z fibratami wyłącznie u pacjentów z aterogenną dyslipidemią.

Spośród fibratów w Polsce dostępny jest fenofibrat, który ma największą liczbę badań. W innych krajach stosowany jest także bezafibrat, który podobnie jak fenofibrat ma dużą skuteczność w obniżaniu stężenia TG i badania wskazujące na wpływ na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych [189]. Biorąc pod uwagę coraz większy odsetek zaburzeń metabolicznych w Polsce, byłoby wskazane, aby na rynku był dostępny także ten lek w leczeniu HTG. Warto także wspomnieć, że trwają badania nad nowym fibratem — pema-fibratem, który może okazać najsilniejszym pod względem redukcji TG z całej grupy tych leków. W badaniu PROVIDE oceniano skuteczności i bezpieczeństwa pema-fibratu u osób z T2DM i HTG w okresie 52 tygodni [190]. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub leczonej pema-fibratem w dawce 0,2 lub 0,4 mg/d. przez 24 tygodnie, a następnie leczenie kontynuowano u wszystkich pacjentów do 52. tygodnia. Procentowe zmiany stężenia TG w surowicy na czczo na koniec trwania badania wyniosły odpowiednio –48,2%, –42,3% i –46,4% w grupie placebo/pema-fibrat 0,2 mg/d., pema-fibrat 0,2 mg/d. i pema-fibratem 0,4 mg/d. Pema-fibrat był dobrze tolerowany przez cały okres badania [190]. Trwające obecnie badanie PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular*

Outcomes by Reducing Triglycerides IN patients With diabetes), do którego zostanie włączonych 10 tys. pacjentów z cukrzycą, łagodną do umiarkowanej HTG (TG 200–499 mg/dl) i niskim stężeniem HDL-C (≤ 40 mg/dl) leczonych pema-fibratem (0,2 mg dwa razy na dobę) przez maksymalnie 5 lat (średnio 3,75 roku), być może odpowie na pytanie, na ile ta skuteczna redukcja TG przełoży się na zmniejszenie incydentów sercowo-naczyniowych [191].

Najnowsze wytyczne ESC/EAS 2019 [9] dotyczące postępowania w dyslipidemii dopuszczają rozważenie terapii skojarzonej statyna plus fenofibrat, gdy w czasie leczenia statyną stężenie TG pozostaje wciąż powyżej 200 mg/dl ($> 2,3$ mmol/l).

Działania niepożądane fibratów są na ogół umiarkowane i rzadko spotykane. Opisywano mialgię i miopatię (w połączeniu z dużymi dawkami statyn) i wzrost aktywności aminotransferaz. Leki te zwiększają stężenie kreatyniny. Trzeba wiedzieć, że w 60–90% wydalane są przez nerki, co ogranicza ich stosowanie w przewlekłej chorobie nerek. Zaobserwowano także wzrost stężenia homocysteiny, przy-padki OZT i choroby zatorowo-zakrzepowej [8, 115].

DO ZAPAMIĘTANIA

Głównym wskazaniem do zastosowania fibratu jest ciężka HTG. Fibraty są w tym przypadku lekami pierwszego rzutu.

U pacjentów z HTG statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie fibratu do statyny u pacjentów z utrzymującą się HTG (TG > 200 mg/dl lub $2,3$ mmol/l) pomimo leczenia statyną.

9.5 Kwasy omega 3

Znaczenie kwasów omega-3 szczegółowo omówiono już w Rozdziale 8.4. Należy podkreślić, że ich rola w leczeniu HTG zmieniała się istotnie w ostatnich kilku latach, szczególnie po opublikowaniu badania REDUCE-IT (*the Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial*) z wysoce oczyszczonym kwasem eikozapentaenowym (EPA, *eicosapentaenoic acid*) (ikozapent etylowy), który podawany w dawce 4 g/d. wykazał dużą skuteczność u pacjentów zarówno z prewencji pierwotnej (u chorych z cukrzycą i innymi czynnikami ryzyka), jak i wtórnej z rozpoznaną ASCVD, redukując pierwszorzędowny punkt końcowy badania o 25% (HR: 0,75; 95% CI: 0,68–0,83, $p < 0,001$) [147]. Zaobserwowano także, że odsetek zgonów z przyczyn

sercowo-naczyniowych był istotnie niższy w grupie ikozapentu etylowego niż w grupie placebo (4,3% vs. 5,2%; HR: 0,80; 95% CI: 0,66–0,98, $p = 0,03$). W kontekście bezpieczeństwa, większy odsetek pacjentów w grupie ikozapentu etylowego był hospitalizowany z powodu migotania lub trzepotania przedsionków (3,1% vs. 2,1%, $p = 0,004$) [147]. W kolejnych badaniach zaobserwowano wpływ EPA na redukcję objętości blaszki miażdżycowej. Do badania EVAPORATE (*Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People With High Triglycerides Taking Statin Therapy*) włączono pacjentów z miażdżycą naczyń wieńcowych (≥ 1 zwężenie angiograficzne $\geq 20\%$), leczonych statynami ze stężeniem LDL-C 40–115 mg/dl i utrzymującym się wysokim stężeniem TG (135–499 mg/dl). W 9-miesięcznej analizie wykazano istotny wpływ kwasów omega-3 na zmiany morfologii blaszki miażdżycowej (zwiększenie uwapnienia blaszki, zmniejszanie jej części włóknistej oraz jej całkowitej objętości) [192].

Co ciekawe, wyniki te nie zostały potwierdzone w kolejnych badaniach z mieszaniną kwasów omega-3 (EPA i kwasu dokozaheksaenowego [DHA, *docosahexaenoic acid*]). Do badania VITAL włączono prawie 26 tys. osób (w prewencji pierwotnej w wieku > 50 lat dla mężczyzn oraz > 55 lat dla kobiet), u których stosowano witaminę D₃ (w dawce 2000 j.m. dziennie) i kwasy tłuszczowe omega-3 pochodzenia morskiego (w dawce 1 g dziennie). Stosowanie kwasów omega-3 nie wpłynęło istotnie na punkty końcowe badania, zaobserwowano jedynie istotne zmniejszenie ryzyka zawału serca (HR: 0,72; 95% CI: 0,59–0,90) [193]. Jak podkreślano w komentarzach, negatywny wynik badania mógł być związany z populacją pacjentów niskiego ryzyka (prewencja pierwotna), zastosowaną formą kwasów omega-3 (mieszanina) oraz małą dawką zastosowaną w badaniu.

Dlatego w kolejnym badaniu STRENGTH (*A Long-Term Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*) oceniano wpływ preparatu zawierającego kwasy karboksylowe EPA i DHA w dawce 4 g/d. u ponad 13 tys. pacjentów leczonych statynami z dyslipidemią aterogenną i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Co ciekawe, jako placebo zastosowano w badaniu olej kukurydziany, co jak się okazało mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki badania. Głównym złożonym punktem końcowym badania był zgon z przyczyn

sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji. Gdy 1384 pacjentów doświadczyło pierwszorzędnego punktu końcowego (z planowanych 1600 zdarzeń), badanie zostało przedwcześnie przerwane na podstawie analizy pośredniej, która wykazała niskie prawdopodobieństwo klinicznej korzyści z zastosowania kwasów omega-3 CA w porównaniu z zastosowanym komparatorem. Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 785 pacjentów (12,0%) leczonych kwasami omega-3 w porównaniu z 795 (12,2%) leczonych olejem kukurydzianym (HR: 0,99; 95% CI: 0,90–1,09, $p = 0,84$) [194]. W grupie leczonej kwasami omega-3 stwierdzono istotne obniżenie stężenia TG o 19% i hsCRP o 20% w porównaniu z grupą kontrolną [194].

W jednej z metaanaliz podsumowujących badania ostatnich lat z kwasami omega-3, do której włączono ostatecznie 13 badań obejmujących 127 447 osób wykazano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu CAD [wskaźnik ryzyka (RR, *relative risk*): 0,91, 95% CI: 0,85–0,97, $p = 0,010$], poważnych incydentów naczyniowych (RR: 0,95, 95% CI: 0,93–0,98, $p = 0,001$), niezakończonego zgonem zawału serca (RR: 0,89, 95% CI: 0,83–0,95, $p = 0,001$) oraz śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (RR: 0,95, 95% CI: 0,92–0,99, $p = 0,025$) [195].

Badanie REDUCE-IT znacząco zmieniło spojrzenie na kwasy tłuszczowe omega-3 i ich zastosowanie w terapii HTG. W grudniu 2019 roku FDA zatwierdziła preparat EPA (Vazkepa) w leczeniu HTG w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z grupy dużego ryzyka [196]. W styczniu 2021 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) przyjął pozytywną opinię zalecającą dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vazkepa, mającego na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [196].

Dlatego w aktualnych rekomendacjach zaleca się stosowanie kwasów omega-3 (w Polsce Vazkepa jest wciąż niedostępna, a dominują preparaty złożone kwasów w dawce poniżej 1 g) w leczeniu HTG w dawce co najmniej 2 g dziennie jako terapii uzupełniającej po statynach i fibratach, z wyjątkiem sytuacji, kiedy pacjenci już stosują kwasy omega-3

jako terapię skojarzoną ze statynami, wówczas fibraty można zastosować jako leczenie trzeciego rzutu.

DO ZAPAMIĘTANIA

Kwasy omega-3 istotnie obniżają stężenie TG (o 20–30%) i hsCRP (o 12–20%).

U pacjentów z HTG statyny są lekami pierwszego rzutu. Można rozważyć dodanie kwasów omega-3 w dawce co najmniej 2 g do statyny i fibratu u pacjentów z utrzymującą się HTG (TG > 200 mg/dl lub 2,3 mmol/l) pomimo leczenia terapią skojarzoną.

W przypadku dostępności EPA należy rozważyć jego zastosowanie w dawce 2 razy 2 g jako dodatek do statyny u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka z ASCVD z utrzymującym się stężeniem TG powyżej 150 mg/dl.

9.6. Żywyce jonowymienne

Żywyce wiążą w jelicie kwasy żółciowe, co zmniejsza ich krążenie jelitowo-wątrobowe. W ten sposób, poprzez sprzężenie zwrotne, uruchamia się w wątrobie przemiana cholesterolu w kwasy żółciowe. Na skutek zmniejszenia zawartości cholesterolu w hepatocytach zwiększa się ekspresja receptora LDL, co z kolei zmniejsza stężenie LDL-C w surowicy [197]. U niektórych pacjentów żywyce mogą nasilać powstawanie VLDL w wątrobie, czego skutkiem jest zwiększenie stężenia TG w surowicy. Ponadto zmniejszają stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą. Dodanie do leków przeciwcukrzycowych kolesewelamu poprawia istotnie kontrolę glikemii, jakkolwiek brak danych o wpływie takiego leczenia na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego [197].

Żywyce jonowymienne w dawkach maksymalnych: cholestyramina 24 g/d., kolestipol 20 g/d. lub kolesewelam 4,5 g/d. zmniejszają stężenie LDL-C o 18–25%. Nie odnotowano istotnego ich wpływu na stężenie HDL-C. Leczenie cholestyraminą w prewencji pierwotnej pacjentów z hipercholesterolemią spowodowało znamiennej redukcję epizodów sercowo-naczyniowych o 19% [198, 199]. Na rynku polskim dostępny jest preparat kolesewelamu (Cholestagel), a zastosowanie żywic jonowymiennych jest obecnie ograniczone wyłącznie do leczenia ciężkiej hipercholesterolemii w przebiegu ciąży.

Żywyce jonowymienne nie są wchłaniane z przewodu pokarmowego i nie wykazują toksyczności ogólnoustrojowej. Powodują jednak często objawy niepożądane ze strony przewo-

du pokarmowego (zaparcia, wzdęcia, nudności). Zmniejszając wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Aby uniknąć zmniejszonego wchłaniania innych leków, żywice jonowymienne należy przyjmować 4 godziny przed lub jedną godzinę po innych lekach. Najlepiej tolerowaną żywicą jest kolesewelam [200].

DO ZAPAMIĘTANIA

Leczenie żywicą jonowymienną w monoterapii należy rozważyć u pacjentów, którzy nie tolerują statyn i można rozważyć w terapii skojarzonej, jeżeli przy maksymalnie tolerowanych dawkach statyn nie udaje się osiągnąć celu terapeutycznego.

Żywice jonowymienne są bezpieczne u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią.

9.7. Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy (niacyna) hamuje lipolizę w tkance tłuszczowej, zmniejszając syntezę wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) i ich napływ do wątroby [8, 201]. Prowadzi to do zmniejszenia ilości FFA dostarczanych do wątroby i tym samym produkcji VLDL. Obniżona synteza VLDL z kolei prowadzi do zmniejszonej produkcji IDL oraz LDL [8, 201]. Ponadto niacyna hamuje bezpośrednio wątrobową acyltransferazę dwuacylglicerolu 2 (DGAT2) — kluczowego enzymu w syntezie TG [8], oraz zwiększa syntezę apoA1 w wątrobie, co prowadzi do wzrostu stężenia HDL-C [8, 201]. Kwas nikotynowy w dawce 2 g/d. zmniejsza stężenie LDL-C o około 15–18%, TG o około 20–40% i Lp(a) o 30%, a także zwiększa stężenie HDL-C o 25% [8, 201, 202].

Brak stosowania niacyny (w większości krajów jest ona niedostępna lub dostępna wyłącznie na transport docelowy) wynika zarówno z negatywnych wyników badań, jak i działań niepożądanych [8]. Wyniki badań AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*) [203] oraz HPS2-THRIVE (*The Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) [204] przyczyniły się (właściwie) do niestosowania niacyny w terapii hipolipemizującej. W badaniu AIM-HIGH u pacjentów z grupy dużego ryzyka z CVD dołączenie niacyny o przedłużonym uwalnianiu (1500–2000 mg/dl) do standardowej terapii statyną nie spowodowało dodatkowej redukcji epizodów sercowo-naczyniowych (HR: 1,02; 95%

CI: 0,87–1,21, $p = 0,79$), pomimo wzrostu stężenia HDL-C z 35 mg/dl (0,91 mmol/l) do 42 mg/dl (1,08 mmol/l), redukcji TG ze 164 mg/dl (1,85 mmol/l) do 122 mg/dl (1,38 mmol/l), Lp(a) z 36 do 27 nmol/l oraz LDL-C z 74 mg/dl (1,91 mmol/l) do 62 mg/dl (1,60 mmol/l) [203]. Wyniki te można między innymi tłumaczyć faktem optymalnego (na czas trwania badania) leczenia pacjentów z ASCVD; co ciekawe, pomimo tego, że w grupie stosowanej niacynę prawie 2-krotnie więcej pacjentów musiało zredukować dawkę ze względu na objawy niepożądane (6,3%) oraz więcej osób przerywało leczenie, to wciąż dla 90% pacjentów adherencja wynosiła powyżej 75% [203]. W badaniu HPS2-THRIVE również nie odnotowano żadnych dodatkowych korzyści klinicznych z leczenia niacyną o przedłużonym uwalnianiu z laropiprantem (związkiem, który hamuje syntezę prostaglandyny D2 odpowiedzialnej za zaczerwienienie skóry i uderzenia gorąca) w połączeniu ze statyną [204]. Analizując jednak wszystkie składowe punktów końcowych, zaobserwowano istotne zmniejszenie rewaskularyzacji wieńcowych i wszystkich rewaskularyzacji (10-procentowa redukcja, $p = 0,03$) w grupie leczonej niacyną z laropiprantem. W tym badaniu, w porównaniu z monoterapią statyną, odnotowano istotnie więcej infekcji, hiperglikemii, nowych przypadków cukrzycy, objawów żołądkowo-jelitowych, mięśniowo-szkieletowych, krwawień z przewodu pokarmowego i objawów skórnych. Wyniki te były zaskakujące, biorąc pod uwagę wcześniejsze dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania niacyny, dlatego w komentarzach po publikacji badania pojawiła się sugestia, że te działania niepożądane w dużym stopniu mogły wynikać z zastosowania laropiprantu [8, 9].

DO ZAPAMIĘTANIA

Obecnie nie ma wskazań do stosowania kwasu nikotynowego i żaden jego preparat nie jest dostępny w Polsce.

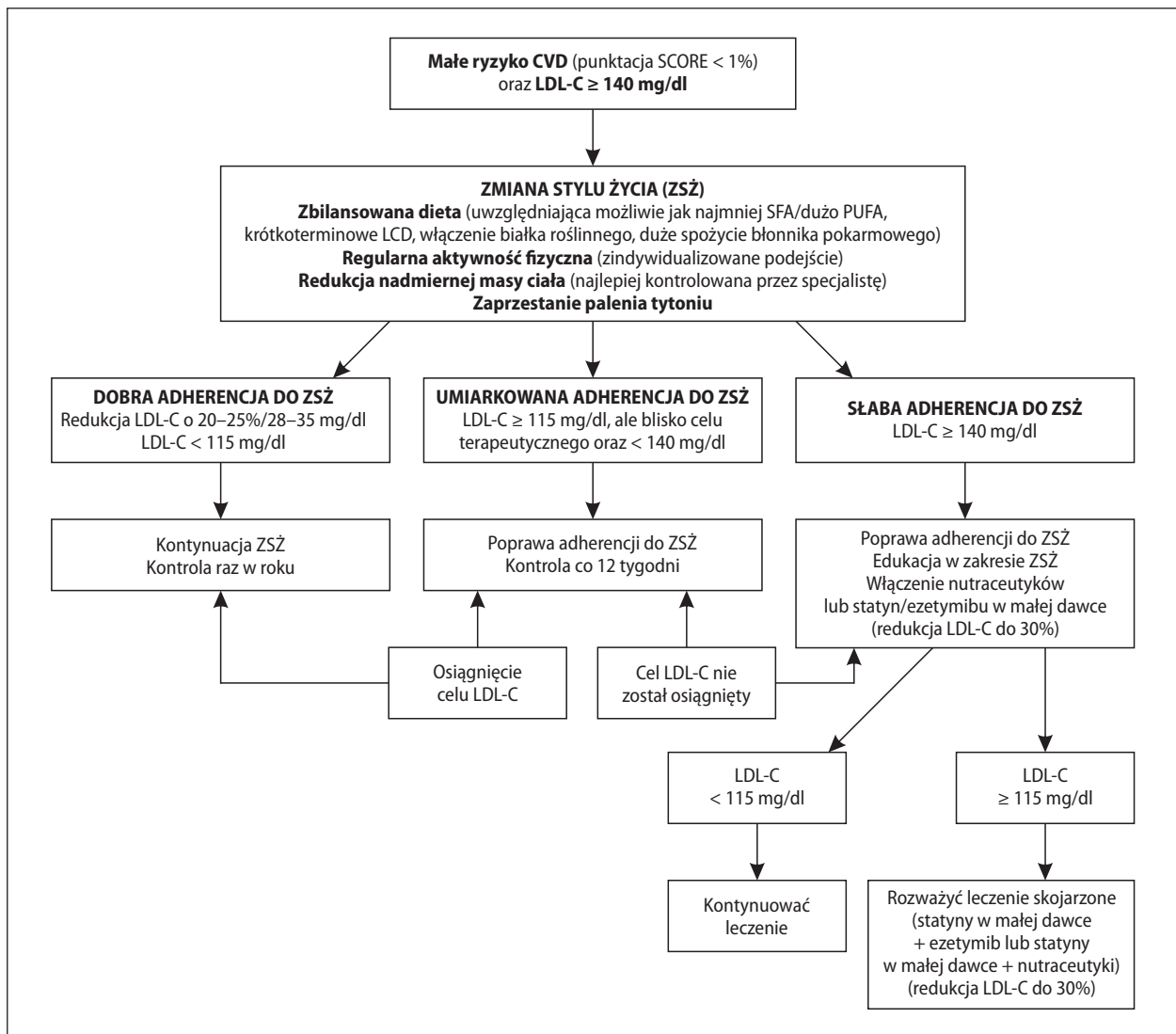
W 2013 r. EMA zawężyła stosowanie wolno uwalniającego się preparatu kwasu nikotynowego do leczenia zaburzeń lipidowych z podwyższonym stężeniem TG i tylko w ramach leczenia alternatywnego. Jednocześnie została wycofana z użycia niacyna skojarzona z laropiprantem.

W uzasadnionych sytuacjach (gdzie korzyści przewyższają ryzyko), przy niedostępności innych leków (inhibitorów PCSK9 lub inkilisiranu), można rozważyć stosowanie kwasu nikotynowego u pacjentów z wysokimi stężeniami Lp(a), jako element redukcji ryzyka rezydualnego.

9.8. Terapia skojarzona i wytyczne leczenia zaburzeń lipidowych

W kontekście możliwości zastosowania terapii skojarzonej najczęściej odnosimy się do pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka. Niestety coraz częściej pojawiają się problemy z odpowiednio skutecznym leczeniem pacjentów, u których ryzyko jest małe, relatywnie młodych (40+, 50+), z jednym izolowanym czynnikiem ryzyka, jakim może być na przykład podwyższone stężenie LDL-C [2, 9]. W wytycznych europejskich [8, 9] postępowanie w tej grupie nigdy nie zostało właściwie opisane z punktu widzenia praktyki klinicznej, czyli jak powinno wyglądać postępowanie nefarmakologiczne, kiedy zdecydować się na leczenie farmakologiczne, jak skutecznie uzyskać cel terapeutyczny. Dlatego,

w nawiązaniu do rekomendacji ILEP [2], autorzy niniejszych wytycznych wskazują na konieczność możliwie optymalnego postępowania nefarmakologicznego (zmiana stylu życia), a w przypadku niepowodzenia (niestety może dotyczyć to nawet 80% osób) [152], po okresie nie dłuższym niż 6 miesięcy, rozważenia wdrożenia postępowania farmakologicznego, tj. nutraceutyków (najlepiej w postaci polypilli kilku substancji pochodzenia naturalnego o udowodnionym wpływie na LDL-C [135]), mała dawka statyny (z redukcją LDL-C do 30%) lub ezety-mib (w przypadku nietolerancji statyn), a jeśli to nie będzie skuteczne połączenia powyższych terapii, czego skuteczność została już udowodniona w dostępnych badaniach (mała dawka statyny + nutraceutyk, nutraceutyk + ezetymib) [135] (ryc. 4).



Rycina 4. Rekomendacje postępowania u pacjentów niskiego ryzyka z podwyższonym stężeniem LDL-C (zmodyfikowane wg rekomendacji International Lipid Expert Panel 2020 [2])

Chociaż u wielu pacjentów, stosując odpowiednie dawki, docelowe stężenie LDL-C osiąga się dzięki monoterapii, znaczna część pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka lub ze znacznie podwyższonym stężeniem LDL-C wymaga włączenia dodatkowego leczenia. W badaniu EUROASPIRE-V aż 71% pacjentów z grupy dużego ryzyka nie osiągało celu terapeutycznego, a w badaniu DA VINCI 2/3 wszystkich pacjentów bez względu na ryzyko i aż 82% pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka; szacuje się także że tylko około 8% pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka osiąga cel terapeutyczny [30, 31, 205].

W takim przypadku uzasadniona jest terapia skojarzona, która powinna być włączona możliwie jak najszybciej, a w uzasadnionych przypadkach natychmiast po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych. Według wytycznych ESC/EAS 2019 u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem oraz z dużym ryzykiem utrzymującym się pomimo leczenia statyną w maksymalnej tolerowanej dawce zaleca się dodanie ezetymibu (już po 4–6 tygodniach), a jeśli i to nie wystarczy do osiągnięcia celów terapeutycznych zaleca się dołączenie inhibitora białka PCSK9 (po kolejnych 4–6 tygodniach). Wytyczne więc zdecydowanie skróciły czas, w jakim pacjent powinien osiągnąć terapię skojarzoną nawet tylko do 8 tygodni. Jednocześnie po raz pierwszy (w nawiązaniu do wyników badań EVOPACS, EVACS oraz VCU-alirocRT [179–181] rekomendowało możliwość zastosowania leczenia skojarzonego z inhibitorami PCSK9 już w trakcie hospitalizacji. U większości pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka jest to bowiem jedyna szansa, by być w celu terapeutycznym zgodnie z zasadami „im niżej, tym lepiej”, ale także „im szybciej, tym lepiej”. Dlatego twórcy niniejszych wytycznych również rekomendują, by dla pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka (1) z wyjściowym stężeniem LDL-C, który uniemożliwia osiągnięcie celu terapeutycznego w wyniku monoterapii statynami (czyli np. u pacjentów z LDL-C > 120 mg/dl [3,1 mmol/l]), zakładając, że intensywne leczenie obniża stężenie LDL-C o ok. 50%), (2) w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, (3) z nietolerancją statyn (pełną lub częściową) oraz (4) u pacjentów już intensywnie leczonych statynami przed hospitalizacją, natychmiast rozpocząć leczenie skojarzone z ezetymibem. Każda w wymienionych powyżej grup pacjentów powinna być w celu terapeutycz-

nym możliwie jak najszybciej, a stężenie LDL-C powinno być jak najniższe, nawet < 40 mg/dl (1 mmol/l) dla pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Tutaj także należy wspomnieć o pacjentach z FH, którzy wyjściowo mogą nierzadko mieć wyjściowe stężenie LDL-C powyżej 300 mg/dl (7,8 mmol/l) — u tych pacjentów tylko natychmiastowe wdrożenie terapii potrójnej daje szansę na uzyskanie celu terapeutycznego (zakładając 85%-procentową redukcję terapii potrójnej). Szczegółowe rekomendacje skuteczności i zastosowania terapii skojarzonej przedstawiono w tabelach 17 i 18 oraz na rycinach 5–8. W tym aspekcie twórcy niniejszych wytycznych są zgodni i adaptują rekomendację Międzynarodowego Panelu Ekspertów Lipidowych (ILEP) [109]. Oczywiście rekomendacje te wciąż nie odzwierciedlają rzeczywistości, szczególnie w związku z ograniczeniami stosowania inhibitorów PCSK9, ale dają jasną rekomendację do natychmiastowego stosowania terapii skojarzonej statyny z ezetymibem dla wybranych grup pacjentów (podobnie jak w przypadku leczenia hipolipemizującego) oraz wskazują na konieczność możliwie jak najszybszego rozszerzenia programu lekowego dla inhibitorów PCSK9, z możliwością ich natychmiastowego włączenia dla wybranych grup pacjentów (bez konieczności czekania 3–6 miesięcy, zgodnie z obowiązującymi przepisami).

Ponadto, u niektórych pacjentów z hiperlipidemią mieszaną (dyslipidemią czy aterogenną dyslipidemią) celem optymalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego stosuje się w terapii, obok statyny lub statyny i ezetymibu, na przykład fibrat (fenofibrat) lub preparat kwasów omega-3 nienasyconych. Stosowanie kilku leków o odmiennym mechanizmie działania może istotnie zwiększyć skuteczność terapii, a w niektórych przypadkach pozwala na stosowanie mniejszych dawek leków, co z kolei prowadzi do mniejszego ryzyka występowania działań niepożądanych tych leków.

Jednocześnie trzeba podkreślić, że zaburzeniom lipidowym często towarzyszą inne schorzenia, które często wymagają farmakoterapii. Dlatego pacjenci leczeni z powodu hiperlipidemii niejednokrotnie stosują jednocześnie kilka lub nawet kilkanaście leków, co jest przyczyną zarówno pomyłek, nieregularnego stosowania leków, jak i częstego przerywania ich stosowania (zjawisko braku adherencji i/lub braku *compliance*). Z powyższych powodów

Tabela 17. Podsumowanie rekomendacji dotyczącej zasad leczenia hipolipemizującego

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Zaleca się przepisywanie statyn o wysokiej intensywności do najwyższej tolerowanej dawki, aby osiągnąć cele określone dla określonego poziomu ryzyka	I	A
Jeśli cele nie zostaną osiągnięte przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny, zaleca się skojarzenie z ezetymibem	I	B
U pacjentów po OZW z (1) ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, (2) z FH, (3) z wyjściowym stężeniem LDL-C (z leczeniem lub bez) uniemożliwiającym osiągnięcie celu terapeutycznego leczeniem statynami można rozważyć rozpoczęcie leczenia terapią skojarzoną z ezetymibem	IIb	C
W przypadku pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej, ale bez FH, jeśli cel LDL-C nie zostanie osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z inhibitorem PCSK9	IIb	C
W profilaktyce wtórnej, u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9	I	A
W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem (tzn. z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9	I	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu	IIa	C
U pacjentów z nietolerancją statyn, wymagających przerwania leczenia hipolipemizującego, można rozważyć natychmiastowe włączenie ezetymibu	IIb	C
U pacjentów z grupy dużego ryzyka, z częściową nietolerancją statyn, wymagających redukcji dawki statyn, można rozważyć natychmiastowe dołączenie ezetymibu do tolerowanej dawki statyny	IIb	C
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 do ezetymibu	IIa	B
U chorych wymagających leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem należy rozważyć zastosowanie terapii złożonej (polypillu)	IIa	C

Tabela 18. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%) Atorwastatyna 40–80 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + alirokumab/ewolokumab Atorwastatyna 40–80 mg/d. + inklisiran 300 mg co 3/6 miesiące ¹ Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + inklisiran 300 mg co 3/6 miesiący
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%	< 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l)	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%) Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. ² Rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. Rosuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d.* Atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. + kwas bempediowy 180 mg/d. Alirokumab 150 mg co 2 tygodnie Ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie Rosuwastatyna 5–10 mg/d. (+ ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/ inklisiran Atorwastatyna 10–20 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/ inklisiran Simwastatyna 20–40 mg/d. (+ezetymib 10 mg/d.) + alirokumab/ewolokumab/ inklisiran

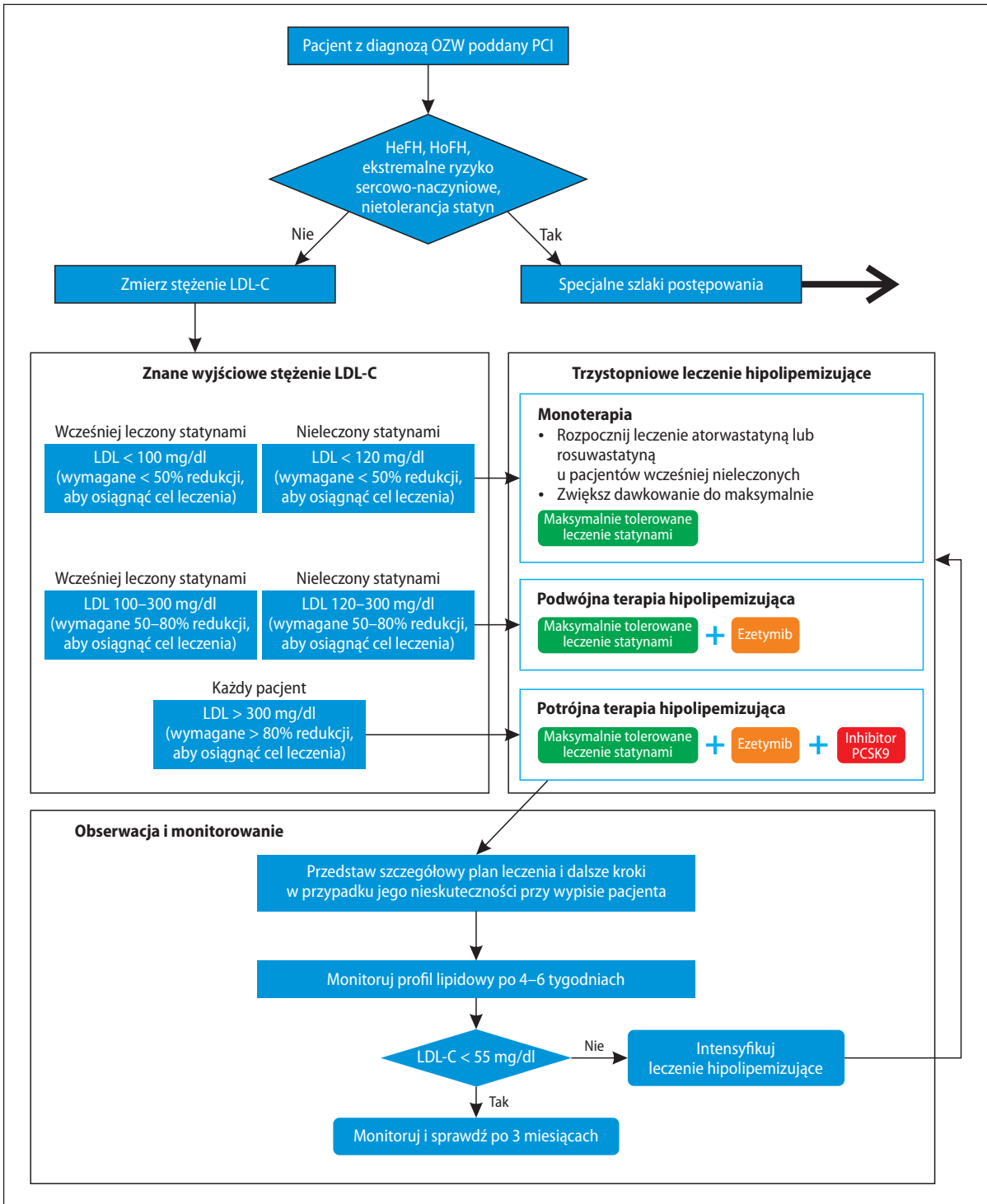
Tabela 18. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Duże ryzyko	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%	< 100mg/dl (< 2,5 mmol/l)	Intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C o 50–60%) Atorwastatyna 40–80 mg/d. Rosuwastatyna 20–40 mg/d. Rosuwastatyna 5–10 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Atorwastatyna 10–20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Pitawastatyna 4 mg + ezetymib 10 mg/d. Simwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Prawastatyna 40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Lowastatyna 40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Fluwastatyna 80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Inklisiran 300 mg co 3/6 miesięcy
Umiarkowane ryzyko	< 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	Umiarkowanie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C o 30–50%) Rosuwastatyna 5–10 mg/d. Atorwastatyna 10–20 mg/d. Pitawastatyna 4 mg/d. Simwastatyna 20–40 mg/d Prawastatyna 40 mg/d. Lowastatyna 40 mg/d. Fluwastatyna 80 mg/d. Pitawastatyna 1–2 mg + ezetymib 10 mg/d. Simwastatyna 10–20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Prawastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. Lowastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d. Fluwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg/d. Kwas bempediowy 180 mg/d. + ezetymib 10 mg/d.
Małe ryzyko	< 115 mg/dl (< 3 mmol/l)	–	Mało intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C < 30) Pitawastatyna 1 mg/d. Simwastatyna 10 mg/d. Prawastatyna 10–20 mg/d. Lowastatyna 10–20 mg/d. Fluwastatyna 40 mg/d. Ezetymib 10 mg/d. Kwas bempediowy 180 mg/d.

¹Zalecana dawka to 300 mg inklisiranu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym podawanym: po raz pierwszy, ponownie po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy; ²w monoterapii lub w postaci preparatu złożonego.

w terapii zaburzeń lipidowych, wzorem z leczenia nadciśnienia tętniczego, coraz częściej stosuje się preparaty złożone, zawierające w jednej tabletkę dwa lub nawet więcej substancji aktywnych. Wykazano, że zmniejszenie liczby stosowanych tabletek i uproszczenie schematu dawkowania, przy zachowaniu takich samych dobowych dawek leków, wiąże się z większą regularnością stosowania zaleconych leków i mniej częstym przerywaniem stosowania terapii, co bezpośrednio przekłada się na lepsze efekty terapii i w konsekwencji zmniejszenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych [206, 207]. W zakresie leczenia

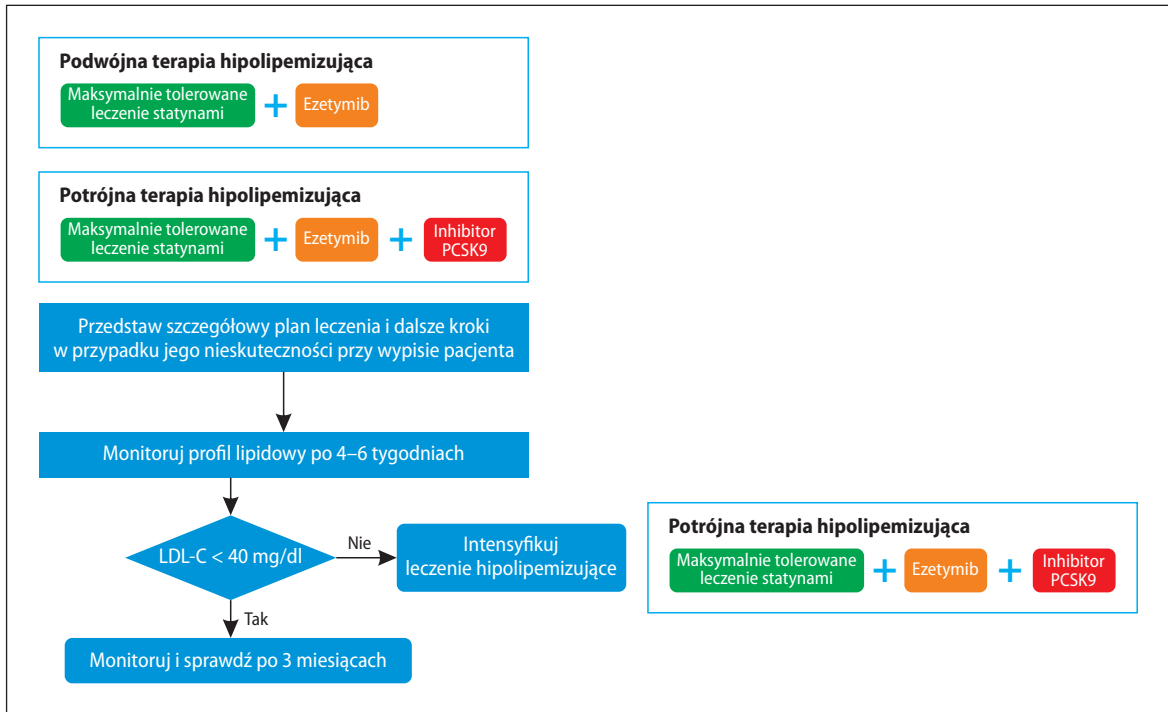
hiperlipidemii obecnie dostępne są skojarzenia różnych statyn (atorwastatyny i rosuwastatyny we wszystkich dawkach) z ezetymibem w postaci jednej tabletki. Podobnie jeszcze w tym roku na rynku polskim powinno pojawić się połączenie ezetymibu z kwasem bempediowym. Wykazano, że stosowanie preparatu zawierającego statynę i ezetymib w większym stopniu zmniejsza stężenie cholesterolu i pozwala na częstsze osiągnięcie zalecanego stężenia cholesterolu niż stosowanie tych samych leków, w tych samych dawkach, ale w formie osobnych tabletek [208, 209]. Dostępne są też wyniki badań wskazujących na skuteczność i bez



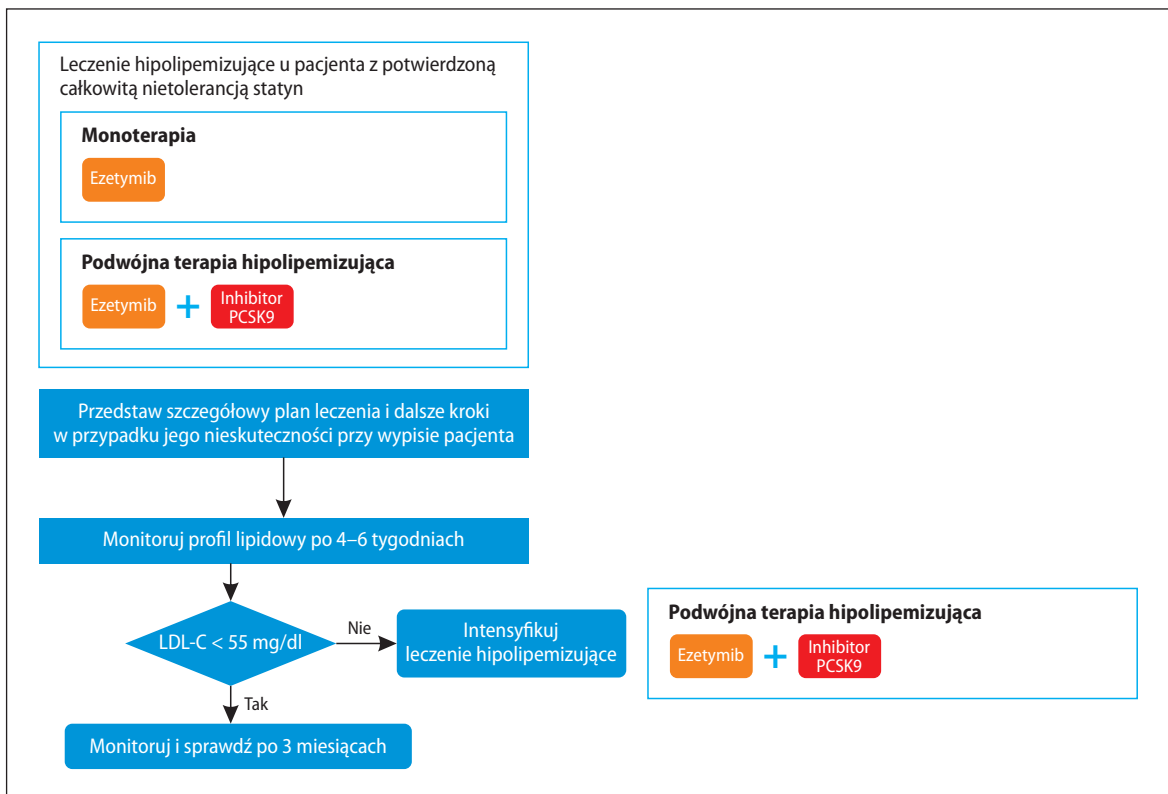
Rycina 5. Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w grupie bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka

pieczeństwo stosowania preparatów złożonych zawierających kwas bempediowy oraz ezetymib, a także atorwastatynę i fenofibrat [209, 210]. Pod-

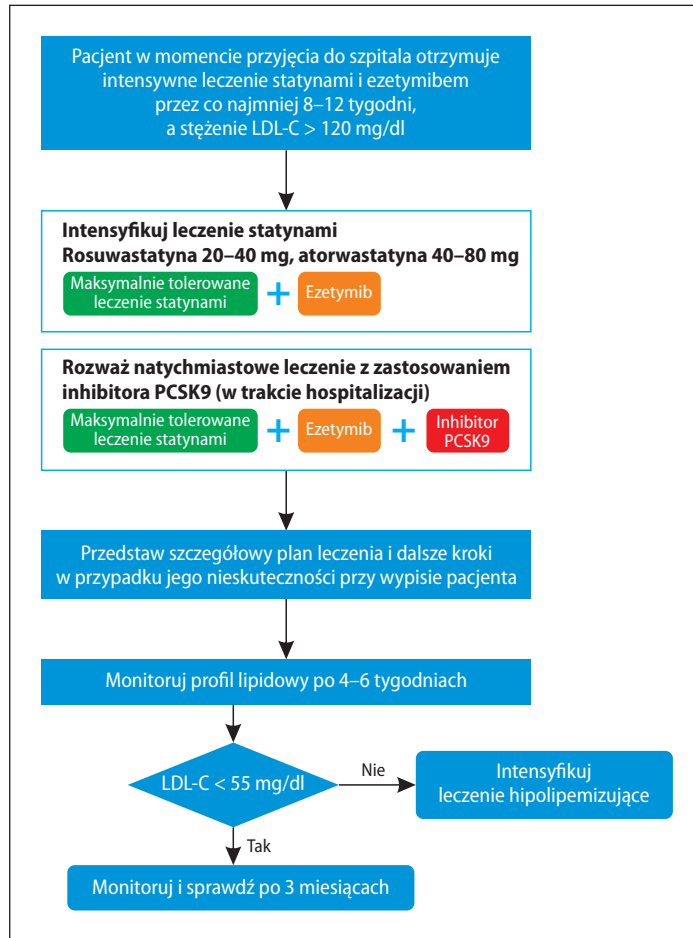
sumowanie możliwości łączenia poszczególnych leków stosowanych w terapii zaburzeń lipidowych przedstawiono na rycinie 9.



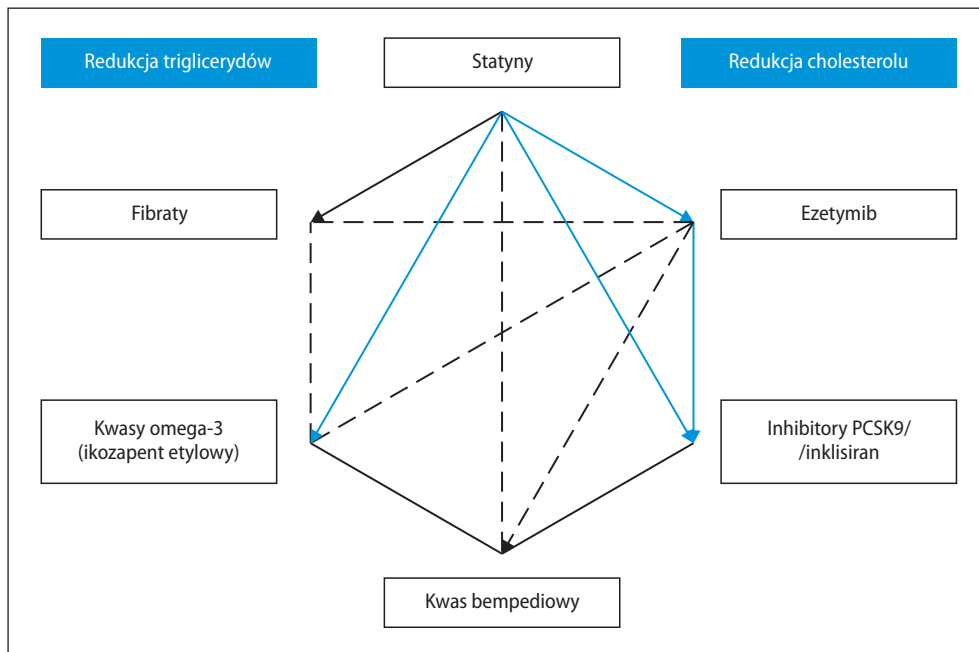
Rycina 6. Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego



Rycina 7. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) z nietolerancją statyn



Rycina 8. Algorytm intensywnego złożonego leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) leczonych optymalnie w okresie przedszpitalnym



Rycina 9. Możliwości łączenia leków w terapii zaburzeń lipidowych

9.9. Rekomendacje postępowania w hipertriglicerydemii

Hipertriglicerydemia oznacza stężenie triglicerydów TG na czczo $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) i nie na czczo ≥ 2 mmol/l (175 mg/dl). Może być łagodna do umiarkowanej ze stężeniem TG 1,7–9,9 mmol/l (150–885 mg/dl) i ciężka ze stężeniem TG > 10 mmol/l (885 mg/dl), która wiąże się z dużym ryzykiem zapalenia trzustki [211]. Hipertriglicerydemia łagodna do umiarkowanej zależy od zwiększonego stężenia triglicerydów VLDL (VLDL-TG) lub remnantów lipoprotein bogatych w triglicerydy (TRL), natomiast w znacznie rzadziej występującej ciężkiej HTG obecne są chylomikrony w osoczu na czczo. Hipertriglicerydemia dzieli się na pierwotną (tab. 19) i wtórną (tab. 20). Przed przystąpieniem do leczenia należy rozpoznać, czy HTG jest zaburzeniem pierwotnym (występującym zaledwie u kilku procent pacjentów), czy jej wystąpienie wiąże się z inną chorobą lub przyjmowaniem leków. Pierwotna HTG ma naturę monogenową (rzadko) lub poligenową (często) [211]. Duże badania populacyjne, badania kliniczne wtórnej prewencji oraz badania genetyczne (warianty genów wpływające na stężenie TG) wykazują związek stężenia TG z ryzykiem CVD [212]. Aterogenne nie wydają się być same triglicerydy tylko lipoproteiny, które je zawierają, przede wszystkim mniejsze cząsteczki VLDL i tak zwane remnanty, tj. częściowo skatabolizowane (w znacznym stopniu pozbawione triglicerydów) VLDL i chylomikrony. Dlatego duże ryzyko CVD występuje w złożonej hiperlipidemii (małe cząsteczki VLDL + zwiększone stężenie LDL-C) oraz w dysbetalipoproteinemii (remnanty). Mechanizm aterogennego działania mniejszych cząsteczek VLDL i remnantów jest podobny do aterogennego działania cząsteczek LDL. Same nowopowstałe chylomikrony nie są aterogenne, gdyż są za duże, aby przenikać do ściany naczyniowej. Stąd ciężka HTG przebiegająca z chylomikronemią na czczo przede wszystkim zagraża OZT [99, 213]. Do 10% przypadków tej choroby jest następstwem ciężkiej HTG.

U pacjentów z wykrytą HTG należy przede wszystkim wykluczyć wtórne przyczyny, gdyż odpowiednie postępowanie we współistniejącej chorobie lub modyfikacja stosowanych leków najczęściej poprawia profil lipidów. Trzeba dodać, że we wtórnej HTG też może być obecne bliżej nieokreślone wielogenowe podłoże genetyczne. W przy-

padku ciężkiej HTG surowica na czczo jest jednako lipemiczna (mleczna), a po przechowaniu w lodówce (temperatura $+ 4^{\circ}\text{C}$) przez kilkanaście godzin oddzieli się warstwa tłuszczu (chylomikrony) na powierzchni surowicy [99, 214]. Oznacza to, że test zimnej flotacji (test lodówkowy) jest dodatni. Ciężka HTG z obecnością chylomikronów na czczo może mieć podłoże monogenowe (bardzo rzadko) lub poligenowe (dużo częściej) (tab. 19). Monogenowa chylomikronemia [dawniej zwana rodzinnym zespołem chylomikronemii (FCS) lub historycznie wg klasyfikacji Fredricksona hiperlipoproteinemią typu 1] występuje z częstością 1 przypadek/100 000 osób w populacji. Do objawów klinicznych, szczególnie u homozygot należą guzkowa ksantomatoza, żółte grudki na tułowiu, ramionach i kończynach dolnych oraz lipemia siatkówki. W wieloczynnikowej lub poligenowej chylomikronemii (MCS, *multifactoral chylomicronemia syndrome*), a według historycznej klasyfikacji Fredricsona hiperlipoproteinemia typu 5), oprócz chylomikronów zwiększone jest także stężenie VLDL-TG. To zaburzenie lipidowe wiąże się zwykle z czynnikami nasilającymi HTG, takimi jak alkohol, dieta bogata w węglowodany (fruktoza), niekontrolowana cukrzyca, otyłość, niedoczynność tarczycy, ciąża, niektóre leki [99].

W tabeli 19, poza pierwotną ciężką HTG, przedstawiono także podział pierwotnej HTG łagodnej do umiarkowanej. Można w nim wyróżnić wieloczynnikową lub poligeniczną HTG (dawniej rodzinna HTG lub hiperlipoproteinemia typu 4 ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG), dysbetalipoproteinemię (dawniej hiperlipoproteinemia typu 3 lub dysbetalipoproteinemia lub choroba remnantów) ze zwiększonym stężeniem remnantów VLDL i remnantów chylomikronów na skutek zaburzonego ich katabolizmu oraz złożoną hiperlipoproteinemię (dawniej hiperlipoproteinemia typu 2b lub rodzinna złożona hiperlipoproteinemia) ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG i LDL-C [212].

Chociaż nie ustalono docelowych stężeń triglicerydów, to jednak niższe stężenia wskazują na mniejsze ryzyko sercowo-naczyniowe, a wartość $> 2,3$ mmol/l (200 mg/dl) uznano za wskazanie do redukcji farmakologicznej [8, 9]. Nieokreślenie celu dla TG wynika z braku dowodu z randomizowanych badań klinicznych, które pozwoliłyby na jego ustalenie. Najważniejszym celem leczenia w profilaktyce CVD pozostaje osiągnięcie małego stężenia LDL-C,

Tabela 19. Podział pierwotnej hipertrójglicerydemii

Rodzaje HTG	Ryzyko	Diagnostyka	
		Kliniczna	Laboratoryjna
Monogenowa chylomikronemia FCS — mutacja jednego z 5 genów: najczęściej lipazy lipoproteinowej, apolipoproteiny CII, apolipoproteiny CV, LIMF1 lub GPIIIBP1	Ryzyko nawracającego OZT	Żółtaki guzkowe lub grudki żółte na powierzchni skóry, lipemia siatkówki u homozygot Mogą występować napadowe bóle brzucha	Duże stężenie TG i TC — jest to cholesterol CM LDL-C i apo B niezmniejszona Surowica na czczo mleczna Dodatni test zimnej flotacji (warstwa CM na powierzchni surowicy)
Wieloczynnikowa lub poligenowa chylomikronemia (MCS) — akumulacja genów związanych ze wzrostem stężenia TG	Ryzyko OZT Ryzyko CVD może być zwiększone	Mogą występować napadowe bóle brzucha	Duże stężenie TG i TC — jest to cholesterol CM i VLDL-C LDL-C, zwykle niezmniejszony Surowica na czczo mleczna Dodatni test zimnej flotacji (warstwa CM na powierzchni, mętna surowica pod warstwą CM z powodu wzrostu VLDL-TG)
Dysbetalipoproteinemia (dawniej HLP typu III lub dysbetalipoproteinemia lub choroba remnantów) — homozygotyczność apo E2/apo E2	Bardzo duże ryzyko CVD	Charakterystyczne żółtaki ścięgien dłoni	↑ TG i ↑ TC (z remnantów) ↓ HDL-C ApoB niezmniejszone Badanie DNA (genotyp apo E2/apo E2)
Wieloczynnikowa lub poligenowa hipertriglicydemia (dawniej HLP typu IV lub rodzinna HTG)	Ryzyko CVD zwiększone. Może być czynnikiem ryzyka OZT przy dużym stężeniu VLDL-TG	–	Znacznie zwiększone stężenie TG (VLDL-TG) LDL-C prawidłowy lub nieznacznie zwiększony Test zimnej flotacji ujemny — surowica mętna do mlecznej bez warstwy CM na powierzchni po 10–12 godzinach przechowywania w lodówce
Złożona hiperlipoproteinemia (dawniej HLP typu IIb lub rodzinna złożona hiperlipoproteinemia). Jest to zaburzenie poligenowe	Duże ryzyko CVD	Obecność przedwczesnej CVD i/lub złożonej hiperlipidemii u krewnych I stopnia Wewnątrzosobnicza i międzypersoniczna (krewni, zmienność fenotypów), tj. okresowo zwiększone TG i LDL-C lub tylko zwiększone TG, bądź tylko LDL-C	Typowo zwiększone stężenie TG, LDL-C i apo B

a w przypadku pacjentów ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl) stężenia nie-HDL-C.

9.9.1. Postępowanie dietetyczne

W leczeniu HTG bardzo istotne znaczenie ma postępowanie dietetyczne [8, 9]. Różni się ono w zależności od tego, czy jest ono wynikiem zwiększonego stężenia triglicerydów VLDL czy triglicerydów chylomikronów i VLDL-TG. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem VLDL-TG duże znaczenie przypisuje się zmniejszeniu, a najlepiej unikaniu spożycia alkoholu. Otyli pacjenci powinni zredukować masę ciała (poprawa wrażliwości na insulinę). W otyłości brzusznej obecna jest hiperinsulinemia, która stymuluje syntezę TG w wątrobie oraz nasiloną jest

lipoliza w tkance tłuszczowej, a uwalniane kwasy tłuszczowe napływające do wątroby są substratem dla syntezy TG. Hipertriglicydemia może być jednym z objawów zespołu metabolicznego, w którym otyłość brzuszna jest najczęściej główną cechą. Można powiedzieć, że otyłość zdejmuje maskę choremu na HTG. Dotyczy to również spożywania alkoholu i węglowodanów [8, 9].

Do ważnych zaleceń żywieniowych z dużą skutecznością pod względem obniżenia stężenia VLDL-TG należy zmniejszenie spożycia węglowodanów ogółem, a w szczególności jedno- i dwucukrów (fruktoza i sacharoza). Węglowodany są substratem dla produkcji TG w wątrobie. Wpływ produktów bogatych w węglowodany na TG jest dużo słabszy,

Tabela 20. Wtórne przyczyny hipertriglicydemii

- Otyłość
- Cukrzyca
- Spożycie alkoholu w nadmiernych ilościach
- Niedoczynność tarczycy
- Choroby nerek (proteinuria, mocznica, kłębuszkowe zapalenie nerek)
- Paraproteinemia, toczeni układowy
- Ciąża (szczególnie trzeci trymestr)
- Dieta bogata w cukry proste
- Leki: glikokortykosteroidy, doustne estrogeny, niekardioselektywne leki β -adrenolityczne, tiazydy, retinole, leki przerywające krążenie kwasów żółciowych, inhibitory proteaz stosowane w leczeniu HIV, tamoksyfen, cyklofosfamid, cyklosporyna, L-asparaginaza, leki przeciwpyschotyczne II generacji (klozapina, olanzapina)

jeśli dieta oparta jest na żywności bogatej w błonnik, o niskim indeksie glikemicznym. Dla redukcji stężenia TG bardzo ważne znaczenie ma również aktywność fizyczna, gdyż pracujące mięśnie wykorzystują zawarte w nich kwasy tłuszczowe jako źródło energii [8, 9]. Nie można zapominać o zastępowaniu tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno-, a przede wszystkim wielonienasyconymi [139, 143], ogólnie mówiąc tłuszczów zwierzęcych tłuszczami roślinnymi, z wyjątkiem dwóch olejów tropikalnych, tj. kokosowego i palmowego.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem triglicerydów chylomikronów i triglicerydów VLDL (poligenowa chylomikronemia) dieta jest bardzo ważna, chociaż trudniejsza w realizacji, gdyż z jednej strony powinna być ukierunkowana na zmniejszenie syntezy chylomikronów w nabłonku jelitowym, a więc spożycie tłuszczu musi być bardzo ograniczone (< 15–20% energii) [99, 211, 213], a z drugiej strony na zmniejszenie syntezy triglicerydów VLDL (zalecenia opisane powyżej). Chylomikrony tworzą się zarówno z tłuszczu nasyconego, jak i nienasyconego, stąd drastyczne ograniczenie spożycia tłuszczu ogółem. Efekt takiej diety jest bardzo szybki. Duży spadek TG występuje po kilku dniach. U niektórych pacjentów można rozważyć jako suplement energii zastosowanie średnio łańcuchowych TG (MCT), które są transportowane bezpośrednio do wątroby przez żyłę wrotną i tam metabolizowane, a więc nie tworzą się chylomikrony. Zaleca się abstynencję alkoholową. W monogenowej chylomikronemii (FCS) głównym leczeniem dotychczas jest dieta ubogotłuszczowa, jakkolwiek ostatnio pojawił się nowy lek, który daje nadzieję na skuteczne leczenie chorych z FCS.

9.9.2. Postępowanie farmakologiczne

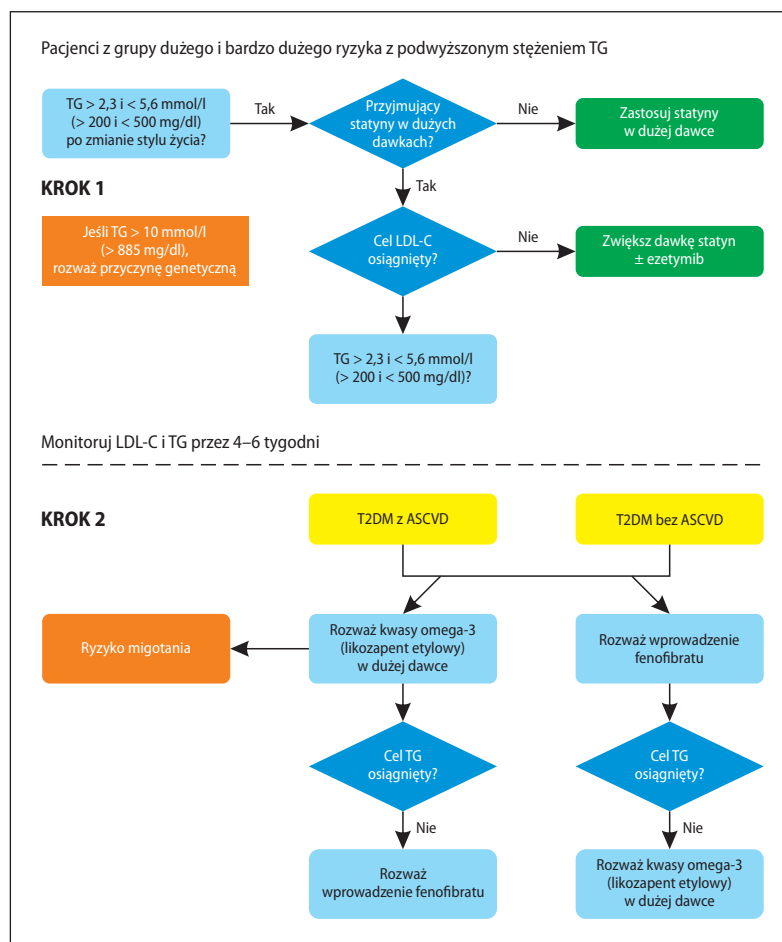
U pacjentów z dużym ryzykiem i stężeniem TG > 2,3 mmol/l (200 mg/dl) leczenie rozpoczyna się zawsze od statyny (atorwastatyna lub rosuwastatyna). Jest to zalecenie klasy I. Po publikacji wyników badania REDUCE IT, w którym stosowanie EPA (ikozapent etylowy 2 × 2 g/d.) przez 4,9 roku u pacjentów optymalnie leczonych statynami ze stężeniem TG na czczo 1,5–5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym spowodowało redukcję występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 25% [147], eksperci europejscy zalecili w takich przypadkach rozważyć dodanie EPA do statyny (IIaB) [9]. Fibrat można zastosować również zarówno jako dodatek do statyny w prewencji pierwotnej (IIbB), jak i u pacjentów z dużym ryzykiem, u których stężenie LDL-C odpowiada celowi, a stężenie TG przekracza 2,3 mmol/l (IIbC) [9]. Autorzy niniejszych wytycznych w większości akceptują rekomendacje europejskie, zwracając jednak uwagę na znacznie większą rolę fibratów u pacjentów z grupy dużego ryzyka, które mogą być bardzo efektywne w redukcji ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych (poziom rekomendacji IIaB), a także na fakt, że wciąż ikozapent etylowy jest niedostępny na rynku polskim, stąd w rekomendacjach po raz pierwszy pojawiają się kwasy omega-3 w dużych dawkach (co najmniej 2 g/dziennie — poziom rekomendacji IIbC) (patrz rozdziały nt. kwasów omega-3 oraz fibratów; tab. 21, ryc. 10).

Jeśli stężenie TG jest \geq 5,6 mmol/l (500 mg/dl) leczenie rozpoczyna się od fibratu, aby szybko obniżyć stężenie tego lipidu i zmniejszyć ryzyko OZT. Jeżeli obecne są chylomikrony na czczo i zwiększone stężenie VLDL-TG (wieloczynnikowa lub poligenowa chylomikronemia) stosuje się razem z dietą farmakoterapię skojarzoną fibratem i omega-3 PUFA (2 × 2 g/d.). W monogenowej chylomikronemii skuteczność leczenia fibratem z PUFA omega-3 jest słaba i, jak wspomniano wyżej, dopiero obecnie zaistniała możliwość skutecznej farmakoterapii [215]. Warto także zwrócić uwagę, że niedawno (maj 2019) EMA wydała warunkowo zgodę na stosowanie w monogenowej chylomikronemii nowego leku silnie zmniejszającego stężenie TG [215]. Wolanesorsen jest antysensowym oligonukleotydem, który hamuje translację mRNA apolipoproteiny CIII (Apo CIII). Apolipoproteina CIII obecna w lipoproteinach transportujących TG hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej (LPL). Wolanesorsen stosuje się

Tabela 21. Rekomendacje dotyczące leczenia hipertriglicydemii

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Leczenie statynami jest zalecane jako lek pierwszego rzutu w celu zmniejszenia ryzyka CVD u osób z grupy dużego ryzyka z HTG (TG > 2,3 mmol/l / > 200 mg/dl)	I	B
U pacjentów z grupy co najmniej dużego ryzyka z TG ≥ 1,7 mmol/l (≥ 150 mg/dl) pomimo leczenia statynami należy rozważyć zastosowanie ikozapentu etylowego (2 × 2 g/d.) w skojarzeniu ze statyną*	IIa	C
U pacjentów z grupy co najmniej dużego ryzyka z TG ≥ 2,3 mmol/l (≥ 200 mg/dl) pomimo leczenia statynami można rozważyć zastosowanie kwasów omega-3 (PUFA w dawce od 2 do 4 g/d.) w skojarzeniu ze statyną	IIb	C
U pacjentów w prewencji pierwotnej, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C przy utrzymującym się stężeniu TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), można rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami	IIb	B
U pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy osiągnęli docelowe stężenie LDL-C przy utrzymującym się stężeniu TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), należy rozważyć zastosowanie fenofibratu w skojarzeniu ze statynami	IIa	B

*Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia migotania przedsionków.



Rycina 10. Rekomendacje leczenia hipertriglicydemii (adaptowane i zmodyfikowane na podstawie Opinii Ekspertów EAS 2021 [140])

podskórnym jeden raz na tydzień przez 3 miesiące, a następnie jeden raz na 2 tygodnie. Lek ten wciąż nie otrzymał zezwolenia FDA na stosowanie. Częstym objawem niepożądanym związanych z wolan-

esorsenem jest trombocytopenia (patrz rozdział nt. nowych leków w terapii zaburzeń lipidowych) [215].

Praktyczne podsumowanie postępowania w HTG przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Podsumowanie postępowania w hipertriglicerydemii (HTG)

	Łagodna do umiarkowanej, zwiększone VLDL-TG	Ciężka, obecne CM i ↑ VLDL-TG
Stężenie TG	150–885 mg/dl (1,7–10 mmol/l)	> 885 mg/dl (> 10 mmol/l)
Główny cel terapii	Docelowe stężenie LDL-C	Redukcja TG
Drugorzędowy cel terapii	Docelowe stężenie nie-HDL-C	Docelowy LDL-C i nie-HDL-C, jeśli ryzyko OZT zmniejszone
Leczenie niefarmakologiczne	Ograniczenie spożycia lub abstynencja alkoholowa Redukcja masy ciała, jeśli otyłość Redukcja spożycia węglowodanów dotyczy w szczególności fruktozy i sacharozy Zwiększenie aktywności fizycznej Zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami nienasyconymi (szczególnie wielonienasyconymi)	Abstynencja alkoholowa Restrykcyjna dieta ubogotłuszczowa (10–15% ogółu energii) Redukcja masy ciała, jeśli występuje otyłość Redukcja spożycia węglowodanów ogółem, w szczególności fruktozy i sacharozy Zwiększenie aktywności fizycznej
Leczenie farmakologiczne	Statyna (atorwastatyna, rosuvastatyna) Zacząć od fibratu tylko wtedy, gdy TG > 500 mg/dl (5,6 mmol/l), w celu zmniejszenia ryzyka OZW Rozważyć dołączenie PUFA omega-3, jeśli jest duże ryzyko sercowo-naczyniowe i TG > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) Rozważyć dołączenie fibratu, jeśli osiągnięto docelowy LDL-C, a TG > 200 mg/dl (> 2,3 mmol/l) w prewencji pierwotnej i/u pacjentów z dużym ryzykiem	Fibrat (fenofibrat) + PUFA omega-3 Volanesorsen w monogenowej chylomikronemii (FCS) (lek w Polsce wciąż niedostępny)
Badanie genetyczne	HTG głównie poligenowa Brak wskazań do badań genetycznych	HTG bardzo prawdopodobnie monogenowa Testy genetyczne wskazane u dzieci i młodzieży Zalecany test zimnej flotacji

9.10. Nowe leki w leczeniu zaburzeń lipidowych

9.10.1. Kwas bempediowy

Kwas bempediowy jest inhibitorem liazy ATP-cytrynianowej (ACL, *adenosine triphosphate-citrate lyase*) obniżającym stężenie LDL-C przez hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie. Liaza ATP-cytrynianowa jest enzymem występującym w szlaku biosyntezy cholesterolu przed reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA) [216]. Co ważne, kwas bempediowy jest nieaktywnym pro-lekiem i wymaga aktywacji przez koenzym A (CoA) z udziałem syntetazy długołańcuchowych acylo-CoA 1 (ACSVL1), a cały proces odbywa się w wątrobie, a nie w mięśniach szkieletowych, co od samego początku wskazywało, że może to być bardzo skuteczny lek dla osób z nietolerancją statyn [216]. Hamowanie działania ACL przez kwas bempediowy powoduje zmniejszenie syntezy cholesterolu w wątrobie i obniża stężenie LDL-C we krwi przez zwiększenie aktywności receptorów dla LDL; wpływa także na jednoczesną inhibicję biosyntezy kwasów tłuszczowych w wątrobie [216].

Skuteczność kwasu bempediowego zbadano w licznych badaniach II fazy oraz 4 kluczowych badaniach III fazy w ramach programu CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-Inhibiting Regimen*). Do badania *CLEAR Tranquility* [217] włączono pacjentów z nietolerancją statyn w wywiadzie i stężeniem LDL-C ≥ 100 mg/dl. Po 4-tygodniowym okresie wstępnym leczenia ezetymibem 269 pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do leczenia kwasem bempediowym w dawce 180 mg lub placebo raz na dobę dodanym do ezetymibu przez 12 tygodni. Kwas bempediowy zmniejszał stężenie LDL-C o 28,5% w porównaniu z placebo ($p < 0,001$), a także nie-HDL (–23,6%), TC (–18,0%), apoB (–19,3%) oraz, co szczególnie ciekawe w kontekście ryzyka rezydualnego związanego z zapaleniem, hsCRP (–31,0%). Leczenie było dobrze tolerowane; częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z mięśniami i przerwania leczenia była podobna w grupach leczonych kwasem bempediowym i placebo [217].

Do badania *CLEAR Harmony* [218] włączono pacjentów z ASCVD i/lub z HeFH oraz ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo maksymal-

nie tolerowanej terapii statynami z dodatkowym leczeniem hipolipemizującym lub bez. Pierwszorzędownym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowania leku, a głównym drugorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana stężenia LDL-C po 12 tygodniach leczenia. W badaniu wzięto udział 2230 pacjentów, z których 1488 otrzymało kwas bempediowy, a 742 placebo; czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych nie różniły się istotnie między dwiema grupami w okresie interwencji, ale częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania schematu była wyższa w grupie przyjmującej kwas bempediowy niż w grupie otrzymującej placebo (162 pacjentów [10,9%] vs. 53 [7,1%]), podobnie jak częstość występowania dny moczowej (18 pacjentów [1,2%] vs. 2 [0,3%]). Kwas bempediowy obniżył średnie stężenie LDL-C o 18,1% w porównaniu z placebo [218].

W badaniu *CLEAR Serenity* [219] zrandomizowano 345 pacjentów z hipercholesterolemią i historią nietolerancji co najmniej 2 statyn, w tym jednej w najniższej dostępnej dawce. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 65,2 lat, średnie wyjściowe stężenie LDL-C — 157,6 mg/dl, a 93% pacjentów zgłaszało w wywiadzie objawy mięśniowe związane ze stosowaniem statyn. Leczenie kwasem bempediowym, w porównaniu z placebo, istotnie obniżyło stężenie LDL-C o 21,4% (95% CI: -25,1 do -17,7%, $p < 0,001$), nie-HDL-C o 17,9%, TC o 14,8%, a także apoB (-15,0%) i białka hsCRP (-24,3%). Kwas bempediowy był bezpieczny i dobrze tolerowany; działania niepożądane związane z mięśniami (ból mięśni) wystąpiły odpowiednio u 4,7 i 7,2% pacjentów, którzy otrzymywali kwas bempediowy i placebo [219].

Z kolei do badania *CLEAR Wisdom* [220] włączono łącznie 779 pacjentów z ASCVD i/lub HeFH oraz stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) podczas otrzymywania maksymalnie tolerowanej terapii hipolipemizującej. Czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Kwas bempediowy obniżył stężenie LDL-C istotnie bardziej niż placebo (różnica -17,4%; 95% CI: -21,0% do -13,9%, $p < 0,001$); zaobserwowano także istotne zmniejszenie stężenia nie-HDL-C (-13,0%), TC (-11,2%), apoB (-13,0%) oraz hsCRP (mediana -18,7% vs. -9,4%). Częste zdarzenia niepożądane obejmowały zapalenie nosogardzieli (5,2 vs. 5,1% odpowiednio dla kwasu bempediowego

i placebo), zakażenie dróg moczowych (5,0% vs. 1,9%) i hiperurykemię (4,2% vs. 1,9%) [220].

W kolejnym badaniu, które stanowiło łączną analizę 4 badań III fazy, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kwasu bempediowego w grupie pacjentów z ASCVD i/lub FH oraz chorych z częściową i całkowitą nietolerancją statyn [221]. Ostatecznie do analizy włączono 2425 pacjentów do grupy, w której podawano kwas bempediowy oraz 1198 do grupy otrzymującej placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 66 ± 9 lat, a średnia wyjściowa wartość LDL-C w momencie randomizacji 108 ± 33 mg/dl, natomiast w grupie z nietolerancją statyn — 144 ± 39 mg/dl. Po 12 tygodniach leczenia, w porównaniu z placebo, wartość LDL-C zmniejszyła się o 17,8% w grupie leczonej kwasem bempediowym, natomiast w podgrupie nietolerującej statyn redukcja LDL-C wyniosła 24,5%; efekt ten utrzymywał się także po 52 tygodniach badania. Zaobserwowano także istotne zmniejszenie stężenia nie-HDL-C, TC, apoB oraz hsCRP w grupie otrzymującej kwas bempediowy. Leczenie kwasem bempediowym było dobrze tolerowane, ale wiązało się z częstszym występowaniem łagodnych (ustępujących po zaprzestaniu leczenia) zdarzeń niepożądanych, takich jak: wzrost stężenia kwasu moczowego (2,1% vs. 0,5%), zmniejszenie wartości eGFR (0,7% vs. $< 0,1\%$), zwiększenie wartości aminotransferaz (2,8% vs. 1,3%) oraz zwiększenie częstości występowania dny moczowej (1,4% vs. 0,4%) [221]. Bardzo podobne wyniki otrzymano w metaanalizie 10 badań II i III fazy, do której włączono prawie 4000 pacjentów, w której leczenie kwasem bempediowym wiązało się z 41-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (OR: 0,59; 95% CI: 0,39 do 0,90, $p = 0,01$) [222].

Dopiero badanie *CLEAR Outcomes*, do którego włączono 14 014 pacjentów z grupy dużego ryzyka z nietolerancją statyn, odpowie nam na pytanie, na ile dodanie kwasu bempediowego może przełożyć się na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych. Planowane zakończenie badania to grudzień 2022 roku; badanie będzie kontynuowane do czasu, gdy u 1620 pacjentów wystąpi pierwszorzędowy punkt końcowy, a minimalny czas trwania leczenia wyniesie 36 miesięcy, natomiast przewidywana mediana ekspozycji na leczenie 42 miesiące [223]. Jednak już dostępne wyniki badań dały podstawę do pozytywnej oceny kwasu bempediowego oraz połączenie

Tabela 23. Rekomendacje dotyczące stosowania kwasu bempediowego

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U pacjentów z ASCVD, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym	IIb	B
W przypadku pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć skojarzenie z kwasem bempediowym	IIb	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownym podaniu), można rozważyć zastosowanie kwasu bempediowego lub leczenia skojarzonego ezetymibem z kwasem bempediowym	IIb	B

kwasu bempediowego z ezetymibem przez FDA (lutym 2020) oraz przez EMA (kwiecień 2020).

Według zapisów EMA kwas bempediowy jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (HeFH i nierodzinną) albo dyslipidemią mieszaną w uzupełnieniu do diety: (1) w skojarzeniu ze statyną lub statyną z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów w przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto docelowego obniżenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny LUB (2) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami obniżającymi stężenie lipidów u pacjentów, którzy nie tolerują statyny lub u których istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Autorzy niniejszych wytycznych, na podstawie dostępnych badań, także zdecydowali się rekomendować kwas bempediowy (oraz jego połączenie z ezetymibem) w wybranych grupach pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (tab. 23).

9.10.2. Inkisiran

Podstawowym mechanizmem działania inkisiranu jest hamowanie syntezy białka PCSK9 (poprzez katalityczną degradację mRNA PCSK9), które wiąże się i sprzyja degradacji receptorów dla LDL-C, a w konsekwencji zwiększa stężenie LDL-C. Inkisiran to tak zwany krótki interferujący RNA — dwuniciowa cząsteczka RNA o długości około 20–25 par zasad, która powoduje wyciszenie ekspresji genów o homologicznej sekwencji (RNAi) — w tym przypadku mRNA, który przenosi informacje do syntezy białka PCSK9 [224]. Warto pamiętać, że za odkrycie zjawiska interferencji RNA amerykańscy naukowcy Andrew Z. Fire i Craig C. Mello otrzymali w 2006 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii.

Inkisiran wiąże się z receptorami asialoglikoproteinowymi na powierzchni hepatocytu (które występują tylko na komórkach wątrobowych), a następnie łączy się z indukowanym przez RNA kompleksem wyciszającym (RISC, *RNA-induced silencing complex*), który ma własności rybonuklea-

zy i umożliwia mu degradację kodującego białka PCSK9 informacyjnego RNA (mRNA). W rezultacie inkisiran zmniejsza syntezę białka PCSK9 w rybosomach (hamuje translację, co często nazywane jest „wyciszeniem genu”), zwiększa liczbę receptorów dla LDL na powierzchni hepatocytów i zmniejsza stężenie LDL-C [225, 226]. Inkisiran podawany jest paranteralnie (podskórnym), a jego charakterystyczną cechą jest długi czas działania, co pozwala na stosowanie co 6 miesięcy.

Bezpieczeństwo i skuteczność inkisiranu jest oceniane w programie ORION (a obecnie w kontynuacji — programie VICTORION), w ramach którego ocenia się jego skuteczność u pacjentów z grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z ASCVD lub FH (zarówno HeFH, jak i HoFH), ale także u pacjentów w prewencji pierwotnej z tak zwanym ekwiwalentem ryzyka CVD oraz w populacjach, które dotychczas stanowiły tak zwaną niezaspokojoną potrzebę, tj. u osób z niską adherencją na leczenie (w tym z nietolerancją statyn), czy też pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym tych z ciężką niewydolnością i GFR pomiędzy < 30 ml/min/1,73 m²) i przewlekłą chorobą wątroby [224–226].

W niedawno opublikowanych badaniach wykazano, że inkisiran zmniejsza stężenie LDL-C o około 50% (nawet 55%) między innymi u osób z FH (badanie ORION-9, do którego włączono 482 pacjentów z FH ze średnim stężeniem LDL-C 4,0 mmol/l [155 mg/dl], 90% uczestników było leczonych statyną, 53% ezetymibem), z wywiadem w kierunku ASCVD (CAD, CVD lub PAD) (badanie ORION-10, do którego włączono 1561 pacjentów, średnie stężenie LDL-C 2,7 mmol/l, 89% uczestników leczonych statyną, 10% ezetymibem) oraz z ASCVD lub bez, ale z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym — tak zwanym ekwiwalentem ryzyka ASCVD (badanie ORION 11, do badania włączono 1617 pacjentów, średnie stężenie LDL-C 2,7 mmol/l, 95% uczestników leczonych statyną, 7% ezetymibem) [227, 228]. Ponadto w tych badaniach obserwowano zmniejszenie stężenia triglicerydów

o 7% do 13 %, a Lp(a) o 17% do 26% oraz zwiększenie stężenia HDL-C o 3% do 6% w grupach leczonych inkalisiraniem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. Wszystkie badania dowiodły bardzo dobrej tolerancji leku, z wyjątkiem miejscowych reakcji związanych z miejscem iniekcji, których częstość występowania była kilkukrotnie większa w grupach leczonych inkalisiraniem [227, 228].

Celami powyższych badań nie była ocena wpływu stosowania inkalisiranu na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego zarówno liczba włączonych pacjentów, jak i liczba takich punktów końcowych nie pozwoliła na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tym zakresie. Jednak metaanaliza tych badań (łączna liczba analizowanych pacjentów — 3660) wykazała, że stosowanie inkalisiranu powoduje nie tylko zmniejszenie stężenia LDL-C (średnio o 50,5%), ale także zmniejszenie ryzyka występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (punkt końcowy złożony ze zgonu sercowego, nagłego zatrzymania krążenia, zawału serca i udaru mózgu) o 24% ($p = 0,01$) [229]. Metaanaliza potwierdziła po raz kolejny bardzo dobrą tolerancję leku [229]. Ponadto wykazano, że związek między zmianą stężenia LDL-C a zmniejszeniem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem inkalisiranu jest podobny do związku między zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego a zmianą stężenia LDL-C pod wpływem alirokumabu i ewelokumabu [230]. Oczywiście dopiero wyniki badania ORION-4, które oczekiwane są pod koniec 2024 roku odpowiedzą na pytanie, jak to istotne obniżenie LDL-C plus unikalny sposób podawania (dwie dawki rocznie), który bez wątpienia przełoży się na poprawę adherencji, wpłynie na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelność.

Warto zauważyć, że zakończone badania II i III fazy oraz analizy łączne tych badań, a także wyniki

metaanaliz były podstawą do akceptacji inkalisiranu przez EMA w grudniu 2020 roku. Zgodnie z tą decyzją lek należy podawać w dawce 300 mg podskórnie (inkalisiran sodu w ilości odpowiadającej 284 mg inkalisiranu w 1,5 ml roztworu) — po pierwszym wstrzyknięciu kolejną dawkę należy podać po 3 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, w następujących wskazaniach: u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (HeFH i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny LUB
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

W Polsce inkalisiran jest dostępny, ale wciąż nie-refundowany; obecnie trwają prace nad przygotowaniem programu lekowego. Biorąc jednak pod uwagę powyższe, przede wszystkim wyniki dostępnych badań, autorzy niniejszych wytycznych zdecydowali się zaproponować pierwsze rekomendacje dotyczące stosowania inkalisiranu i grup pacjentów, którzy mogą odnieść największą korzyść (tab. 24).

9.10.3. Apabetalon

Apabetalon jest doustnym inhibitorem białek BET (*bromodomain and extra-terminal domain*) ze szczególnym powinowactwem do czwartego białka zawierającego bromodomenę (BRD4, *bromodomain-containing protein 4*) [231]. Apabetalon wiąże się z drugą bromodomeną, dzięki czemu

Tabela 24. Rekomendacje dotyczące stosowania inkalisiranu

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U pacjentów z ASCVD i/lub FH, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, można rozważyć włączenie inkalisiranu	IIb	B
Jeśli schemat oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po ponownej próbie), można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkalisiranu	IIb	C
U pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka w prewencji pierwotnej lub wtórnej, którzy nie przestrzegają zaleceń leczenia hipolipemizującego lub nie wyrażają zgody na to leczenie, można rozważyć leczenie z zastosowaniem inkalisiranu	IIb	C

hamuje epigenetyczne modulatory transkrypcji genów. Efektem działania apabetalonu jest między innymi stymulacja ekspresji genu i produkcji ApoA-I, głównego składnika białkowego HDL. Wykazywano również korzystny wpływ leku na nasilenie stanu zapalnego oraz skład i objętość blaszek miażdżycowych [231]. Metaanaliza trzech niewielkich badań programu BETonMACE (n = 798) wykazała korzystny wpływ leku na stężenie apolipoproteiny A-I, HDL-C, liczbę dużych cząsteczek HDL oraz CRP [232]. Ponadto zaobserwowano istotne zmniejszenie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo, szczególnie w grupie osób z cukrzycą, niskim stężeniem HDL-C, a także u osób z podwyższonym stężeniem CRP [232]. Opublikowane już wyniki badania BETonMACE, do którego włączono 2425 pacjentów po OZW, z T2DM oraz niskim stężeniem HDL-C nie potwierdziły jednak znamiennej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego z zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca i udaru mózgu (10,3% vs. 12,4%, p = 0,11) między grupami przyjmującymi apabetalon (w dawce 100 mg 2 razy dziennie) i placebo [233]. Dobra tolerancja nowego leku oraz mała liczba działań niepożądanych podczas leczenia powodują, że można oczekiwać wyników kolejnych badań nad „pierwszym lekiem modyfikującym procesy na poziomie epigenetycznym u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi”, który może być cennym uzupełnieniem leczenia zaburzeń lipidowych w wybranych grupach pacjentów (na chwilę obecną wydaje się, że taką grupą mogą być chorzy z aterogenną dyslipidemią) [231–233]. Potwierdzeniem mogą być wyniki subanalizy badania BETonMACE u chorych z OZW, cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek [234]. Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy; u pacjentów z CKD apabetalon w porównaniu z placebo wiązał się z mniejszą liczbą poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiovascular event*) (HR: 0,50; 95% CI: 0,26–0,96) i hospitalizacji związanych z niewydolnością serca (HR: 0,48; 95% CI: 0,26–0,86). U pacjentów z CKD zaobserwowano podobną liczbę zdarzeń niepożądanych, niezależnie od randomizacji do apabetalonu lub placebo oraz mniej poważnych zdarzeń niepożądanych (29% vs. 43%, p = 0,02) w grupie leczonej apabetalonem [234].

9.10.4. Wolanesorsen

Wolanesorsen to antysensowy oligonukleotyd, który hamuje syntezę ApoC-III, białka znanego jako inhibitor lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*), regulatora metabolizmu TG oraz klirensu wątrobowego chylomikronów, a także innych lipoprotein o wysokiej zawartości TG [235]. Ostatnio wskazuje się, że ApoC-III zwiększa stężenie TG także na ścieżce niezależnej od LPL [236]. Wolanesorsen selektywnie wiąże się z informacyjnym kwasem rybonukleinowym (mRNA) kodującym ApoC-III, co uniemożliwia proces translacji. Lek zmniejsza stężenie ApoC-III o około 80–90%, a TG o około 70% [235]. Bezpieczeństwo i skuteczność wolanesorsenu u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG oceniono w dwóch badaniach III fazy [236, 237]. Podstawowym wskazaniem do stosowania wolanesorsenu jest chylomikronemia (FCS, typ I hyperlipoproteinemii).

Do opublikowanego ostatnio badania COMPASS (badanie III fazy) zakwalifikowano dorosłych (n = 114) z wieloczynnikową ciężką HTG lub FCS, u których BMI wynosił 45 kg/m² lub mniej, a stężenie TG w osoczu na czczo co najmniej 500 mg/dl [239]. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (2:1) do otrzymywania podskórnie wolanesorsenu (300 mg) lub placebo (1,5 ml) raz w tygodniu przez 26 tygodni. Po 13 tygodniach leczenia dawkowanie zmieniono na 300 mg wolanesorsenu lub placebo co 2 tygodnie. Wolanesorsen zmniejszył średnie stężenie TG w osoczu o 71,2% (95% CI: –79,3 do –63,2) od wartości wyjściowej w porównaniu z 0,9% (–13,9 do 12,2) w grupie placebo (p < 0,0001), co oznacza średnie bezwzględne zmniejszenie stężenia TG w osoczu na czczo o 869 mg/dl (95% CI: –1018 do –720; 9,82 mmol/l [–11,51 do –8,14]) w grupie wolanesorsenu w porównaniu ze wzrostem o 74 mg/dl (–138 do 285; 0,83 mmol/l [–1,56 do 3,22], p < 0,0001) w grupie placebo. W analizie bezpieczeństwa wystąpiło 5 przypadków OZT, wszystkie w grupie placebo [239].

W sierpniu 2018 roku FDA wydała negatywną decyzję odnośnie do stosowania wolanesorsenu w FCS. Natomiast w maju 2019 roku wolanesorsen (Waylivra) został zaakceptowany przez EMA do stosowania w leczeniu FCS. Jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań pod skórę, na początku leczenia podawany raz w tygodniu, a po 3 miesiącach pacjenci, u których nastąpił wystarczający spadek stężenia TG, mogą otrzymywać wolanesorsen co 2 tygodnie. Częstotliwość wstrzyknięć jest ponownie dostosowywana po 6 i 9 miesiącach leczenia.

9.10.5. Ewinakumab

Ewinakumab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko białku podobnemu do angiopoetyny 3 (ANGPTL3, *angiopoietin-like 3 protein*). Udział białka ANGPTL-3 w metabolizmie lipidów polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności LPL oraz lipazy śródłonkowej [240, 241]. W badaniu III fazy ELIPSE HoFH (*Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*) stosowanie ewinakumabu przez 24 tygodnie wiązało się ze zmniejszeniem stężenia LDL-C (wyjściowe średnie stężenie 255,1 mg/dl) o 49% (bezwzględne zmniejszenie: 132,1 mg), a TG o 50% w grupie pacjentów z HoFH [240]. Lek jest również skuteczny u osób z oporną na leczenie hipercholesterolemią. W badaniu, do którego włączono 272 osoby (83% leczonych statyną, 38% ezetytibem, 96% inhibitorem białka PCSK-9), ewinakumab zmniejszył stężenie LDL-C o 24% do 56% w zależności od dawki i drogi podania (300–450 mg/tydzień lub 300 mg 2 razy/tydzień podskórnie lub 15 mg/kg mc./4 tygodnie lub 5 mg/kg mc./4 tygodnie) [241]. W najnowszej analizie (badanie I fazy) wykazano, że stosowanie ewinakumabu u pacjentów z mieszaną dyslipidemią i podwyższonym stężeniem TG (nawet do wartości 1500 mg/dl) wiązało się z bardzo istotną redukcją TG, ze szczytową medianą redukcji 81,8% (w porównaniu z 20,6% w grupie placebo); mediana osiągniętych stężeń wyniosła odpowiednio 83 mg/dl vs. 444,0 mg/dl w grupie ewinakumabu i placebo [242].

W lutym 2021 roku FDA zaaprobowała ewinakumab (Evkeeza) jako dodatkowe leczenie do stosowania u pacjentów powyżej 12. roku życia z HoFH. Analogiczną rekomendację przyjęła EMA w czerwcu 2021 roku. Ewinakumab podaje się we wlewie dożylnym przez 60 minut co 4 tygodnie w zalecanej dawce 15 mg/kg mc.

9.10.6. Terapie antysensowe

Translacja jest drugim (po transkrypcji) procesem w biosyntezie białka. Powstawanie łańcucha polipeptydowego sterowane jest przez sekwencję mRNA. Translacja odbywa się w cytoplazmie lub na błonach siateczki śródplazmatycznej. Proces ten jest katalizowany przez rybosom obejmujący podjednostkami przesuwającą się nić mRNA [243]. W strategii terapii antysensowych hamowanie ekspresji genu odbywa się na etapie translacji. Używa się niej oligonukleotydów o sekwencji komple-

mentarnej do krytycznych dla translacji obszarów mRNA. Oligonukleotydy te, wiążąc się z fragmentami mRNA, zapobiegają syntezie białka [243]. Przykładem takiego oligonukleotydu jest opisany wyżej wolanesorsen. Innym przykładem jest wupanorsen, który hamuje syntezę białka ANGPTL-3. Wyniki badań wskazują, że lek skutecznie zmniejsza stężenie TG (o 36–53% w zależności od sposobu dawkowania), natomiast jego wpływ na stężenie LDL-C jest stosunkowo niewielki [243]. Z kolei mipomersen hamuje syntezę apolipoproteiny B-100, która jest jedną z głównym molekuł lipoprotein o niskiej (LDL) i bardzo niskiej gęstości (VLDL) i był zarejestrowany w niektórych krajach do leczenia HoFH [244].

9.11. Postępowanie z podwyższonym stężeniem Lp(a)

Cząsteczka lipoproteiny (a) [Lp(a)], strukturalnie podobna do cząsteczki LDL, zawiera apolipoproteinę (a) [apo(a)], która konwencyjnie poprzez mostek dwusiarczkowy połączona jest z apoB 100 [246]. Cząsteczka apo(a) cechuje się znacznym podobieństwem do plazminogenu, co sprawia, że wykazuje działanie proaterogenne związane z efektem prokoagulacyjnym. Lipoproteina (a) ze względu na małą średnicę (< 70 nm) może swobodnie przepływać przez barierę śródłonkową i, podobnie jak cząsteczka LDL, zostać zatrzymana w ścianie tętnicy, co z kolei może zwiększać ryzyko ASCVD [246]. Lipoproteinie (a) przypisywane jest również działanie prozapalne oraz antyfibrynolityczne, co ma istotne znaczenie w rozwoju procesu miażdżycowego [45, 246]. W dużych badaniach obserwacyjnych i metaanalizach wykazano związek pomiędzy stężeniem Lp(a) a ryzykiem CAD, niedokrwiennym udarem mózgu oraz stenozą zastawki aortalnej [45, 247–250]. Lipoproteina (a) jest wprawdzie słabszym czynnikiem ryzyka niż LDL-C, ale czynnikiem niezależnym, o czym świadczy fakt, że nawet 30% pacjentów z FH i/lub ostrym zespołem wieńcowym może mieć podwyższone stężenie tej lipoproteiny przy pożądanym stężeniu LDL-C [45]. Wysokie stężenie Lp(a) w porównaniu z niskim wiąże się ze zwiększonym ryzykiem głównych incydentów sercowo-naczyniowych o 40% [45]. Podobne ryzyko (41%) udaru niedokrwiennego wykazano u pacjentów z Lp(a) > 50 mg/dl [9, 45].

Jako pożądane stężenia dla Lp(a) przyjęto wartości < 30 mg/dl (< 75 nmol/l) (tab. 8). Natomiast stę-

żenia ≥ 30 mg/dl wskazują na ryzyko podwyższone, przy czym za bardzo duże ryzyko zawału serca i zwężenia zastawki aortalnej przyjęto stężenie > 180 mg (> 450 nmol/l) [9, 50, 249]. Szczegółowe zalecenia, kiedy i u kogo badać stężenie Lp(a), przedstawiono powyżej w *Rozdziałach* 6.8 i 6.9 oraz tabelach 8 i 9. Eksperti są zgodni, że u każdego dorosłego przynajmniej raz w życiu należy wykonać oznaczenie stężenia Lp(a), celem ewentualnego wykrycia pacjentów o najwyższym ryzyku, czyli stężeniem Lp(a) > 180 mg/dl. Ponadto pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem CVD, brakiem efektu leczenia statyną, a także u osób z ryzykiem między umiarkowanym a dużym. Autorzy niniejszych wytycznych rekomendują także rozważenie pomiaru Lp(a) u osób z ASCVD, FH oraz u kobiet w ciąży. Lipoproteinę (a) dodano także do definicji pacjentów ekstremalnego ryzyka jako dodatkowy czynnik modyfikujący ryzyko u pacjentów z OZW i cukrzycą (tab. 10).

Wyniki badań klinicznych dowodzą, że leki hipolipemizujące redukują stężenie Lp(a), chociaż ich wpływ jest bardzo zróżnicowany (tab. 25). Najbardziej kontrowersyjne wyniki uzyskano podczas leczenia statynami, gdyż obserwowano zarówno zmniejszenie stężenia Lp(a), jak i jego wzrost (szczególnie w przypadku pitawastatyny) [92]. Z obecnie dostępnych leków najbardziej obiecujące znaczenie kliniczne w redukcji Lp(a) i redukcji incydentów przypisywane jest inhibitorom PCSK9 [251–253]. W ramach badania FOURIER, w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową leczonych ewolokumabem uzyskano redukcję stężenia Lp(a) o 26,9% (6,2–46,7%) oraz redukcję incydentów o 23% (HR: 0,77; 95% CI: 0,67–0,88) u osób z Lp(a) wyjściowym powyżej mediany (37

nmol/l ~ 15 mg/dl), natomiast w grupie z Lp(a) poniżej mediany tylko o 7% (HR: 0,93; 95% CI: 0,80–1,08) [252]. *Number Needed-to-Treat* (NNT) wynosiła odpowiednio 41 i 105. Wykazano znamiennej zależność pomiędzy zmniejszeniem ryzyka głównych incydentów wieńcowych o 15% (95% CI: 2–25%, $p = 0,0199$) a redukcją Lp(a) o 25 nmol/l po adjustacji dla LDL [252].

W subanalizie badania ODYSSEY OUTCOMES u pacjentów po OZW leczonych alirokumabem uzyskano podobne wyniki. Redukcja ryzyka po 4 miesiącach leczenia analizowana w grupach pacjentów z wyjściowymi wartościami Lp(a) $< 6,7$ mg/dl, 6,7 do 21,2 mg/dl, 21,2 do 59,6 mg/dl i $\geq 59,6$ wynosiła odpowiednio 5% (HR: 0,95; 95% CI: 0,97–1,15), 15% (0,85; 0,71–1,03), 21% (0,79; 0,66–0,94) i 17% (0,83; 0,70–0,98). Redukcja Lp(a) o 5 mg/dl wiązała się ze znamiennej redukcją incydentów sercowo-naczyniowych o 2,5% [253, 254]. Redukcję ryzyka CAD wykazano także w analizie z udziałem 62 240 pacjentów obciążonych tą chorobą w porównaniu z grupą kontrolną liczącą 127 000 pacjentów. Wykazano, że każde obniżenie Lp(a) o 10 mg/dl wiązało się z redukcją ryzyka CAD o 5,8% (OR: 0,94; 95% CI: 0,93–0,95). Z kolei zmniejszenie stężenia LDL-C o 10 mg/dl powodowało znamiennej redukcję tej choroby o 14,5% (OR: 0,86; 95% CI: 0,82–0,89). Wykazano, że zmniejszając stężenie Lp(a) o 101,5 mg/dl, osiągnięto podobną redukcję choroby niedokrwiennej jak przy zmniejszeniu LDL-C o 38,7 mg/dl [255].

Tabela 25. Wpływ leków hipolipemizujących na Lp(a)

Leczenie	Szacowany odsetek zmian w Lp(a)
Antysensowne oligonukleotydy przeciwko apo(a)	↓ o 70–90%
Afereza lipoprotein	↓ o 20–30%
Niacyna	↓ o 30%
Inhibitory PCSK9	↓ o 20–30%
Inhibitory CETP	↓ o 25%
Mipomersen	↓ o 25%
Inklisiran	↓ 15–26%
Ezetymib	↓ do 7%
Statyny	Możliwy ↑ o 6–10%

DO ZAPAMIĘTANIA

Wskazany pomiar stężenia Lp(a) co najmniej raz w życiu u osoby dorosłej w celu wykrycia podwyższonego stężenia Lp(a), które może istotnie modyfikować ryzyko rezydualne, a także pacjentów o najwyższym ryzyku wystąpienia ASCVD, czyli stężeniem Lp(a) > 180 mg/dl (> 450 nmol/l).

Pomiar Lp(a) należy rozważyć u pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem CVD, brakiem efektu leczenia statyną, a także u osób z granicznym ryzykiem między umiarkowanym a dużym w celu lepszej oceny tego ryzyka.

Pomiar Lp(a) można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z ASCVD, u chorych z FH, a także u kobiet w ciąży jako prewencja stanu przedzucawkowego, poronienia, przy nawracających utratach ciąży i ograniczeniu wzrostu wewnątrzmacicznego.

Wysokie stężenie Lp(a) może być przyczyną zwiększonego stężenia LDL-C.

Istotną redukcję stężenia Lp(a) można również uzyskać, stosując aferzę lipoprotein oraz podając nowe leki [apo(a) antysensowne oligonukleotydy — pelakarsen], które jeszcze nie są powszechnie dostępne i wymagają dalszych badań klinicznych [45].

9.12. Znaczenie leków przeciwhiperglikemicznych w leczeniu zaburzeń lipidowych oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego

Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu T2DM (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych), a tym samym wpływa na długość życia [125, 256, 257]. Przy doborze terapii i kojarzeniu leków przeciwhiperglikemicznych należy kierować się ich wpływem na parametry pozaglikemiczne (ryzyko zgonu, sercowo-naczyniowe, nerkowe, masę ciała, ryzyko hipoglikemii, profil lipidowy itp.), przestrzegając równocześnie zasady indywidualizacji leczenia. U pacjentów z ASCVD, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych (tab. 26).

Efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów kontransportera glukozowo-sodowego (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter-2*) (flozyny) i niektórych leków z grupy agonistów receptora glukagonopodobnego petydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) [125, 256, 257]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór flozyny, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, analogu GLP-1 [125, 256, 257]. U pacjentów z rozpoznaną ASCVD należy rozważyć obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i niektórymi flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego [125, 256, 257]. Także w przypadku współistnienia otyłości wskazane jest preferowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4, *dipeptidyl peptidase 4*) lub agonistę PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptors*). Przy ograniczonej refundacji nowych leków przeciwhiperglikemicznych w Polsce grupami leków najłatwiej dostępnymi pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonylomocznika, agonista PPAR-gamma, akarboza [125, 256, 257].

Tabela 26. Wpływ leków przeciwhiperglikemicznych na profil lipidowy oraz ryzyko sercowo-naczyniowe

Lek przeciwhiperglikemiczny	LDL-C	TG	HDL-C	Masa ciała	Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym	Niewydolność serca
Metformina	↓	↓	↑	↓ ↔	Korzystny	Neutralny
Pochodne sulfonylomocznika	↔	↔	↔	↑ z wyjątkiem glikazydu	Neutralny	Neutralny
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	↔ lub ↑	↔	↑	↓	Korzystny (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna)	Korzystny (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna)
Agoniści receptora GLP-1	↓	↓	↑	↓↓	Korzystny liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd	Neutralny
Inhibitory DPP-4 (gliptyny)	↓ ↔	↔	↔	↔	Neutralny	Neutralny (niekorzystny saksagliptyna)
Pioglitazon	↔	↓	↑	↑	Potencjalnie korzystny	Niekorzystny
Akarboza	↔	↔	↔	↔	Neutralny	Neutralny
Insulina	↔	↓	↑	↑	Neutralny	Neutralny

9.13. Afereza w zaburzeniach lipidowych

9.13.1. Afereza LDL

Afereza LDL jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL z surowicy. Krew pobrana od pacjenta jest najpierw rozdzielana w separatorze na elementy morfotyczne oraz osocze, które dalej przechodzi do zestawu filtrów oddzielających LDL-C. Po prze-filtrowaniu osocze jest razem z elementami komórkowymi przetaczane z powrotem pacjentowi. Cała procedura trwa 2–4 godzin. Filtruje się w tym czasie około 1,5–3 litrów krwi, uzyskując redukcję LDL-C o 55–70% [258]. W trakcie aferezy z osocza usuwane są nie tylko LDL-C, ale również VLDL, fibrynogen, Lp(a), alfa-2-makroglobulina, czynniki krzepnięcia [259]. Obserwacje kliniczne wskazują, że długoterminowe stosowanie LDL-aferezy u pacjentów z ciężką postacią HoFH przyczynia się do regresji i stabilizacji blaszek miażdżycowych, poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe i zmniejsza żółtaki skóry, ścięgien [260].

Pomimo wysokich kosztów (średni koszt świadczenia wynosi 5616 zł) i obciążeń dla pacjenta, LDL afereza jest wciąż bardzo ważną uzupełniającą terapią HoFH [259, 261–263]. Ostatnie zalecenia ESC/EAS [9] oraz stanowisko ekspertów EAS [264] dotyczące HoFH nie zmieniły istotnie stanowiska w tej kwestii, zalecając jednocześnie utrzymanie leczenia farmakologicznego w maksymalnych tolerowanych dawkach [9, 264]. Co ważne, afereza LDL metodą leczenia bezpieczna u kobiet w ciąży [259, 261].

Warto odnotować wyniki najważniejszych badań klinicznych, które w istotny sposób mogą wpłynąć na pozycję LDL-aferezy w kolejnej edycji zaleceń i już dziś stanowią realną alternatywę kliniczną dla nielicznych w naszym kraju pacjentów poddawanych tym zabiegom. Wyniki badań leczenia HoFH ewolokumabem: TESLA [265] and TAUSSIG [266] wykazały skuteczność inhibitorów PCSK9 w obniżaniu LDL-C, porównywalną z LDL aferezą, przy dobrej tolerancji leczenia. Również w stosunku do HeFH istnieją dobrze udokumentowane badania kliniczne, których wyniki pozwalają na zastąpienie aferezy leczeniem biologicznym. W badaniu ODYSSEY ESCAPE osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując, że u pacjentów, u których dodano alirokumab do dotychczasowego schematu leczenia, uzyskano istotne zmniejszenie częstości

wykonywania zabiegów aferezy o 75% w porównaniu z placebo. Aferezy przestało wymagać 63% pacjentów przyjmujących alirokumab w porównaniu z brakiem takich pacjentów otrzymujących placebo [267]. Wobec mniejszych kosztów oraz zdecydowanie lepszej tolerancji w porównaniu z LDL-aferezą tworzy to niezwykle obiecującą perspektywę dla pacjentów z HeFH. Dla pacjentów z potwierdzoną FH taka alternatywa jest już obecnie dostępna w ramach programu lekowego finansowanego przez NFZ (tab. 16).

Zgodnie ze stanowiskiem Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Aferezy [268], które było szeroko dyskutowane i w wielu miejscach krytykowane, wymienia się ponadto inne (oprócz leczenia HoFH oraz HeFH) wskazania do stosowania LDL-aferezy:

1. Prewencji pierwotnej CVD: u pacjentów z udokumentowanymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, lub jej ekwiwalentem (np. miażdżycy naczyń obwodowych), którzy nie kwalifikują się do rozpoznania FH na podstawie kryteriów holenderskich, jednakże mają zaburzenia lipidowe i nie osiągają stężeń docelowych LDL-C, zgodnie z przyjętymi wytycznymi (...), których wszystkie inne standardowe metody leczenia zawiodły (co najmniej 3 miesiące) lub leczenie jest źle tolerowane i/lub są przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego (objawy uboczne, powikłania, np. rabdomioliza).
2. Prewencji wtórnej CVD u pacjentów z grupy dużego ryzyka z rozpoznąną CVD (po zawale serca, udarze mózgu, miażdżycą tętnic obwodowych), z T2DM, z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek (PChN 4–5): u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do rozpoznania FH na podstawie kryteriów holenderskich, jednakże mają zaburzenia lipidowe i nie osiągają stężeń docelowych LDL-C, zgodnie z przyjętymi wytycznymi (...), a u których wszystkie inne standardowe metody leczenia zawiodły (co najmniej 3 miesiące) lub leczenie jest źle tolerowane i/lub są przeciwwskazania do leczenia farmakologicznego (objawy uboczne, powikłania, np. rabdomioliza).
3. Izolowanej hiperlipoproteinemii Lp(a) stężenie > 60 mg/dl przy prawidłowym i/lub wysokim stężeniu LDL-C, pomimo stosowania diety i maksymalnego tolerowanego leczenia przez 3 miesiące, z udokumentowaną chorobą wieńcową.

4. Ciężkiej mieszanej hiperlipidemii (zespół nerczycowy w przebiegu ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych oporny na leczenie).
5. Nagłej sensorycznej utraty słuchu.
6. Ciężkiej HTG (TG \geq 11,3 mmol/l [1000 mg/dl]) z ostrym zapaleniem trzustki z użyciem LDL aferezy metodą podwójnej filtracji z antykoagulacją cytrynianową.

Do najważniejszych działań niepożądanych LDL-aferezy należą: hipotonia, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, hipokalcemia, niedokrwistość z niedoboru żelaza, reakcje alergiczne, hemoliza oraz małopłytkowość. Ze względu na ryzyko hipotonii u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zaleca się w dniu zabiegu ominięcie dawek leków hipotensyjnych. Należy monitorować morfologię oraz poziom żelaza i w razie potrzeby suplementować [9]. Nie należy przerywać leczenia przeciwplatekowego.

9.13.2. Afereza w ciężkiej HTG

Może być stosowana w prewencji OZT [269]. Szacuje się, że ok. 7% przypadków OZT jest związanych z HTG [269]. Procedura aferezy może być rozważana w indywidualnych przypadkach, obok innych elementów standardowego leczenia [270]: ograniczenie wartości energetycznej pożywienia oraz zawartości tłuszczów, odstawienie alkoholu oraz farmakoterapii: fibratem (fenofibratem), kwasami tłuszczowymi z grupy omega-3 (2–4 g/d) (patrz *Rozdział 9.4* oraz *9.9*). U pacjentów z cukrzycą niezbędną jest skuteczna insulinoterapia. Wciąż brak potwierdzenia skuteczności aferezy w ostrym zapaleniu trzustki. Wyniki jedyne badania porównujące skuteczność intensywnej insulinoterapii z plazmaferezą są do chwili publikacji niniejszych zaleceń wciąż nieznane [271].

9.13.3. Afereza Lp(a)

Redukcja stężenia Lp(a) poprzez aferezę ma udokumentowane nie tylko antymiażdżycowe, ale również przeciwzapalne i przeciwkrzepliwie działanie, toteż jest uznawana za działanie z wyboru u osób z wysokim stężeniem Lp(a) i cechami szybkiej progresji miażdżycy [272]. Obserwacje niemieckie z danych na podstawie rejestru GLAR (*German Lipoprotein Apheresis Registry*) wykazały 71-procentowe obniżenie stężenia Lp(a) z towarzyszącym spadkiem MACE o 78% już po 2 latach obserwacji [273]. Wo-

bec faktu, że LDL-afereza demonstruje wysoką skuteczność w obniżaniu stężenia Lp(a) (> 60%), nawet w porównaniu z nowymi opcjami terapeutycznymi (mipomersen ~ 25%, inhibitory CETP ~ 25%, inhibitory PCSK9 ~ 30% — patrz tab. 25) wydaje się być interesującą opcją dla pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) i szybko postępującą miażdżycą [274].

DO ZAPAMIĘTANIA

LDL-aferezę można rozważyć w leczeniu chorych z HoFH jako terapię uzupełniającą.

LDL-aferezę należy rozważyć u pacjentów niespełniających kryteriów do leczenia inhibitorami PCSK9 w ramach programów lekowych (aktualnie dla HeFH oraz w prewencji wtórnej), kiedy pomimo maksymalnego tolerowanego leczenia hipolipemizującego obserwuje się dalszy postęp objawowej klinicznie miażdżycy.

LDL-aferezę powinno się rozważyć u pacjentów z wysokim stężeniem Lp(a) i cechami szybkiej progresji miażdżycy.

10. Leczenie zaburzeń lipidowych w wybranych populacjach

10.1. Rodzinna hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia rodzinna (FH) to jednogenna, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący dyslipidemia, która na skutek trwającego przez całe życie podwyższonego stężenia LDL-C w surowicy, prowadzi do przedwczesnych powikłań miażdżycy. Nieleczona prowadzi najczęściej do przedwczesnej CAD (u kobiet przed 60 rż., u mężczyzn przed 55 rż.) co oznacza nawet 10-krotny wzrost ryzyka CAD [275]. Hipercholesterolemia rodzinna w postaci heterozygotycznej (HeFH) jest relatywnie częsta; z najnowszej metaanalizy ponad 11 mln pacjentów wynika, że częstość dla światowej populacji to 1:313, ale już w populacji z CAD częstość jest 10-krotnie wyższa (1:31), z przedwczesną CAD 20-krotnie (1:15), zaś w populacji z ciężką hipercholesterolemią 23-krotnie wyższa (1:14) [276]. Liczba osób na świecie dotkniętych FH jest szacowana na 14–34 mln [277], przy czym tylko niewielka część z nich jest zdiagnozowana i leczona [278].

W Polsce na podstawie metaanalizy sześciu dużych badań obserwacyjnych, na podstawie kryteriów holenderskich — *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) (tab. 27), FH rozpoznano w przybliżeniu

Tabela 27. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (HeFH) według *Dutch Lipid Clinic Network* [8, 9]

Kryteria		Liczba punktów
Wywiad rodzinny	Krewny 1. stopnia z przedwczesną CVD i/lub z LDL-C > 95. centyla (190 mg/dl — 5,0 mmol/l)	1
	Krewny 1. stopnia z żółtakami ścięgien i/lub < 18. rż. z LDL-C > 95. centyla (155 mg/dl — 4,0 mmol/l)	2
Osobniczy wywiad chorobowy	Przedwczesna CVD (przed 55. rż. u mężczyzn i przed 60 rż. u kobiet)	2
	Przedwczesna choroba tętnic mózgowych lub obwodowych	1
Badanie przedmiotowe	Żółtaki ścięgien	6
	Rąbek starczy rogówki przed 45. rż.	4
LDL-C	≥ 330 mg/dl (≥ 8,5 mmol/l)	8
	250–329 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
	190–249 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
	155–189 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
Badanie DNA	Mutacja genu LDLR, ApoB lub PCSK9	8

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

u jednej na 250 osób w wieku 20–79 lat [279], co oznacza w przybliżeniu 122,5 tys. osób z FH w naszym kraju (na podstawie danych GUS dotyczących liczby ludności w Polsce z 2014 r.). Podobne szacunkowe ilości uzyskano w innych pracach, chociaż na podstawie badania LIPIDOGRAM, do którego włączono prawie 34 000 pacjentów, szacunkowa częstość występowania może być nawet większa [278, 280].

Genetycznymi przyczynami FH są jednogenowe mutacje utraty funkcji w genach *LDLR* lub *ApoB* lub wzmocnienia funkcji w genie *PCSK9*. Dominują zdecydowanie mutacje *LDLR* (opisano > 1700 różnych mutacji [281]), zaś mutacje *gain of function* w zakresie genu *PCSK9* stanowią zaledwie kilka procent wszystkich przypadków FH.

Rozpoznanie FH opiera się w większości przypadków na obrazie klinicznym, choć waga badań molekularnych jest coraz częściej podkreślana w piśmiennictwie [282]. Przewaga i znaczenie testowania genetycznego oznacza przede wszystkim możliwość postawienia diagnozy we wczesnym wieku poprzez przeprowadzenie diagnostyki kaskadowej wśród krewnych pierwszego stopnia [9, 283, 284]. W klinicznym rozpoznaniu najczęściej wykorzystuje się kryteria DLCN, które przedstawiono w tabeli powyżej, alternatywnie korzysta się z kryteriów z rejestru Simone Broome oraz WHO [8, 9]. Dla prawidłowej oceny należy podkreślić potrzebę sumowania jednego (najwyższego) kryterium z każdej kategorii (wywiad rodzinny, osobniczy wywiad

chorobowy, badanie przedmiotowe, stężenie LDL-C, badanie genetyczne). Przy sumowaniu kryteriów warto zwrócić uwagę, że stężenie LDL-C powinno być bez leczenia, w przypadku leczenia statynami można pomnożyć uzyskane wartości przez 1,43 [285], by oszacować stężenie LDL-C bez danego leczenia hipolipemizującego.

W postępowaniu u pacjentów z FH najistotniejsze jest skuteczne leczenie zmniejszające stężenie LDL-C (cele terapeutyczne zgodne z zleceniami ESC) [9], mogące istotnie zmniejszyć ryzyko CAD. Zgodnie z przyjętymi kryteriami w niniejszych wytycznych FH bez innych poważnych czynników ryzyka są uznawani za pacjentów z grupy dużego ryzyka, zaś pacjenci z FH oraz z ASCVD lub z innym poważnym czynnikiem ryzyka za pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, co implikuje zalecenie dążenia do uzyskania określonych celów terapeutycznych (< 55 mg/dl [1,4 mmol/l]). Co więcej, autorzy niniejszych wytycznych uważają, że pacjenci z FH i OZW powinni być traktowani jako pacjenci ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których należy rozważyć, w zależności od wyjściowych wartości LDL-C natychmiastową terapię złożoną, podwójną (intensywne leczenie statynami + ezetymib) lub potrójną (z inhibitorem PCSK9) (tab. 5 i 10, *Rozdział 9.8*).

Zaleca się rozpoczęcie leczenia niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania. Modyfikacja stylu życia pacjenta w zakresie modyfikowalnych czynników ryzyka jest niezbędnym, ale zdecydowanie niewystarczającym działaniem terapeutycznym. Terapia

powinna obejmować silną statynę w dużej dawce: atorwastatynę (40–80 mg/d.) lub rosuwastatynę (20–40 mg/d.), z naciskiem na najwyższe dostępne dawki obu statyn. U pacjentów z FH z ASCVD należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). O ile nie jest możliwe osiągnięcie celów leczenia przy monoterapii statyną, zaleca się terapię skojarzoną z ezetymibem — a dla wybranych pacjentów natychmiastową po rozpoznaniu (patrz wyżej), ze szczególnym naciskiem na rolę tabletek złożonych (polypilli), co dodatkowo poprawia adherencję do leczenia.

W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka jako cel leczenia należy dążyć do zmniejszenia stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Jeżeli u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, nie udaje się osiągnąć celów leczenia mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, zalecane jest stosowanie inhibitora PCSK9 (tab. 17, 18).

Wcześniej niż dotychczas, czyli w wieku 5 lat, zaleca się rozpoczęcie diagnostyki w kierunku FH u dzieci, a w przypadku podejrzenia HoFH nawet wcześniej. Dlatego tak istotne wydaje się wdrożenie konieczności oznaczania LDL-C w bilansie dziecka — najpóźniej 6-latką. Niestety dotychczasowe starania, by to zrobić w Polsce nie zakończyły się sukcesem. U dzieci z rozpoznaną FH zaleca się włączenie leczenia statyną w wieku 8 — najpóźniej 10 lat, wraz z edukacją w zakresie odpowiedniej diety. W wieku > 10 lat docelowe stężenia LDL-C powinny wynosić $< 3,4$ mmol/l (< 130 mg/dl) [8, 9, 286]. Największym problemem jest leczenie dzieci z FH, ponieważ wdraża się je stopniowo, najczęściej stosuje się za małe dawki, często jest ono źle monitorowane, co ostatecznie powoduje, że u dzieci bardzo rzadko osiąga się cele terapeutyczne [287].

Homozygotyczna FH jest rzadką chorobą (ok. 1:160 000), wynikającą z dziedziczenia po obojgu rodziców mutacji genetycznej, skutkującej patologicznie podwyższonym stężeniem LDL-C (> 500 mg/dl) w osoczu oraz wzmocnionym tempem rozwoju miażdżycy (żółtaki ścięgien i skóry przed 10. rż.) i istotnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [9, 265]. Nieleczona HoFH rokuje źle,

przed ukończeniem 30. rż. przeważająca część osób umiera. Wobec faktu, że najistotniejszą przesłanką do poprawy rokowania HoFH jest skuteczne i możliwe efektywne obniżenie stężenia LDL-C, należy prowadzić intensywną terapię obejmującą wszystkie dostępne środki: duże dawki silnych statyn, ezetimib, inhibitory PCSK9 oraz LDL aferezę [265, 284]. Zalecenia ESC, jak również niniejsze wytyczne, podkreślają wagę LDL-aferezy [9], z częstością dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta. Dobrze udokumentowana jest skuteczność obniżania LDL-C w tej grupie chorych przy użyciu inhibitorów PCSK9: ewolokumabu [265] alirokumabu [288]. Decydujące dla przeżycia pacjentów z HoFH pozostaje wczesna diagnostyka genetyczna (w tym kaskadowa krewnych) oraz wczesna intensywna terapia hipolipemizująca. Nowe leki dedykowane tej grupie chorych dają bardzo obiecujące wyniki, w tym lomitapide (Lojuxta) [289] — dostępna w dawkach od 5 do 60 mg, mipomersen (Kynamro, który nie został dopuszczony do stosowania decyzją EMA z 2013 r.), jak również nowe terapie, w tym przede wszystkim ewinakumab (Evkeeza) (Rozdział 9.10), który od czerwca 2021 roku, po pozytywnej

DO ZAPAMIĘTANIA

Heterozygotyczna FH jest relatywnie częstym schorzeniem w populacji polskiej: 1 przypadek na 250 dorosłych osób w populacji lub częściej (nawet 120–140 tys. dorosłych Polaków).

W Polsce dotychczas rozpoznano tylko ok. 5% pacjentów z FH, większość wciąż nie ma postawionej diagnozy i nie jest leczona.

Diagnostyka genetyczna jest bardzo użytecznym narzędziem w potwierdzaniu rozpoznania FH, szczególnie u osób młodych i w diagnostyce członków rodzin (diagnostyka kaskadowa), ale nie jest ona wymagana do rozpoczęcia terapii.

Należy stosować silne statyny w największych dawkach, w kombinacji z ezetymibem, w przy braku osiągnięcia celów terapeutycznych inhibitorów PCSK9.

U pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka (FH i OZW) oraz u chorych z wysokimi wyjściowymi stężeniami LDL-C (odpowiednio > 120 i > 300 mg/dl) należy rozważyć natychmiastowe leczenie skojarzone statyny z ezetymibem (preferowana jest terapia złożona — polypille) lub terapię potrójną;

W prewencji pierwotnej u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka oraz u pacjentów z FH z ASCVD jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl).

Tabela 28. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę

Ekstremalne	Stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl /lub hsCRP > 3 mg/l /lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73m ²])
Bardzo duże	T2DM z uszkodzeniem narządowym ¹ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka ^{2,3} , cukrzyca typu 1 o wczesnym początku trwająca > 20 lat
Duże	Cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania) ⁴

¹Uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca;

²innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej; ³duże czynniki ryzyka to wiek ≥ 65. rż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość; nie dotyczy T1DM u młodych dorosłych (< 35. rż.) z czasem trwania cukrzycy < 10 lat.

decyzji EMA, jest możliwy do stosowania u pacjentów z HoFH na terenie Unii Europejskiej.

10.2. Stan przedcukrzycowy i cukrzyca

Pomimo postępu w zakresie wczesnego rozpoznania i strategii leczenia, które redukują miażdżycowe czynniki ryzyka CVD, cukrzyca pozostaje jedną z głównych przyczyn chorobowości i umieralności z powodu CVD. Jest ona niezależnym czynnikiem ryzyka CVD i znosi ochronną rolę płci u kobiet [290, 291]. Aktualne dane wskazują, że cukrzyca zwiększa ryzyko CVD średnio 2-krotnie, ale ryzyko to jest bardzo zróżnicowane w zależności od badanej populacji i włączonego leczenia. U chorych na cukrzycę zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe jest silnie determinowane przez obecność uszkodzeń narządowych, przede wszystkim cukrzycowej choroby nerek. Przy rozpoznaniu T2DM typowo współistnieją inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak: otyłość brzuszna, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, definiujące tak zwany zespół metaboliczny [290, 291].

Zdecydowana większość chorych na cukrzycę to osoby z bardzo dużym lub dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ostatnie wytyczne [9] jednak zdecydowanie utrudniły stratyfikację ryzyka chorych z cukrzycą, co może przełożyć się na niewłaściwe ich leczenie (niedoszacowanie ryzyka, a tym samym za mało intensywne leczenie) [292], dlatego autorzy niniejszych wytycznych zdecydowali się uprościć ocenę ryzyka chorych z cukrzycą, uznając, że każda cukrzyca powinna wskazywać na co najmniej duże ryzyko sercowo-naczyniowe (tab. 28).

10.2.1. Zaburzenia lipidowe u chorych na cukrzycę typu 2

Dla T2DM charakterystyczna jest aterogenna dyslipidemia, charakteryzująca się w profilu lipidowym

podwyższonym stężeniem TG, obniżonym stężeniem HDL-C i najczęściej podwyższonym stężeniem LDL-C. Jest ona następstwem insulinooporności i względnego niedoboru insuliny. Zwiększenie stężenia dużych cząsteczek VLDL w T2DM inicjuje sekwencję zdarzeń, która generuje aterogenne remnanty, małe gęste LDL oraz małe gęste dysfunkcyjne cząsteczki HDL o dużej zawartości TG [41]. W naturalnym przebiegu T2DM zmiany ilościowo-jakościowe lipoprotein stwierdzane są już w stanie przedcukrzycowym. Zwiększenie w osoczu stężenia ApoC-III, spowalnia usuwanie cząstek bogatych w TG. Zatem zarówno zwiększona synteza, jak i wadliwy katabolizm cząstek bogatych w TG prowadzą do zwiększenia stężenia w osoczu TG oraz apoB [293].

10.2.2. Zaburzenia lipidowe u chorych na cukrzycę typu 1

U osób z T1DM z przewlekłe dobrze kontrolowaną glikemią stwierdza się „superprzewidywalny” profil lipidowy, który charakteryzuje się wysokim stężeniem w osoczu HDL-C oraz niskim stężeniem TG i LDL-C. U osób z nowo rozpoznaną T1DM wzrost stężenia HDL-C obserwuje się już po 3 miesiącach od rozpoczęcia insulinoterapii [294]. Można to wyjaśnić podskórnym podawaniem insuliny, która zwiększa aktywność LPL w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych i w rezultacie przyspiesza obrót cząstek VLDL [295]. Korzystny układ ilościowy nie oznacza również dobrej jakości i funkcji. Dysfunkcyjność HDL-C nadaje tym cząsteczkom właściwości proaterogenne [296]. U znacznego odsetka chorych na T1DM stwierdza się współwystępowanie otyłości i warunkowanych insulinoopornością zaburzeń metabolicznych. Zbyt duże dawki egzogennej insuliny oraz droga jej podania generują wtórnie zjawisko insulinooporności z jej następstwami metabolicznymi.

10.2.3. Farmakoterapia zaburzeń lipidowych u chorych na cukrzycę

U pacjentów z cukrzycą celem terapii hipolipemizującej jest obniżenie stężenia LDL-C do wartości zależnych od ryzyka sercowo-naczyniowego. Dru-gorzędowym celem terapii w tej grupie jest obniże-nie stężenia nie-HDL-C [9, 125]. Natomiast autorzy niniejszych wytycznych po raz pierwszy wskazują na to, że oba cele, LDL-C oraz nie-HDL-C, należy traktować jako cele pierwszorzędne, co ma właśnie szczególne znaczenie dla pacjentów z aterogenną dyslipidemią.

Warto zaznaczyć, że prawidłowa kontrola me-taboliczna cukrzycy odgrywa istotną rolę w lecze-niu zaburzeń lipidowych, szczególnie w przypadku HTG. Począwszy od badania *Heart Protection Study* (HPS), wyniki badań naukowych wskazują na to, że wszyscy pacjenci z T2DM odnoszą istotne korzyści z leczenia statynami (z ewentualnym dodatkiem ezetymibu), niezależnie od wyjściowej wartości LDL-C [8, 9]. W podgrupie chorych na cukrzycę, uczestników badania IMPROVE-IT ezetymib jako dodatek do terapii simwastatyną był szcze-gólnie skuteczny, zmniejszając względne ryzyko o 15% (95% CI: 6–22%), a bezwzględne o 5,5% [297]. W badaniu FOURIER wykazano, że terapia inhibitorem PCSK9 daje podobne korzystne wy-niki w grupie z i bez cukrzycy, jednakże z uwagi na większe ryzyko wyjściowe u pacjentów z cukrzycą, stwierdzono tendencję w kierunku więk-szego bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (2,7% bezwzględnego zmniejszenia głównych zdarzeń naczyniowych w okresie 3 lat) [298]. Warto zauwa-żyć, że w ramieniu z ewolokumabem uzyskano stężenie LDL-C 0,8 mmol/l (31 mg/dl). Takie same korzyści wykazano w badaniu *ODYSSEY Outcomes* u chorych na cukrzycę po OZW [299]. Wciąż czeka-my także na dodatkowe analizy dla nowych leków, inklisiranu oraz kwasu bempediowego. Ten ostatni może być rzeczywiście interesującą opcją terapeutyczną, ponieważ nie tylko zmniejsza stężenie LDL, nie-HDL, ale także hsCRP, a w największej metaana-lizie badań II i III fazy wykazał istotną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka nowych przypadków cukrzycy [222] (*Rozdział 9.10*).

Istnieją dowody na zwiększone ryzyko wystąpie-nia cukrzycy pod wpływem terapii statynami, szcze-gólnie u osób w stanie przedcukrzycowym, czynni-kami ryzyka cukrzycy, szczególnie tych leczonych intensywnie hipolipemizująco. Potencjalne ryzyko

wystąpienia cukrzycy nie powinno mieć wpływu na zalecenie terapii statynami, gdyż korzyści ser-cowo-naczyniowe powinny decydować o strategii leczenia, a te są nawet 5-krotnie wyższe niż ryzyko cukrzycy, szczególnie dla atorwastatyny i rosu-wastatyny [158]. Warto też podkreślić całkowity brak wpływu, a nawet poprawę wskaźników metabolicznych (stężenie glukozy, HbA_{1c}, HOMA-IR) przy lecze-niu pitawastatyną [150] (*Rozdział 9.1*). W badaniach RCT nie stwierdzono także, aby ezetymib i inhibito-ry PCSK9 zwiększały ryzyko wystąpienia cukrzycy.

W T2DM profil lipidowy często jest typowy dla dyslipidemii aterogennej i z tego względu dołą-czenie do statyn terapii fibratami może wiązać się z dodatkową korzyścią w postaci redukcji częś-tości zdarzeń sercowo-naczyniowych, jednak dowo-dy wspierające zalecenia takiego postępowania na chwilę obecną nie są wystarczające [9]. Należy jednak podkreślić, że dowody pochodzą z badań, które charakteryzowały się dużymi ograniczeniami metodologicznymi, a dodatkowe analizy podgrup potwierdziły istotne znaczenie leczenia fenofi-bratem u chorych z cukrzycą. Co więcej, obecne zalecenia ESC/EAS 2019, co zaaprobowano także w niniejszych wytycznych, podnosząc poziom reko-mendacji do IIa (z IIb), jednoznacznie wskazują, że u wszystkich osób z HTG leczonych statynami, tera-pię fibratem należy rozważyć przy stężeniu TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l). Pacjenci z T1DM ze współist-niejącą mikroalbuminurią i przewlekłą chorobą ne-rek powinni być leczeni statynami niezależnie od wyjściowych wartości LDL-C. Należy dążyć u nich do obniżenia wyjściowego stężenia LDL-C przynaj-mniej o 50% [9] (tab. 29).

10.3. Nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe

Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego i hiper-cholesterolemia to obok palenia tytoniu dwa głów-ne modyfikowalne czynniki ryzyka sercowo-naczy-niowego determinujące ryzyko sercowo-naczynio-we. Podejście obejmujące oddziaływanie na oba czynniki ryzyka w przypadku ich współistnienia jest podstawą prewencji pierwotnej i wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badanie WOBASZ II, które objęło w latach 2013–2014 losowo wybraną przekrojową próbę ponad 6000 osób w wieku 19–99 lat oceniono czę-stość współistnienia nadciśnienia tętniczego i hiper-cholesterolemii w populacji polskiej. Stwierdzono,

Tabela 29. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób z cukrzycą

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U osób z otyłością w stanie przedcukrzycowym i T2DM zaleca się redukcję masy ciała poprzez zmianę nawyków żywieniowych i wzmożony wysiłek fizyczny	I	A
Pacjenci z T2DM z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu obniżenia stężenia nie-HDL-C < 85 mg/dl ($< 2,2$ mmol/l)	I	A
Pacjenci z T2DM należący do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu obniżenia stężenia nie-HDL-C < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l)	I	A
Pacjenci po OZW z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²]) powinni być leczeni w celu redukcji stężenia LDL-C < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) oraz jako cel drugorzędowy w celu obniżenia stężenia nie-HDL-C < 70 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l)	IIb	B
U chorych z cukrzycą przy braku pożądanego efektu terapii z zastosowaniem statyn należy rozważyć dołączenie do leczenia ezetymibu	I	B
U osób z T2DM można rozważyć dołączenie fibratu do terapii statynami przy utrzymującym się stężeniu TG > 200 mg/dl ($2,3$ mmol/l)	IIa	B
U pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zaleca się stosowanie statyn	I	A

że u 34,5% mężczyzn i 31% kobiet (32,2% w całej populacji) współistnieją te dwa główne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [300]. Częstość współistnienia zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego zależy od wieku. W populacji osób w wieku 50–59 lat nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia współistnieją u prawie połowy osób (46,2%). Po 60. roku życia u ponad 50% populacji współistnieją zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze [300].

Badanie WOBASZ pozwoliło także na ocenę częstości kontroli nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych [300]. Częstość kontroli zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i zaburzeń lipidowych w całej populacji wyniosła 5,4% i w żadnej grupie wiekowej, poza osobami w wieku 80 lat i więcej, nie przekroczyła 10%. Należy podkreślić, że niska częstość kontroli mogła wynikać z niezadowolającego odsetka chorych leczonych farmakologicznie — spośród osób ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi jedynie 59% osób otrzymywało leczenie hipotensyjne i jedynie 31% osób leczenie hipolipemizujące. Wyodrębniono również czynniki związane z kontrolą nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że wyższy poziom wykształcenia i rozpoznana CVD wiążą się z uzyskaniem celów terapeutycznych, natomiast palenie tytoniu z gorszą kontrolą ciśnienia tętniczego i stężenia LDL-C [300] (Rozdział 13).

Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzy-

stwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku, które zaadaptowały wytyczne ESC/ESH z 2018 roku. Należy podkreślić konieczność wykorzystywania leczenia skojarzonego opartego na preparatach złożonych (1 krok terapii — preparat złożony dwuskładnikowy, i 2 krok terapii — preparat złożony trójskładnikowy) i uzyskiwania niższych niż dotychczas wartości ciśnienia tętniczego (120–129/70–79 mm Hg) u osób poniżej 65. roku życia [301, 302]. Wykazano, że uproszczenie terapii poprzez zastosowanie preparatów złożonych jest związane z poprawą stopnia stosowania się do zaleceń [303]. Dlatego cennym uzupełnieniem terapii są preparaty złożone oparte na leku/lekach hipotensyjnych i statynie. Dostępne w Polsce preparaty złożone zawierające dwa leki hipotensyjne i statynę oparte są na optymalnych i zgodnych z wytycznymi skojarzeniach długodziałających leków hipotensyjnych oraz silną, długodziałającą statynę, więc mogą być stosowane raz dziennie w godzinach porannych [301].

Należy zwrócić również uwagę na populację szczególnie, które powinny być poddawane częściej i bardziej wnikliwie niż osoby z populacji ogólnej, kontroli czynników ryzyka w tym wysokości ciśnienia tętniczego i parametrów lipidogramu:

- chorzy na nadciśnienie tętnicze z uszkodzeniami narządowymi (przerost lewej komory, albuminuria umiarkowanego stopnia) [301, 302, 304];
- kobiety z wywiadem przebytego stanu przedrzucawkowego lub nadciśnienia tętniczego wywołanego ciążą [305];

DO ZAPAMIĘTANIA

Nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemia współistnieją w populacji bardzo często. Stopień kontroli nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii jest zdecydowanie zbyt niski.

Leczenie nadciśnienia tętniczego opiera się na stosowaniu leczenia skojarzonego z wykorzystaniem preparatów złożonych. Dostępne są preparaty złożone łączące lek/leki hipotensyjne i statynę, których zastosowanie poprzez uproszczenie terapii i zwiększenie stopnia stosowania się do zaleceń (adherencji) może prowadzić do poprawy kontroli nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii.

Wyodrębniono wiele grup chorych, które z uwagi na wyższe niż oceniane za pomocą klasycznych skal ryzyko sercowo-naczyniowe wymagają wnikliwej kontroli ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu oraz podejmowania wcześniejszych i bardziej intensywnych decyzji terapeutycznych (np. chorzy na nadciśnienie tętnicze z uszkodzeniami narządowymi, kobiety z wywiadem stanów nadciśnieniowych związanych z ciążą, młode osoby z izolowanym nadciśnieniem skurczowym oraz chorzy z wtórnymi postaciami nadciśnienia tętniczego).

- młode osoby z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [306];
- chorzy z obturacyjnym bezdechem sennym [306];
- chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem [306];
- chorzy z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej [306].

Powyższe grupy chorych charakteryzują się dodatkowo zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym w związku z czym, również interwencje terapeutyczne powinny być wcześniejsze i bardziej intensywne w tych grupach.

10.4. Choroba niedokrwienna serca

10.4.1. Stabilne zespoły wieńcowe

Wszyscy chorzy z udokumentowaną miażdżycą tętnic wieńcowych należą do kategorii bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego lub ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z przedstawionymi wcześniej definicjami. Zasady postępowania w leczeniu zaburzeń lipidowych w tej grupie chorych pozostają takie same jak w przypadku innych pacjentów z grupy bardzo dużego i/lub ekstremalnego ryzyka. U chorych z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem leczenia jest obniżenie wyjściowego stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i dążenie do

wartości docelowej stężenia LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). U pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego należy również starać się obniżyć stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (choć nie jest to cel terapii), dążąc do wartości docelowej stężenia < 40 mg/dl (1 mmol/l) (tab. 10, 11).

Podstawą leczenia są silne statyny (atorwastatyna i rosuvastatyna) podawane w dużych dawkach pozwalających na uzyskanie wspomnianej powyżej redukcji powyżej 50% i osiągnięcie wyznaczonych celów terapeutycznych (tab. 18). U pacjentów poddawanych zabiegom angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) lub pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG, *coronary artery bypass grafting*) należy rozważyć podanie wysycającej dawki statyny przez planowanym zabiegiem, a cele leczenia pozostają identyczne jak podano powyżej.

Mimo swej dużej skuteczności monoterapia nawet najsilniejszymi statynami coraz rzadziej pozwala na osiągnięcie docelowych stężeń lipidów (obecnie odsetek ten nie przekracza 40%) [179]. W przypadku braku skuteczności leczenia intensywnymi dawkami statyn należy zawsze rozważyć leczenie skojarzone, dodając leki o innym mechanizmie działania. Podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu skojarzonym jest ezetymib, od 4 lat dostępny już w formach generycznych oraz w formie preparatów złożonych ze statyną podawanych jako tabletki złożone (polypill). W przypadku braku skuteczności leczenia skojarzonego statyną i ezetymibem należy dołączyć inhibitory PCSK9. W przypadku nietolerancji dużej dawki statyn należy zastosować małą dawkę statyny w skojarzeniu z innymi lekami, atorwastatynę i rosuvastatynę można także stosować co 2–3 dzień, zachowując istotne obniżenie stężenia LDL-C [307]. W przypadku pełnej nietolerancji statyn należy rozważyć leczenie ezetymibem, kwasem bempediowym lub inhibitorami PCSK9/inklisiranem, a nawet nutraceutykami w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.

W aktualnych wytycznych [9] zwracają uwagę znacznie niższe docelowe stężenia LDL-C w stosunku do poprzednich wytycznych. Na stanowisko to decydujący wpływ miały wyniki badań, w których łączono statyny z ezetymibem oraz statyny z inhibitorami PCSK9 i/lub ezetymibem. W historycznie pierwszym dużym badaniu przeprowadzonym u chorych ze świeżo przebyłym OZW, u których za-

Tabela 30. Zalecenia dotyczące docelowych wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) u chorych ze stabilnym zespołem wieńcowym z grupy bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka

Rekomendacja	Klasa	Poziom
W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ^a , a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl)	I	A
U pacjentów (1) z ASCVD, u których w okresie 2 lat wystąpiło drugie zdarzenie naczyniowe (niekoniecznie tego samego typu co pierwsze), (2) po OZW i z chorobą naczyń obwodowych lub chorobą wielołożyskową ^b (miażdżycy wielopoziomowej), (3) po OZW z wielonaczyniową chorobą wieńcową, (4) po OZW z FH oraz (5) po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) > 50 mg/dl lub hsCRP > 3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²]), pomimo leczenia statynami w maksymalnej tolerowanej dawce, można rozważyć jako wartość docelową stężenie LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl)	IIb	B
Rutynowe leczenie wstępne lub nasycenie (u osób otrzymujących statynę przewlekłe) dużą dawką statyny należy rozważyć u pacjentów poddawanych PCI z powodu OZW lub planowej PCI	IIa	B

^aTermin „wartość wyjściowa” odnosi się do stężenia LDL-C u osoby nieprzyjmującej żadnych leków zmniejszających stężenie LDL-C. U osób, które przyjmują lek (leki) zmniejszający stężenie LDL-C, należy oszacować przewidywane wyjściowe stężenie LDL-C (bez leczenia) na podstawie średniej skuteczności danego leku lub kombinacji leków w zmniejszaniu stężenia LDL-C; ^bchoroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) definiowana jest jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych — naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia obwodowe

stosowano silniejsze leczenie hipolipemizujące poprzez skojarzenie simwastatyny z ezetymibem (IM-PROVE-IT) wykazano istotnie wyższą skuteczność leczenia skojarzonego oraz lepsze wyniki odległe w porównaniu ze stosowaniem samej statyny [297]. W czasie 7-letniej obserwacji odległej stwierdzono także, że długotrwałe utrzymywanie niskiego stężenia LDL-C (< 55 mg/dl [$< 1,4$ mmol/l]) nie wiąże się z żadnymi ewidentnymi działaniami niepożądanymi [297]. Na kształt nowych zaleceń wpłynęły jeszcze lepsze wyniki terapii obniżającej stężenia LDL-C, które uzyskano po dołączeniu do klasycznej terapii inhibitorów PCSK9. W połączeniu z dużymi lub maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn i lub ezetymibem terapia alirokumabem i ewolokumabem zmniejsza stężenie LDL-C o 46–73% w porównaniu z placebo i o 30% w porównaniu z ezetymibem [308]. Z kolei w grupie pacjentów, którzy nie mogą stosować statyn, inhibitory białka PCSK9 podawane w skojarzeniu z ezetymibem zmniejszają stężenie LDL-C o ponad 60% i istotnie redukują objętość blaszki miażdżycowej [309]. Wykazano również, że zarówno alirokumab, jak i ewolokumab skutecznie zmniejszają stężenie LDL-C u pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego (a także ekstremalnego) ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem, hiper-Lp(a), chorobą naczyń obwodowych/miażdżycą wielopoziomową, po kilku incydentach naczyniowych, po udarze, u osób w podeszłym wieku [49]. Dodatkowo stwierdzono, że kilkuletnie utrzymywanie niskich stężeń LDL-C (nawet < 20 mg/dl [$< 0,5$ mmol/l]) nie powoduje pogorszenia się funkcji poznawczych ani większego ryzyka demencji u osób leczonych, a wręcz pro-

wadzi do zmniejszenia się śmiertelności całkowitej i istotnego zmniejszenia wystąpienia kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych [310].

Algorytmy postępowania u chorych z przewlekłym stabilnym zespołem wieńcowym przedstawiono w tabeli 30.

10.4.2. Ostre zespoły wieńcowe

Pacjenci, u których wystąpił OZW są obciążeni zwiększonym ryzykiem ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które w Polsce mogą dotyczyć nawet 20% pacjentów w ciągu 1 roku po incydencie. U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani nietolerancja statyn, zaleca się leczenie (rozpoczynanie lub kontynuowanie) silną statyną w dużej dawce (atorwastatyna w dawce 80 lub rosuvastatyna w dawce 40 mg/d.) najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C. Jeżeli po 4–6 tygodniach leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie uzyskuje się docelowych stężeń LDL-C, zaleca się rozpoczęcie terapii skojarzonej statyną z ezetymibem. Jeżeli po kolejnych 4–6 tygodniach takiego leczenia nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9. Oznacza to, że już po 8 tygodniach można rozpocząć leczenie inhibitorami PCSK9. U pacjentów, u których wystąpił OZW i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (jeśli to możliwe, to nawet podczas hospitalizacji z powodu OZW). Obecnie trwa ożywiona dyskusja co do możliwości leczenia ezety-

DO ZAPAMIĘTANIA

Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu chorych ze stabilnym zespołem wieńcowym są statyny.

U każdego chorego, a przede wszystkim u chorego po PCI lub CABG, należy dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl).

W leczeniu chorego po PCI w stosunku do stężenia LDL-C obowiązują zasady „im niżej, tym lepiej”, „im szybciej, tym lepiej”, „im dłużej, tym lepiej”.

U każdego chorego przed PCI lub CABG należy rozważyć nasycającą dawkę silnej statyny.

U każdego chorego spełniającego definicję ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl).

Leczenie hipolipemizujące u każdego chorego po PCI należy prowadzić dożywotnio.

Duży odsetek chorych po PCI wymaga leczenia skojarzonego, część z nich włączonego już w trakcie hospitalizacji (rozdział 9.8), w celu uzyskania celu terapeutycznego.

Bardzo pomocne w leczeniu, w tym służące poprawie współpracy z chorym, są dostępne na rynku preparaty łączone.

mibem w połączeniu ze statyną już w trakcie hospitalizacji. Pomimo że nie dysponujemy badaniami potwierdzającymi kliniczną skuteczność takiej terapii, to opierając się na zasadzie „im niżej, tym lepiej” oraz „im szybciej cel LDL-C będzie osiągnięty, tym lepiej”, autorzy niniejszych wytycznych rekomendują możliwość rozważenia leczenia skojarzonego statyną z ezetymibem w trakcie hospitalizacji, a szczególnie u pacjentów (1) już będących na leczeniu intensywnym/optymalnym, (2) u pacjentów leczonych statynami wciąż z wysokimi stężeniami LDL-C (> 100 mg/dl), (3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowo stężeniami LDL-C, dla których leczenie statyną nie pozwoli osiągnąć docelowego stężenia LDL-C po 4–6 tygodniach (> 120 mg/dl), (4) u pacjentów ekstremalnego ryzyka oraz (5) u chorych z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn (tab. 31, *Rozdział 9.8*, ryc. 5–8).

Podobnie jak u pacjentów ze stabilnym zespołem wieńcowym u chorych poddawanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej z powodu OZW należy rozważyć rutynowe leczenie wstępne lub nasycanie (u osób długotrwale otrzymujących statynę) dużą dawką statyny. Takie leczenie w OZW redukuje wielkość zawału serca [311]. Wstępne leczenie statyną zmniejsza też ryzyko ostrego uszkodzenia nerek wywołanego kontrastem po koronarografii lub PCI.

DO ZAPAMIĘTANIA

U każdego chorego z OZW serca należy jak najszybciej włączyć maksymalnie tolerowaną dawkę statyny bez względu na wynik lipidogramu.

U każdego chorego z OZW należy rozważyć podanie nasycającej dawki silnej statyny przed PCI.

U każdego chorego po OZW należy dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) możliwie jak najszybciej w celu skutecznej prewencji kolejnych incydentów.

U każdego chorego spełniającego definicję ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dążyć do osiągnięcia stężeń LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl).

Leczenie hipolipemizujące u każdego chorego po OZW należy prowadzić dożywotnio.

Duży odsetek chorych po OZW wymaga leczenia skojarzonego w celu uzyskania celu terapeutycznego.

Pomocne w leczeniu, w tym służące poprawie współpracy z chorym, są dostępne na rynku preparaty łączone.

Jeśli schemat leczenia oparty na statynach nie jest tolerowany w żadnej dawce (nawet po próbie ponownego włączenia — zjawisko *rechallenge*), należy rozważyć zastosowanie ezetymibu w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami PCSK9 [312]. Algorytmy postępowania u chorych z zawałem serca, w tym u chorych z ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym przedstawiono na rycinach 5–8.

10.5. Udar mózgu

Stosowanie statyn w profilaktyce pierwotnej pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwienego mózgu o 22% [313]. Pacjenci po udarze lub po incydencie przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) są obarczeni większym ryzykiem wystąpienia kolejnego incydentu mózgowego (nawet o 40%), ale też innych poważnych incydentów sercowo-naczyniowych [9]. Chorzy po udarze mózgu na podłożu miażdżycowym wymagają intensywnego leczenia hipolipemizującego, tym bardziej że wyniki metaanalizy badań randomizowanych obejmujących przeszło 170 000 chorych wskazują, że redukcja stężenia LDL-C o $1,0$ mmol/l (38 mg/dl) przez statyny powoduje zmniejszenie ryzyka poważnych zdarzeń naczyniowych (zawał serca, zgon z powodu choroby wieńcowej, udar z jakiegokolwiek przyczyny lub rewaskularyzacja wieńcowa) o około 22%, a wszystkich udarów mózgu o 17% [159]. Chorzy po udarze mózgu powinni być klasyfikowani do grup bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka

Tabela 31. Zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U wszystkich pacjentów z OZW, u których nie występują przeciwwskazania ani pewny wywiad nietolerancji, zaleca się rozpoczęcie lub kontynuowanie terapii statyną w dużej dawce najwcześniej, jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C	I	A
Stężenie lipidów należy ocenić ponownie 4–6 tygodni po OZW, aby ustalić czy osiągnięto zmniejszenie stężenia LDL-C $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jego docelowe stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Należy wówczas ocenić bezpieczeństwo leczenia i odpowiednio dobrać stosowane dawki statyn	IIa	C
Jeżeli po 4–6 tygodni leczenia statyną w największej tolerowanej dawce nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się połączenie statyny z ezetymibem	I	B
U pacjentów po OZW, a szczególnie u chorych (1) już będących na leczeniu intensywnym/optimalnym, (2) leczonych statynami z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C (> 100 mg/dl), (3) u pacjentów nieleczonych z wyjściowo stężeniami LDL-C, dla których leczenie statyną nie pozwoli osiągnąć docelowego stężenia LDL-C po 4–6 tygodniach (> 120 mg/dl), w tym pacjentów z FH, (4) u pacjentów ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz (5) z częściową lub całkowitą nietolerancją statyn, można rozważyć rozpoczęcie leczenia skojarzonego statyny z ezetymibem w trakcie hospitalizacji	IIb	C
Jeżeli po 4–6 tygodni leczenia statyną w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto docelowych wartości LDL-C, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9	I	A
U pacjentów z potwierdzoną nietolerancją statyn lub w razie przeciwwskazań do stosowania statyn zaleca się stosowanie ezetymibu	IIa	C
U pacjentów, u których wystąpił OZW i nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C mimo stosowania statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem, należy rozważyć dodanie inhibitora PCSK9 niezwłocznie po zdarzeniu (podczas hospitalizacji z powodu OZW, jeśli to możliwe)	IIa	C

LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; OZW — ostry zespół wieńcowy; PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) — konwertaza proproteinowa subtylizyny/keksyny typu 9

sercowo-naczyniowego (jako osoby z chorobą wieńcową), a w postępowaniu terapeutycznym należy dążyć do obniżenia wyjściowego stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i dążenie do uzyskania docelowego stężenia LDL-C odpowiednio < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) i < 40 mg/dl (1 mmol/l) (tab. 10, 11).

Osoby z udarem krwotocznym często nie odnoszą korzyści z leczenia hipolipemizującego, a wręcz terapia taka może być szkodliwa, jeżeli ta postać udaru wystąpiła u pacjentów bez miażdżycy [314]. Należy jednak w tym kontekście zwrócić uwagę,

że czym innym jest brak korzyści u osób po udarze krwotocznym, a ryzyko tego udaru przy intensywnej terapii hipolipemizującej (statynami lub terapią skojarzoną, w tym z zastosowaniem inhibitorów PCSK9) i osiągniętych nawet ekstremalnie niskich wartościach LDL-C (< 20 mg/dl). Dostępne dane z ostatnich metaanaliz badań randomizowanych i obserwacyjnych nie potwierdzają występowania takiego związku [315–317].

10.6. Choroba naczyń obwodowych

Dominującą przyczyną ($> 95\%$) występowania przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych i ich amputacji są zmiany miażdżycowe. Objawy niedokrwienia kończyn dolnych w postaci chromania przestankowego mogą być czasami pierwszą kliniczną manifestacją ogólnoustrojowej miażdżycy [9]. Zmiany miażdżycowe w tętnicach obwodowych są niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym również OZW i udaru mózgu. W celu poprawy rokowania chorych z miażdżycą tętnic obwodowych należy pilnie wdrożyć aktywne postępowania zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne [10]. Terapia hipolipemizująca w tej grupie pacjentów nie tylko przyczynia się do zahamowania postępu miażdżycy w obwodowym łożysku tętnicznym, ale

DO ZAPAMIĘTANIA

W prewencji pierwotnej udaru mózgu pacjentom z innymi chorobami o podłożu miażdżycowym należy zalecać leczenie statynami.

U chorych po przebytych udarze mózgu lub TIA na podłożu miażdżycowym podstawą leczenia są statyny o intensywnym działaniu hipolipemizującym lub intensywne złożone leczenie hipolipemizujące, tak by osiągnąć cel terapii możliwie jak najszybciej.

Nie ma potwierzonego związku przyczynowo-skutkowego między intensywnym leczeniem hipolipemizującym (statyny, leczenie złożone, w tym inhibitory PCSK9), i w konsekwencji bardzo niskimi stężeniami LDL-C, a ryzykiem wystąpienia udaru krwotocznego.

zmniejsza ryzyko groźnych zdarzeń w innych łożyskach (wieńcowe, mózgowie) [9]. Dlatego w ostatnim czasie mówi się nie tylko o chorobie naczyń obwodowych, ale o chorobie wielołożyskowej, definiowanej jako zajęcie co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych. Szczególnie teraz, w erze innowacyjnych terapii, dostępne są analizy, wskazujące, że intensywna terapia hipolipemizująca, przede wszystkim złożona z inhibitorami PCSK9, może przełożyć się na bardzo istotne zmniejszenie ryzyka pacjenta z chorobą wielołożyskową, a korzyści są tym większe, im bardziej zaawansowana choroba (więcej łożysk zajętych). Dane z alirokumabem wskazują, że takie leczenie może przełożyć się nawet na 13-procentową bezwzględną redukcję ryzyka, z korzyściami obserwowanymi u co 7–8 pacjenta (NNT = 8) [113].

W metaanalizie 18 badań klinicznych, obejmującej ponad 10 000 pacjentów z miażdżycą kończyn dolnych, wykazano, że terapia hipolipemizująca powoduje blisko 20-procentową redukcję ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i o 14% zmniejsza śmiertelność z dowolnej przyczyny [314]. Chorzy z miażdżycą naczyń obwodowych (chorobą wielołożyskową) powinni być klasyfikowani do grup bardzo dużego i ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w postępowaniu terapeutycznym należy dążyć do obniżenia wyjściowego stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i uzyskania docelowego stężenia LDL-C odpowiednio < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) i < 40 mg/dl (1 mmol/l) (tab. 10, 11).

DO ZAPAMIĘTANIA

U pacjentów z miażdżycą obwodową cele terapeutyczne i sposób postępowania są identyczne jak u innych pacjentów z grupy bardzo dużego/ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z chorobą naczyń obwodowych bardzo ważną jest nefarmakologiczna modyfikacja stylu życia, w tym niepalenie tytoniu oraz zwiększona regularna aktywność fizyczna (tab. 15, rozdział 8.5), w tym trening marszowy (nie tylko korzystnie wpływa na stężenie lipoprotein, ale stymuluje rozwój krążenia obocznego i usprawnia metabolizm niedokrwionych mięśni).

U pacjenta z czynnikami ryzyka oraz z CVD należy zawsze pamiętać o ocenie i monitorowaniu obwodowego łożyska naczyniowego pod kątem zmian miażdżycowych [wskaźnik kostka–ramię (ABI)], dopplerowska ultrasonografia).

10.7. Niewydolność serca

W wielu dostępnych badaniach wykazano, że leczenie statynami pacjentów z chorobą niedokrwieną serca, a także w ramach tak zwanej prewencji pierwotnej zmniejsza ryzyko wystąpienia niewydolności serca [8, 9, 318]. Wykazano również, że stosowane w powyższych grupach statyny w dużych dawkach zmniejszają ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z małymi dawkami [318]. Pacjenci z zaawansowanymi postaciami przewlekłej niewydolności serca charakteryzują się zazwyczaj niższymi stężeniami cholesterolu [9, 318]. W odróżnieniu od osób bez niewydolności serca niskie stężenie cholesterolu u pacjentów z niewydolnością serca wiąże się z gorszym rokowaniem. Chociaż wyniki badań obserwacyjnych sugerują korzystny wpływ statyn na ryzyko zgonu u osób z niewydolnością serca, to takiego efektu nie potwierdzono w badaniach interwencyjnych (pomimo wielu błędów metodologicznych tych badań). Wykazano jednak bezpieczeństwo stosowania statyn u pacjentów z niewydolnością serca [318–321].

Wskazuje się, że rola leczenia hipolipemizującego może się nieco różnić w zależności od funkcji skurczowej lewej komory serca, co ma być związane z różną etiologią i różnymi mechanizmami prowadzącymi do rozwoju niewydolności serca [320–322]. Opinie oparte na analizie mechanizmów patogenetycznych niewydolności serca oraz na mechanizmach działania statyn, ale nie na wynikach dużych badań klinicznych wskazują na potencjalnie większe korzyści w grupie osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Nie wykazano, by leczenie statyną zmniejszało ryzyko zgonu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, jednak metaanaliza 12 kontrolowanych placebo badań z losowym doborem grup wskazuje, że leczenie statyną może być związane ze zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 12% (przedział ufności: 8–16%) [323]. Nie dysponujemy wynikami badań z losowym doborem do grup, w których oceniano skuteczność statyn u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Jednak analizy badań obserwacyjnych sugerują zasadność oczekiwania takich korzyści [320].

Podsumowując, na podstawie aktualnych danych naukowych nie zaleca się stosowania statyn, gdy jedynym wskazaniem jest niewydolność serca. Natomiast uzasadnione wydaje się kontynuowanie

DO ZAPAMIĘTANIA

Nie należy stosować terapii hipolipemizującej statynami, gdy jedynym wskazaniem jest niewydolność serca.

Należy kontynuować leczenie statyną u pacjentów z CAD, u których rozwija się niewydolność serca. Dyskontynuacja leczenia to jeden z najczęstszych błędów obserwowanych wśród osób zajmujących się pacjentami z niewydolnością serca.

wanie leczenia statyną u osób, u których rozwija się niedokrwienna niewydolność serca. Niebezpośrednie porównanie skuteczności statyn lipofilnych i hydrofilnych u pacjentów z niewydolnością serca wskazuje na mniejsze ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej statyną lipofilną (atorwastatyna, pitawastatyna, simwastatyna) w porównaniu z grupą leczoną hydrofilną rosuwastatyną [324]. Obecnie nie ma wciąż danych dotyczących skuteczności inhibitorów PCSK-9 u pacjentów z niewydolnością serca. Z kolei leczenie kwasami omega-3 nienasyconymi może przynosić niewielką korzyść, jak wykazano w badaniu GISSI-HF (zmniejszenie ryzyka zgonu o 9%) [325], chociaż do badania włączono stosunkowo niewielką liczbą pacjentów z niewydolnością bez względu na etiologię i zastosowano tylko 1 g mieszaniny kwasów omega-3 dziennie, co z punktu widzenia naszej dzisiejszej wiedzy jest to dawka nieefektywna w kontekście uzyskania istotnej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych (obecnie rekomenduje się co najmniej 2 g dziennie, docelowo 4 g) [325] (tab. 13, 14) (*Rozdział 8.4 oraz 9.9*).

10.8. Przewlekła choroba nerek

U chorych z przewlekłą chorobą nerek zaleca się wczesną ocenę pełnego profilu lipidowego. U tych osób najczęściej obserwuje się aterogenną dyslipidemię, nierzadko z prawidłowym lub niewiele podwyższonym LDL-C oraz podwyższonymi stężeniami Lp(a) [326]. Kategoryzacja ryzyka sercowo-naczyniowego oparta jest zarówno na stopniu zaawansowania przewlekłej choroby nerek, stężeniu cholesterolu, jak i innych cechach klinicznych oraz cechach demograficznych. Osoby z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek należą do grupy bardzo dużego (gdy eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub dużego (gdy eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 5).

U osób z przewlekłą chorobą nerek bezpośredni związek między stężeniem cholesterolu a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest słabszy niż w populacji ogólnej [327]. Wyniki metaanalizy 28 badań z losowym doбором do grup wskazują, że względne korzyści wynikające z leczenia hipolipemizującego zmniejszają się wraz z postępem przewlekłej choroby nerek. I tak ryzyko względne wystąpienia incydentu naczyniowego związane ze zmniejszeniem stężenia LDL-C o 1 mmol/l za pomocą statyny wynosi 0,78 (95% CI: 0,75–0,82) u osób z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oraz 0,76 (0,70–0,81), 0,85 (0,75–0,96), 0,85 (0,71–1,02) i 0,94 (0,79–1,11) u osób z eGFR w zakresie odpowiednio 45–60 ml/min/1,73 m², 30–45 ml/min/1,73 m², < 30 ml/min/1,73 m² niebędących w czasie dializoterapii oraz leczonych dializami (p dla trendu: 0,008) [328]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy, wskazując na brak korzyści u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek i u chorych dializowanych [329], brak lub niewielki wpływ na poszczególne parametry wydolności nerek (zależne od czasu trwania terapii) oraz zmniejszenie efektu redukcji poszczególnych frakcji lipidowych w tej grupie chorych [330, 331]. Można to tłumaczyć na wiele sposobów, jednym z nich jest brak realnej możliwości działania statyn ze względu na nasilony stan zapalny i kalcyfikację naczyń, należy wspomnieć także fakt, że (ciężka) przewlekła choroba nerek tak silnie modyfikuje ryzyko sercowo-naczyniowe, że leczenie statynami nie ma już możliwości tego ryzyka istotnie zmniejszyć.

Podobne relacje obserwuje się przy analizie związku stosowania statyn z ryzykiem występowania innych punktów końcowych, w tym ryzykiem zgonu z wszystkich przyczyn. Może to być spowodowane relatywnie większym odsetkiem zgonów z przyczyn nienaczyniowych u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą nerek, a także trudnościami w prawidłowym rozpoznawaniu incydentów naczyniowych z powodu ich nietypowych objawów u osób z niewydolnością nerek [332]. Jak wspomniano, nie wykazano dotąd wpływu leczenia hipolipemizującego na rokowanie w grupie pacjentów w trakcie dializoterapii, natomiast dostępne dane naukowe uzasadniają zalecanie statyn pacjentom po przeszczepieniu nerki [333].

Ezetymib w połączeniu ze statyną zmniejsza ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [334], chociaż badanie SHARP nie dało jednoznacznych

odpowiedzi, pomimo że wykazało 17-procentową redukcję głównego punktu końcowego. W badaniu popełniono błędy metodologiczne, polegające na zmianie punktu końcowego w trakcie badania (oceniało tzw. główne incydenty miażdżycowe), czy też na braku grupy kontrolnej — leczenia statynami w monoterapii, więc trudno opierać się wyłącznie na wynikach z tego badania [335].

Dowodzono, że w wybranych grupach chorych z przewlekłą chorobą nerek stosowanie fibratu może zmniejszać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale nie śmiertelność ogólną [336]. Jednak o ile statyny korzystnie wpływają na przesączanie kłębuszkowe oraz na wielkość białkomoczu, to stosowanie fibratów może wiązać się ze zwiększeniem stężenia kreatyniny [336]. Wykazano ogromną skuteczność inhibitorów PCSK9 w zakresie obniżania stężenia LDL-C, a także w zakresie zmniejszenia ryzyka występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów przewlekłą chorobą nerek (przy eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m²), która jest podobna do ich skuteczności w innych grupach chorych [337, 338]. Co ciekawe, badania z inkliiranem wskazują, że może to być pierwsze leczenie hipolipemizujące, które będzie mogło mieć zastosowanie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek z eGFR między 15–30 ml/min/1,73 m² [339].

Bezpieczeństwo leczenia hipolipemizującego jest szczególnie ważne w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek. Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych zależy od stężenia leku lub jego metabolitów we krwi, na które wpływają zarówno dawka leku, jak i funkcja nerek. U osób z przewlekłą chorobą nerek obserwuje się zwiększone ryzyko występowania interakcji lekowych. Zasadne jest preferowanie leków w większości metabolizowanych i wydalanych przez wątrobę (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, ezetymib) [340]. W niektórych badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo atorwastatyny i rosuwastatyny u osób z przewlekłą chorobą nerek wykazywano korzystniejszy wpływ atorwastatyny [341].

Generalnie docelowe stężenie LDL-C u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie odbiega od docelowego stężenia cholesterolu w innych grupach chorych i zależy w pierwszym rzędzie od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Z powodów obaw o bezpieczeństwo należy rozważyć stopniową eskalację siły leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą

nerek [340]. Lekami hipolipemizującymi pierwszego wyboru u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek powinny być statyny. Część analiz wskazuje, że spośród przedstawicieli tej grupy leków jedynie atorwastatyna i rosuwastatyna mają udowodniony wpływ na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek [342]. Przy czym atorwastatyna rzadziej wymaga modyfikowania dawki z powodu funkcji nerek. Obawy o bezpieczeństwo stosowanej terapii mogą uzasadniać preferowanie stosowania terapii statyną w małych dawkach skojarzonej z ezetymibem w porównaniu z monoterapią statyną stosowaną w dużej dawce [9]. Nie zaleca się jednoczesnego leczenia statyną i fibratem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [340]. Należy podkreślić, że dane wciąż są niewystarczające, a zalecenia oparte na zaledwie kilku dużych badaniach z losowym doбором do grup, metaanalizach oraz analizach *post-hoc* podgrup pacjentów uczestniczących w dużych badaniach klinicznych.

Podsumowując, pacjenci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek należą do grupy bardzo dużego (gdy eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) lub dużego (gdy eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²) ryzyka sercowo-naczyniowego. Intensywne leczenie hipolipemizujące jest zalecane u pacjentów niewymagających dializoterapii. Lekami pierwszego wyboru są statyny, u osób, które nie osiągną celu terapeutycznego należy rozważyć leczenie skojarzone z ezetymibem i inhibitorami PCSK9. U chorych dializowanych, bez ASCVD, leki hipolipemizujące nie powinny być włączane lub wymaga to dużej ostrożności (tab. 32).

10.9. Dzieci i młodzież

W odniesieniu do dzieci i młodzieży brakuje wiarygodnych danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia zaburzeń lipidowych. Panuje przekonanie, że leczenie należy rozpoczynać już w wieku dziecięcym, ale punkt czasowy rozpoczęcia terapii jest najczęściej umowny [343]. Odłożenie stosownej terapii do wieku dorosłego, szczególnie u dzieci obarczonych ryzykiem, może być przyczyną wystąpienia chorób serca i naczyń już w młodym wieku czy u młodych dorosłych. Zalecenia w omawianym zakresie są w dużej części ekstrapolowane z badań przeprowadzonych nad FH oraz z badań u dorosłych [343].

Celem leczenia dyslipidemii u dzieci i młodzieży jest uzyskanie stężenia LDL-C < 130 mg/dl

Tabela 32. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek należą do grupy bardzo dużego (gdy eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²) lub dużego (gdy eGFR 30–60 ml/min/1,73 m ²) ryzyka sercowo-naczyniowego	I	A
U pacjentów niewymagających dializoterapii zaleca się stosowanie intensywnego leczenia hipolipemizującego, w pierwszym rzędzie przy użyciu leku z grupy statyn, a w dalszej kolejności leczenia skojarzonego statyną i ezetymibem	I	A
U pacjentów niewymagających dializoterapii, jeśli nie zostanie osiągnięty cel LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny i ezetymibu, należy rozważyć skojarzenie z inhibitorem PCSK9	Ila	B
Jeśli pacjent wymaga rozpoczęcia dializoterapii, zaleca się kontynuację dotąd stosowanego leczenia statyną lub statyną z ezetymibem	Ila	C
Nie zaleca się włączania leków hipolipemizujących u chorych wymagających dializoterapii, przy nieobecności CVD spowodowanej przez miażdżycę	III	A

(< 3,4 mmol/l, poniżej 95 percentyla) lub jego obniżenie o 30–50%. U dzieci z cukrzycą oraz FH i wywiad rodzinnym wskazującym na chorobę wieńcową przed 40. rokiem życia zalecane jest uzyskanie stężenia LDL-C < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) lub redukcja o co najmniej 50% [344–346]. Jak dotąd, nie udało się ustalić podobnych punktów odcięcia dla nie-HDL-C i TG.

Lecnicze dyslipidemii u dzieci i młodzieży obejmuje szeroką edukacją zdrowotną, zmiany stylu życia oraz farmakoterapię. Edukacja powinna dotyczyć wszystkich członków rodziny dziecka. Zakres i sposób przekazywanych informacji powinien uwzględniać wiek dziecka i efektywność komunikowania się z opiekunami. Konieczne jest zaplanowanie wystarczającej ilości czasu na przekazanie informacji, a w razie potrzeby realizacja tego zadania nawet w czasie wielu wizyt. Informacje powinny dotyczyć przyczyn i skutków zaburzeń lipidowych, czynników ryzyka chorób serca i naczyń oraz zasad i znaczenia terapii. Należy stosować zindywidualizowane poradnictwo oraz ujawnić poglądy, obawy i wątpliwości młodego pacjenta i jego rodziny. Również decyzje dotyczące postępowania powinny być podejmowane wspólnie. Zasadne jest minimalizowanie ryzyka przekazywania sprzecznych rad, zwłaszcza przez lekarzy i pielęgniarki tej samej praktyki, ale także przez personel medyczny opieki specjalistycznej. Ułatwieniem w realizacji zadań edukacyjnych są wypracowane wcześniej, właściwe relacje terapeutyczne oraz znajomość uwarunkowań psychospołecznych, zarówno tych ułatwiających (np. pozytywne emocje, wysoki status socjalny), jak i utrudniających zmianę zachowań (stres, napięcia w rodzinie, izolacja społeczna) [8, 344, 345]. Zmiany w zakresie stylu życia obejmują wprowadzenie i utrwalenie prawidłowego sposobu odżywiania, nacisk na zwiększenie

aktywności fizycznej, normalizację masy ciała, zapobieganie paleniu biernemu, a u młodzieży zakaz palenia czynnego oraz konsumpcji alkoholu. Zmiany stylu życia należy wprowadzić u każdego dziecka już powyżej 2. roku życia, u którego stwierdza się stężenie LDL-C > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) oraz/lub występuje podwyższone stężenie TG (dzieci < 10 lat z TG ≥ 100mg/dl [≥ 1,1 mmol/l]; dzieci 10–19 lat z TG ≥ 130 mg/dl [1,5 mmol/l]) [344, 345].

Leczenie dietetyczne należy wprowadzić u każdego dziecka z dyslipidemią powyżej 2. roku życia. Wcześniejsze zmiany w diecie powinny być wdrażane przez doświadczonego lekarza w poradni specjalistycznej, współpracującego z dietetykiem. Zaleca się, by w całym procesie leczenia, jeśli to jest możliwe, brał udział dietetyk. Szczególnie, że wszystkie zmiany dietetyczne wymagają uważnego monitorowania prawidłowości rozwoju dziecka [347]. Jeśli w praktyce lekarza rodzinnego efekt leczenia dietetycznego jest niewystarczający, należy skierować pacjenta i rodzinę do konsultacji dietetycznej (wykracza poza opiekę gwarantowaną w ramach NFZ) lub do poradni specjalistycznej (kardiologicznej, chorób metabolicznych), która zapewnia takie świadczenia. Podwyższone stężenie LDL-C jest wskazaniem do: zmniejszenia podaży energii pochodzącej z tłuszczów do 30%, w tym < 7% z tłuszczów nasyconych (im mniej, tym lepiej), zastąpienia tłuszczów nasyconych nienasyconymi (w tym przede wszystkim wielonienasyconymi) oraz ograniczenia podaży cholesterolu < 200 mg/d. [9, 348] (*Rozdział 8*). Badania kliniczne potwierdziły prawidłowy rozwój dzieci, u których stosowano dietę z ograniczeniem tłuszczu, pod warunkiem zapewnienia potrzeb energetycznych i mikrośladników [9, 111, 348, 349]. Rekomendo-

Tabela 33. Rekomendacje dotyczące stylu życia u dzieci z zaburzeniami lipidowymi

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U wszystkich dzieci w wieku > 2. roku życia i młodzieży z zaburzeniami lipidowymi jako leczenie pierwszego wyboru zalecane jest wczesne wprowadzenie zmian stylu życia	I	A
Wskazana jest prawidłowa dieta, zwiększenie aktywności fizycznej, normalizację masy ciała i zaprzestanie spożywania alkoholu i palenia papierosów	I	A
Zalecane jest zapewnienie odpowiedniego (dobrze zbilansowanego) spożycia składników odżywczych i kalorii w celu utrzymania prawidłowego rozwoju oraz prowadzenie systematycznego monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa interwencji dietetycznej	I	B
W przypadku pierwotnej prewencji sercowo-naczyniowej rozpoczęcie farmakoterapii wskazane jest po 6 miesiącach, jeśli zmiany stylu życia nie są wystarczające	I	A
Terapię statynami należy rozważyć u dzieci w wieku ≥ 10 . roku życia bez czynników ryzyka z utrzymującym się LDL-C > 190 mg/dl, a z czynnikami ryzyka przy LDL-C > 160 mg/dl, od małej dawki statyny, stopniowo ją zwiększając	Ila	B
U dzieci z FH rozpoczęcie farmakoterapii można rozważyć w młodszym wieku, tj. po przekroczeniu 8. roku życia	IIb	C

wane jest zwiększone spożycie błonnika pokarmowego (w ilościach około 10 g w 5. rż., 15 g w 10. rż. oraz 20 g w 15. rż.), ryb morskich, warzyw, owoców, orzechów i nasion, konsumpcja odtłuszczonego mleka, wprowadzenie do diety steroli i stanoli roślinnych (do 2 g/d.) [345, 350]. Podwyższone stężenie TG jest wskazaniem do zmniejszenia spożycia cukrów prostych, zwiększenia zawartości w diecie błonnika i cukrów złożonych oraz redukcji masy ciała [351].

Należy motywować rodziców do istotnego ograniczenia lub zakazu oglądania telewizji przez dzieci w wieku poniżej dwóch lat. Starszym dzieciom należy zalecić ograniczenie czasu spędzonego przed telewizorem lub komputerem możliwie do 2 godzin dziennie oraz ćwiczenia i zwiększenie aktywności ruchowej do 90 minut dziennie [347, 352].

Farmakoterapię należy wdrażać po 6 miesiącach modyfikacji stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych. Nie określono jej długotrwałej efektywności i bezpieczeństwa. Statyny są dobrze tolerowane, szczególnie że w populacji dziecięcej zdecydowanie rzadziej stosuje się bardzo intensywne dawki [353]. Wartości, przy których zalecane jest włączenie farmakoterapii u dzieci i młodzieży ≥ 10 lat przedstawiono w tabeli 34.

Terapię statynami lekarz rodzinny może wdrożyć u dzieci ≥ 10 . roku życia [z wyjątkiem dzieci z FH, gdzie Forum Ekspertów Lipidowych w Polsce rekomenduje stosowanie statyn > 8. roku życia (coraz więcej danych przemawia za tym, by ten wiek obniżyć nawet do 6 lat), a u dzieci z HoFH < 8. roku życia przy stężeniach LDL-C > 500 mg/dl (12,9 mmol/l)] [344]. Należy kierować się wynikami wykonanymi 2-krotnie (w okresie 2 tygodni do 3 miesięcy) na

czczo oraz oceną czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Leczenie rozpoczyna się od najmniejszej, dostępnej dawki, podawanej raz dziennie, wieczorem [344]. Dawkę należy zwiększać powoli, w zależności od uzyskanego efektu leczniczego, monitorując wystąpienie potencjalnych działań niepożądanych. Przed leczeniem należy oznaczyć aktywność aminotransferaz oraz kinazy kreatynowej [8, 344, 354]. Leczenie ezetimibem powinno rozpocząć się pod nadzorem lekarza w poradni specjalistycznej. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego leku u osób < 17. roku życia, chociaż nie ma też danych na jakiegokolwiek ryzyko związane z przyjmowaniem leku. Brak też precyzyjnych zaleceń dotyczących dawkowania — w tym przypadku autorzy niniejszych zaleceń kierują się danymi dla populacji dla dorosłych, wskazując na dawkę 10 mg/d. Zasady stosowania nowych możliwości terapeutycznych, mipomersenem [355] lub inhibitorami PCSK9, nie zostały wciąż określone u dzieci, chociaż w leczeniu FH leki te dają pewne nadzieje na przyszłość, szczególnie po zakończeniu badań z alirokumabem i ewolokumabem zarówno u dzieci z HoFH, jak i HeFH. Dostępne wyniki zarówno z badania Odyssey KIDS, jak i HAUSER-RCT wskazują na bezpieczeństwo inhibitorów PCSK9 w populacji dziecięcej i dużą skuteczność (redukcja LDL-C od 44,5 do 46%) [356, 357]. Rozpoczęto także badania z zastosowaniem inkilisiranu u dzieci z FH (badanie ORION 13 i 16). Dawkowanie leków hipolipemizujących u dzieci oraz działania niepożądane i przeciwwskazania przedstawiono w tabeli 35. Jeśli zmiany stylu życia i maksymalne dawki statyn nie zapewniają docelowego stężenia LDL-C, można rozważyć łączenie leków hipolipemizujących [358].

Tabela 34. Rozpoczynanie farmakoterapii u dzieci i młodzieży, czynniki ryzyka i stężenie lipidów

Charakterystyka pacjenta	Parametr lipidowy i stężenie
Bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowych	LDL-C \geq 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
Z jednym czynnikiem dużego ¹ ryzyka i dwoma czynnikami pośredniego ² ryzyka, z wywiadem rodzinnym wczesnej CVD (przed 55. rż.)	LDL-C \geq 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
Z cukrzycą lub z FH	LDL-C \geq 130 mg/dl (3,4 mmol/l)
Bez lub z czynnikami ryzyka	TG \geq 200 mg/dl (2,2 mmol/l)

¹Czynniki dużego ryzyka: nadciśnienie wymagające farmakoterapii, niewydolność nerek, BMI $>$ 97. percentyla; ²czynniki pośredniego ryzyka: nadciśnienie tętnicze bez farmakoterapii, HDL $<$ 1,0 mmol/l (40 mg/dl), BMI 95.–97. percentyla, przewlekła choroba zapalna (reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy), zespół nefrotyczny

DO ZAPAMIĘTANIA

Leczenie zaburzeń lipidowych należy rozpocząć w wieku dziecięcym, gdyż odłożenie terapii do wieku dorosłego może być przyczyną wystąpienia CVD już w młodym wieku.

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

Edukacją zdrowotną powinien być objęty zarówno pacjent, jak i wszyscy członkowie jego rodziny. Zalecenia w zakresie stylu życia obejmują podobne elementy jak u osób dorosłych; przy ich wprowadzaniu należy uwzględnić także inne, modyfikowalne czynniki ryzyka; leczenie dietetyczne w praktyce lekarza rodzinnego należy rozpocząć dopiero u dziecka, które przekroczyło 2. rok życia.

Farmakoterapię należy wprowadzić po 6 miesiącach zmian stylu życia, gdy nie osiągnięto celów terapeutycznych; statyny można wdrożyć u dzieci \geq 10. roku życia ($>$ 8. rż. u dzieci z HeFH).

W przypadku HTG farmakoterapia jest na ogół zarezerwowana dla pacjentów z wysokim stężeniem TG ($>$ 500 mg/dl — ryzyko OZT, potrzeba pilnego

obniżenia) i chorobami genetycznymi (*Rozdział 9.9*). Dziecko powinno zostać skierowane do poradni specjalistycznej w celu szczegółowej diagnostyki występowania podwyższonych stężeń TG, a do rozważenia pozostaje możliwość leczenia statynami, fibratami i kwasami tłuszczowymi omega-3 [359, 360].

10.10. Osoby w podeszłym wieku

Cholesterol jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej, niezależnie od wieku, chociaż zależność ta jest nieco słabiej wyrażona u osób w podeszłym wieku. Obniżenie stężenia TC o 1 mmol/l (38,7mg/dl) wiąże się z redukcją śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku 40–49 lat o około 50%, u chorych w wieku 80–89 lat już tylko o 15% (HR: 0,85) [361, 362].

Najważniejszą metodą zapobiegania CVD w podeszłym wieku jest propagowanie zdrowego trybu życia. Metaanaliza 28 randomizowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów po 75. roku życia wykazała, że leczenie statynami powodowało zmniejszenie względnego ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 21% (RR: 0,79, 95%

Tabela 35. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń lipidowych u dzieci i młodzieży dostępne w Polsce

Nazwa leku	Dawkę (wstępna maksymalna)	Możliwe działania niepożądane	Przeciwwskazania u dzieci
Statyny			
Simwastatyna	5–40 mg	Wzrost aminotransferaz wątrobowych, mialgia, miopatia, rhabdomyoliza (bardzo rzadko), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, zmęczenie, bezsenność, bóle głowy, zmiany skórne, neuropatia obwodowa, zespół toczniopodobny	Nadwrażliwość na lek, miopatia w związku z podawaniem statyn, aktywna choroba wątroby, wysoka aktywność aminotransferaz lub 3-krotne przekroczenie normy w trakcie podawania statyn, niewydolność nerek, ciężkie infekcje, poważne urazy i zabiegi operacyjne, nasilone zaburzenia metaboliczne, hormonalne, niekontrolowane napady padaczki
Atorwastatyna	5–40 mg		
Rosuwastatyna	5–20 mg		
Prawastatyna	5–20 mg do 13. rż. 40 mg do 18. rż.		
Lek hamujący wchłanianie cholesterolu			
Ezetymib	10 mg	Mialgia, miopatia, zmęczenie, bóle głowy, bóle brzucha, biegunka, wzdęcia, niestrawność, choroba refluksowa przełyku, nudności, podwyższone stężenie aminotransferaz	Nadwrażliwość na lek, zaburzenia czynności wątroby, wysokie stężenie aminotransferaz

CI: 0,77–0,81) na każdy 1,0 mmol/l redukcji stężenia LDL-C [363]. Korzyści te były niezależne od wieku u osób z rozpoznaną CVD (także w populacji najstarszej), jednak malały z wiekiem u osób otrzymujących statyny w ramach prewencji pierwotnej i nie wykazano istotności dla osób powyżej 70. roku życia. W tym samym badaniu stwierdzono także 12-procentowe (RR: 0,88, 95% CI: 0,85–0,91) zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych na każdy 1 mmol/l redukcji stężenia LDL-C [363]. Kolejna metaanaliza potwierdziła powyższe wyniki nie tylko dla leczenia statynami, ale także dla leków nie-statynowych, wykazując istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń naczyniowych dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, niezależnie od wieku. Należy jednak zaznaczyć, że także w tej analizie dominowały głównie osoby w prewencji wtórnej [364]. Cennym uzupełnieniem powyższych wyników jest najnowsza metaanaliza 10 badań obserwacyjnych, do której włączono ponad 815 tys. pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia w prewencji pierwotnej [365]. Jest to o tyle cenna analiza, ponieważ w badaniach randomizowanych głównie oceniane są złożone punkty końcowe, a nie wpływ danej terapii na komponenty tych punktów, najczęściej jest bardzo ograniczona liczba pacjentów w podeszłym wieku, nie mówiąc o czasie obserwacji, z reguły do 5 lat (w niniejszej analizie czas obserwacji wyniósł 5–24 lat) [365]. Autorzy wykazali, że leczenie statynami osób w podeszłym wieku wiązało się z istotną 14-procentową redukcją zgonu bez względu na przyczynę, 20-procentową redukcją zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, 15-procentową redukcją udaru oraz 26-procentową numeryczną (bez istotności statystycznej) redukcją ryzyka zawału serca. Co ważne, ten istotny efekt (redukcja zgonu bez względu na przyczynę) utrzymywał się niezależnie od wieku, także u osób > 75., > 80. i > 85. roku życia (odpowiednio zmniejszenie ryzyka o 12, 16 i 12%), zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, ale przede wszystkim w populacji osób z cukrzycą (zmniejszenie ryzyka o 18%) [365].

Najnowsze wytyczne (2019) ESC/EAS na temat postępowania w zaburzeniach lipidowych zalecają, by leczenie statynami w prewencji pierwotnej u osób w wieku ≤ 75 lat prowadzić zgodnie z oszacowanym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego (IA). Po 75. roku życia leczenie statynami w prewencji pierwotnej można rozważyć u osób

należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka (IIb B) [9]. W prewencji wtórnej leczenie statyną rekomenduje się pacjentom w podeszłym wieku z rozpoznaną CVD na takich samych zasadach, jak u młodszych pacjentów (IA) [9].

Wiek podeszły jest czynnikiem powodującym istotne zmiany w farmakokinetyce leków, głównie na etapie dystrybucji (wzrost zawartości tkanki tłuszczowej, α-1 kwaśnej glikoproteiny, zmniejszenie zawartości wody i stężenia albumin) i eliminacji (pogorszenie funkcji nerek, wolniejszy metabolizm wątrobowy) [153, 366]. Dodatkowo leczenie w tej grupie chorych komplikuje wielochorobowość, konieczność stosowania polifarmakoterapii oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Podeszły wiek jest niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka nietolerancji statyn, a szczególnie występowania dolegliwości mięśniowych [153]. W związku z tym Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych zaleca leczenie osób w podeszłym wieku statynami o właściwościach hydrofilnych (rosuwastatyna, prawastatyna), gdyż wiąże się to z większym bezpieczeństwem terapii [153]. Leczenie statynami powinno się rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając, aby osiągnąć docelowe stężenie LDL-C [8, 9]. Należy rozważyć czasowe odstawienie statyny u pacjentów w podeszłym wieku w sytuacjach, w których wzrasta ryzyko nietolerancji, jak na przykład: niedoczynność tarczycy, ostra ciężka infekcja, rozległy zabieg operacyjny czy niedożywienie, pamiętając zarazem, że przerwanie terapii zwiększa śmiertelność z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych [153] (tab. 36).

10.11. Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne

W przebiegu chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych obserwuje się wzrost ryzyka CVD [8, 367]. Zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe w takich chorobach, jak na przykład: układowy toczeń rumieniowaty, łuszczycyca, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół antyfosfolipidowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszytywniające zapalenie kręgosłupa, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy w chorobie Leśniewskiego-Crohna, wiąże się z zapaleniem naczyń i dysfunkcją śródbłonna, a w efekcie nasileniem procesu miażdżycy [8, 368]. Skutkuje to wyższymi wskaźnikami określającymi chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych osób ze wspomnianymi

Tabela 36. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób w wieku podeszłym

Rekomendacja	Klasa	Poziom
Leczenie statynami zaleca się osobom starszym z rozpoznaną CVD podobnie jak młodszym pacjentom	I	A
Leczenie statynami jest zalecane w profilaktyce pierwotnej u osób starszych w wieku ≤ 75 lat w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego	I	A
Leczenie statynami w prewencji pierwotnej > 75 lat można rozważyć u osób należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka	IIb	B
W przypadku znacznej niewydolności nerek i/lub możliwości interakcji lekowych zaleca się rozpoczęcie od małej dawki statyny, a następnie zwiększanie dawki w celu osiągnięcia celu leczenia dla LDL-C	I	C

DO ZAPAMIĘTANIA

Choroby autoimmunologiczne, reumatologiczne i zapalne wiążą się z nasileniem procesu miażdżycy i w konsekwencji z wyższą zachorowalnością i śmiertelnością na CVD.

Przed przystąpieniem do leczenia dyslipidemii u osób z chorobami autoimmunologicznymi i reumatycznymi należy pamiętać, że klasyczne wykorzystanie skali SCORE do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie tych pacjentów może nie być wystarczające, a ryzyko rzeczywiste może być wyższe niż oszacowane.

Postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii wśród pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, reumatoidalnymi i zapalnymi nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie.

Należy pamiętać, że leczenie hipolipemizujące może być utrudnione ze względu na podwyższoną aktywność CK i większe ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, stąd w tej grupie pacjentów można rozważyć leczenie skojarzone, a terapia powinna odbywać się w porozumieniu z lekarzem prowadzącym chorobę podstawową.

chorobami w porównaniu z populacją ogólną [8, 369]. Należy podkreślić, że obecnie nie ma wskazań do prewencyjnego stosowania leków hipolipemizujących tylko na podstawie obecności chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych czy też chorób o etiologii zapalnej, zaś postępowanie w zakresie zapobiegania i leczenia dyslipidemii nie odbiega od ogólnych zasad postępowania w tym zakresie. Warto jednak pamiętać, że w przypadku chorób autoimmunologicznych, reumatologicznych i zapalnych, może dochodzić do wzrostu stężenia parametrów lipidowych w następstwie leczenia przeciwzapalnego tych chorób [369]. Warto również zaznaczyć, że w tej populacji pacjentów leczenie hipolipemizujące może być utrudnione ze względu na podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej (CK), stąd terapia powinna być monitorowana, w ścisłym kontakcie z lekarzem prowadzącym (reumatologiem, gastroenterologiem). W takich przy-

padkach można rozważyć (w zależności od ryzyka i celów LDL-C) terapię skojarzoną (z małymi dawkami statyn) lub nawet leczenie oparte na innych niż statyny lekach hipolipemizujących.

10.12. Ciąża i okres karmienia piersią

W przebiegu ciąży największym wyzwaniem związanym z potencjalnymi zaburzeniami lipidowymi jest istotny nawet 2,5-krotny fizjologiczny wzrost TG w II, a szczególnie III trymestrze ciąży, co może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia zapalenia trzustki. Stężenie TC i LDL-C wzrasta najczęściej o nie więcej niż 50%, natomiast można obserwować także istotny (30–40%) wzrost stężenia LP(a), co może zwiększać ryzyko stanu przedrzucawkowego, przedwczesnego porodu czy niskiej masy urodzeniowej płodu [370].

Stosowanie statyn należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji [8]. Statyny mogą mieć właściwości teratogenne i zaliczane są do kategorii X (ryzyko stosowania tych leków znacznie przewyższa jakiegokolwiek korzyści) według najnowszych wytycznych ESC z 2018 roku [371]. W tym miejscu należy jednak zdecydowanie podkreślić, że teratogenność czy występowanie wad wrodzonych po zastosowaniu statyn stwierdzano głównie w badaniach doświadczalnych. Dane z ostatnich lat nie potwierdzają tych wyników. Najnowszy przegląd systematyczny i metaanaliza prawie 2,5 miliona przypadków [372] nie wykazała istotnego wzrostu wad wrodzonych po leczeniu statynami. Autorzy podkreślili, że nadal nie ma dowodów na działanie teratogenne statyn w czasie ciąży, a zagadnienie to wymaga dalszych badań, zwłaszcza że coraz więcej kobiet w ciąży obciążonych jest dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (kobiety z rozpoznaną CVD, kobiety z HoFH) i może odnieść korzyści z leczenia statynami [372]. W tym kontekście dostępne dane z Południowej Afryki,

gdzie statynami leczono ciężarne z HoFH, także nie wykazały żadnego ryzyka dla matki i dziecka [373]. Ostatnie badania i dane wskazywały też na możliwość zastosowania prawostatyny u kobiet ciężarnych w ostatnim trymestrze ciąży w celu prewencji stanu przedrzucawkowego [370]. Niestety najnowsze wyniki badania randomizowanego, do którego włączono 1120 pacjentek, nie potwierdziły jednak tej zależności; po raz kolejny potwierdziły natomiast bezpieczeństwo stosowania statyn w tej grupie kobiet [374].

Należy podkreślić, że u pacjentek długotrwale stosujących statyny ryzyko uszkodzenia płodu nie jest duże i w sytuacji przypadkowego zajścia w ciążę należy kobietę uspokoić oraz poinformować o tym fakcie niezwłocznie ginekologa-położnika [8, 9]. Jedynymi bezpiecznymi lekami hipolipemizującymi w ciąży są żywice jonowymiennie (nie dostępne obecnie w Polsce) [8]. Najlepiej tolerowaną z żywic jest kolesewalam. U kobiet z HoFH kontynuacja LDL-aferezy w ciąży jest bezpieczna i wskazana [8, 9]. Najnowsze wytyczne wskazują także na możliwość rozważenia ezetymibu i fenofibratu (kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko) [371].

Do zalecanych metod antykoncepcyjnych u kobiet w okresie rozrodczym z FH należą doustne środki antykoncepcyjne o niskiej zawartości estrogenów, wkładki wewnątrzmaciczne i prezerwatywy. Doustne środki antykoncepcyjne o dużej zawartości estrogenów mogą zwiększać stężenie TG i LDL-C, stąd też istotne jest monitorowanie lipidogramu u kobiet z FH stosujących tego rodzaju środki. Niezbędne są także konsultacje lekarskie u wszystkich kobiet w okresie rozrodczym, u rodziców których zdiagnozowano FH, ponieważ ryzyko wystąpienia HoFH u ich potomstwa wynosi aż 25% [8, 9].

DO ZAPAMIĘTANIA

Leczenie hipolipemizujące należy przerwać u kobiet na co najmniej 3 miesiące przed planowanym zajściem w ciążę, w okresie ciąży i laktacji.

Statyny nie są rekomendowane ze względu na ryzyko teratogenności, pomimo braku dowodów jednoznacznie potwierdzających taką zależność.

Istnieją coraz liczniejsze doniesienia o braku ryzyka stosowania statyn i korzyściach wynikających z ich stosowania, szczególnie dla kobiet w ciąży z chorobą podstawową zagrażającą życiu matki i płodu (rozpoznana CVD oraz HoFH).

10.13. Zaburzenia poznawcze

Zaburzenia funkcji poznawczych są heterogenną grupą chorób ze względu nie tylko na etiologię, ale także zakres zaburzeń, obejmującą łagodne zaburzenia pamięci, łagodne zaburzenia poznawcze (MCI, *mild cognitive impairment*) oraz w najbardziej zaawansowanej postaci otępienie. Istnieje wiele systemów klasyfikujących zaburzenia otępienne, między innymi oparty na lokalizacji wywołujących je uszkodzeń mózgu, rodzaju objawów czy w końcu ten oparty na etiopatogenezie. Najczęstszą przyczyną demencji są choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wśród nich choroba Alzheimera (będąca skutkiem odkładania złogów β -amyloidu w przestrzenie pozakomórkowej OUN), która odpowiada za około 50–70% przypadków [375]. Otępienie na tle choroby naczyniowej jest drugą najliczniej reprezentowaną grupą schorzeń i odpowiada za około 15% jej przypadków.

Z perspektywy lat oraz dostępnych wyników badań wydaje się, że obniżenie stężenia LDL-C, a także niezależnie od tego zastosowanie statyn, zmniejsza ilość nierozpuszczalnego białka prekursorowego dla amyloidu oraz działa przeciwzapalnie, co korzystnie wpływa na ograniczanie zmian neurodegeneracyjnych o typie alzheimerowskim. Redukcja stężeń LDL jest z kolei uznany czynnikiem naczyniowo-protekcynym. Zostało to potwierdzone w opublikowanych w ostatnich kilku latach metaanalizach kilkudziesięciu prób klinicznych z zastosowaniem statyn, które wykazały istotną redukcję otępienia typu alzheimerowskiego, naczyniowego oraz ogólnie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych po zastosowaniu statyn [376, 377], za który to efekt mają odpowiadać plejotropowe właściwości tej grupy leków.

Wciąż brakuje danych na temat związku sposobu i szybkości osiągnięcia celu terapeutycznego dla LDL na funkcje neurokognitywne w zależności od wieku pacjentów, u których stosuje się daną terapię. Istnieją bowiem dane, że leczenie hipolipemizujące obniżające stężenie LDL zapobiega rozwojowi deficytów poznawczych w średnim i starszym wieku, ale nie po 80. roku życia. U tych osób wysokie stężenia LDL nie są uznawane za czynnik ryzyka otępienia (może się to również wiązać z paradoksem lipidowym obserwowanym w tej grupie pacjentów) [378, 379].

Kolejną ważną kwestią jest bezpieczeństwo neurologiczne związane z zakresem redukcji stężeń

DO ZAPAMIĘTANIA

Leczenie zaburzeń lipidowych u pacjentów z zaburzeniami neurokognitywnymi wymaga rutynowego postępowania opartego na ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, determinującego wybór terapii o odpowiedniej sile hipolipemizującej.

Nie ma żadnych przekonujących danych o zwiększeniu ryzyka zaburzeń poznawczych w wyniku działania statyn czy też u osób z niskimi stężeniami LDL-C.

Przeciwnie, zwiększa się liczba dowodów naukowych przemawiających za protekcyjnym wpływem statyn na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych zwłaszcza o etiologii naczyniowej.

LDL. Tutaj istnieją dowody z badań z inhibitorami białka PCSK9, w tym subanalizie dedykowanej ocenie neuropsychologicznej (badanie EBBINGHOUS) [176, 380]. W tych próbach pacjenci, osiągając stężenia LDL nawet poniżej 30 mg/dl, nie wykazywali pogorszenia procesów poznawczych w porównaniu z osobami z wyższymi stężeniami LDL. Rezultaty te są potwierdzeniem nielicznych wcześniejszych obserwacji osób z mutacjami typu „*loss of function*” dla genu białka PCSK9, u których mimo niezwykle niskich stężeń LDL, często poniżej 30 mg/dl, nie stwierdzano zaburzeń neurokognitywnych [381]. To również dowód na nieco odmienny mechanizm krążenia lipoprotein w OUN i nieprzenikalność zarówno bariery krew–mózg, jak i bariery krew–płyn mózgowo-rdzeniowy dla cholesterolu oraz lipoprotein osoczowych (z wyjątkiem prekursorowej małej sferycznej cząstki HDL). Istnieją także pojedyncze doniesienia, że to właśnie zaburzenie lokalnego (a nie osoczowego) metabolizmu lipoprotein w OUN i płynie mózgowo-rdzeniowym najprawdopodobniej doprowadza do zmniejszenia podaży cholesterolu niezbędnego do odnowy osłonek mielinowych, co prawdopodobnie można powiązać z występowaniem chorób neurodegeneracyjnych [382].

Z całą pewnością wyniki wielu badań ze statynami są dowodem na brak pogorszenia funkcji poznawczych u osób stosujących takie leczenie. Stąd między innymi stanowisko ESC w kwestii wpływu tych preparatów na funkcje poznawcze pozostaje neutralne [9].

10.14. Choroby wątroby

Przez lata wzrost stężenia aminotransferaz był uważany przez lekarzy jako przeciwwskazanie do stosowania statyn, co wiązało się z tym, że nierzadko pa-

cjenci z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym nie byli w ogóle leczeni hipolipemizująco; niestety jest to wciąż najczęstsza przyczyna redukcji dawki statyny lub przerwania terapii [8, 152]. Dopiero kolejne badania eksperymentalne, kliniczne i obserwacje kohortowe wykazały, że *de facto* wciąż do końca nie poznano bezpośrednich mechanizmów, które mogłyby odpowiadać za uszkodzenie hepatocytów w przebiegu terapii statynami, a samo zjawisko bezobjawowego wzrostu stężenia aminotransferaz w przebiegu terapii występuje rzadko (< 1%) i ma charakter przejściowy [8, 153]. W lutym 2012 roku FDA jako pierwsze rekomendowało, że pomiary enzymów wątrobowych (ALT — aminotransferaza alaninowa) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania, a jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych. Kolejne towarzystwa i opinie ekspertów, w tym *International Lipid Expert Panel* (ILEP) czy najnowsze wytyczne ESC/EAS 2016 podtrzymały niniejszą opinię [8, 153], chociaż zwracają uwagę na możliwość oceny aktywności aminotransferaz po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki, co nawiązuje do optymalizacji leczenia w odstępach 4–6-tygodniowych [9].

Co więcej, dostępne badania wskazują, że leczenie statynami powinno być kontynuowane i pacjenci mogą odnieść korzyści nawet w przypadku występowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*), ale nie w przypadku postaci ostrej i aktywnej, co stanowi jedyne przeciwwskazanie do stosowania statyn [8, 153]. Korzyści mogą dotyczyć istotnego zmniejszenia ryzyka raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) nawet o 28% u pacjentów z HBV i HCV czy zmniejszenia występowania wirusa zapalenia wątroby typu C we krwi poprzez hamowanie jego replikacji [8, 153]. Dostępne wyniki badań wskazują także na korzystną rolę statyn u chorych z pierwotną marskością żółciową wątroby (PBC, *primary biliary cirrhosis*) na przebieg samej choroby, ale przede wszystkim na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów [153]. Jeszcze większe korzyści można odnotować u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*) oraz stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*), chorób, które obecnie znacznie częściej prowa-

DO ZAPAMIĘTANIA

Pomiary enzymów wątrobowych (ALT) należy wykonywać przed rozpoczęciem terapii (można rozważyć w trakcie zwiększania dawki) i nie ma konieczności rutynowej kontroli w trakcie jej kontynuowania (wskazania istnieją jedynie w przypadku występowania objawów klinicznych).

Ze względu na korzyści związane z przebiegiem samej choroby i jej powikłań oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie statynami jest rekomendowane u pacjentów z przewlekłym HBV i HCV.

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

Jedynym przeciwwskazaniem do przerywania terapii statynami jest ostra, aktywna choroba wątroby.

U pacjentów z chorobami wątroby leczenie zaburzeń lipidowych powinno się odbywać w konsultacji z lekarzem hepatologiem/gastroenterologiem.

dzą do marskości niż choroba alkoholowa [8, 153]. W przebiegu tych chorób często występują HTG ze zmniejszonym stężeniem HDL-C wraz ze wzrostem występowania aterogennych subfrakcji lipoprotein VLDL oraz LDL [8, 153]. Dostępne badania wykazały, że terapia statynami bardzo skutecznie zmniejsza ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów z NAFLD w porównaniu z pacjentami nie stosującymi statyn (68 vs. 39%, $p = 0,007$) [383]. Dostępne badania wskazują także, że leczenie statynami w tych grupach pacjentów jest bezpieczne [9]. W związku z tym, u pacjentów z NAFLD lub NASH, u których stwierdza się wyjściowo stężenie ALT > 3 razy górna granica normy (GGN) można rozważyć włączenie statyny w małych dawkach, z koniecznością monitorowania ALT co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie 4 razy w roku [8, 9].

Potwierdzeniem powyższego są wyniki najnowszej metaanalizy 9 badań oceniających potencjalnie ochronną rolę statyn u chorych z przewlekłą wirusową chorobą wątroby [384]. Wyniki nie wykazały istotnej różnicy w ryzyku zgonu bez względu na przyczynę między osobami stosującymi i nie stosującymi statyny w ogólnej analizie. Jednak ryzyko zgonu istotnie spadło o 39% u osób stosujących statyny, dla których okres obserwacji wynosił ponad trzy lata. Ponadto ryzyko HCC, zwłóknienia i marskości wątroby u osób przyjmujących statyny zmniejszyło się odpowiednio o 53%, 45% i 41%. Co

ciekawe, ALT i AST uległy nieznacznemu zmniejszeniu (a nie zwiększeniu!) po leczeniu statynami, zmniejszenie to nie było istotne statystycznie [384].

10.15. HIV/AIDS

W schorzeniach terminalnych i stanach paliatywnych należy dokonać uważnej oceny korzyści i potencjalnego ryzyka działań niepożądanych w leczeniu dyslipidemii [385]. Pacjenci z tych grup byli typowo wyłączani z dużych randomizowanych badań klinicznych, dlatego dowody naukowe są słabe i prowadzą do kontrowersji i różnic w podejściu w publikowanych dotychczas wytycznych. Wyniki niektórych badań wskazują także, że u chorych paliatywnych przerwanie leczenia statynami nie wiązało się z pogorszeniem w ocenie parametrów sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności, za to istotnie poprawiało jakość życia tych pacjentów [386, 387]. Dane te to wciąż za mało, by wyciągać jakiegokolwiek wnioski, natomiast na pewno czasami należy rozważyć indywidualne podejście do pacjenta, pamiętając jednak zawsze, że dyskontynuacja leczenia statynami może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [153].

Taką trudną grupą pacjentów, u których także istnieją bardzo nieliczne dane z badań, są chorzy z HIV/AIDS. W tej grupie istotne jest nie tylko leczenie hipolipemizujące (są to pacjenci, gdzie zaburzenia lipidowe mogą występować równie często jak w populacji ogólnej), ale należy zwracać szczególną uwagę na możliwe interakcje lekowe, szczególnie że nierzadko chorzy ci przyjmują jednocześnie wiele innych leków. Szczególną uwagę należy zwrócić na interakcje statyn z inhibitorami proteaz u chorych z HIV ze względu na metabolizm przez CYP3A4, co prowadzi do zwiększonego ryzyka miopatii i rhabdomyolizy [9]. Podczas gdy w wymienionych grupach pacjentów stężenia TC oraz LDL-C są często obniżone, leczenie może negatywnie wpływać na profil lipidowy. Terapia antyretrowirusowa o wysokiej aktywności (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), w tym przede wszystkim inhibitory proteaz, wpływają negatywnie na profil lipidowy, a szczególnie na ryzyko rozwoju aterogennej dyslipidemii [388]. Jeśli takie zaburzenia lipidowe zostaną stwierdzone, można rozważyć zmianę leków w ramach HAART, jak również rozważyć stosowanie prawastatyny jako leku zalecanego u chorych z HIV ze względu na minimalny metabolizm przez układ izoenzymów cytochromu P450 [8, 9]. Wyniki zakończonych niedawno

badania wskazują, że pitawastatyna (dostępna już w Polsce), w metabolizmie której praktycznie nie uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 (w kilku procentach CYP 2C8 i 2C9) w większym stopniu niż prawastatyna może sprzyjać zmniejszeniu aktywności immunologicznej i stanu zapalnego w obrębie tętnic u osób zakażonych wirusem HIV [389]. Co więcej, kolejne badanie wykazało, że pitawastatyna jest skuteczniejsza w obniżaniu LDL-C w tej grupie pacjentów z porównywalnym profilem bezpieczeństwa dla prawastatyny [390]. Oprócz prawastatyny i pitawastatyny w leczeniu dyslipidemii w tej grupie pacjentów można rozważyć także inne statyny, ale może się okazać, że będzie konieczne dostosowanie dawki leku [391]. Szczegółowe informacje dotyczące interakcji lekowych u chorych z HIV można znaleźć na stronie: www.hiv-druginteractions.org.

Warto także zwrócić uwagę na fakt, że ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta z HIV jest wyższe niż u pacjenta bez HIV (nawet o ponad 60%), a leki antyretrowirusowe, w szczególności inhibitory proteaz, zwiększają to ryzyko nawet 2-krotnie [392, 393].

DO ZAPAMIĘTANIA

U pacjentów z HIV/AIDS leczenie powinno być dobierane w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego i korzyści, jakie pacjent może odnieść w długofalowej terapii.

U większości pacjentów z HIV leczonych antyretrowirusowo postępowanie nefarmakologiczne jest niewystarczające i do terapii należy rozważyć dołączenie statyn. Statynami z wyboru w tej grupie jest pitawastatyna i prawastatyna. Przy nietolerancji statyn opcją terapeutyczną jest ezetymib (lub leczenie skojarzone przy częściowej nietolerancji).

10.16. Schorzenia terminalne, stany paliatywne

Celem leczenia zaburzeń lipidowych jest redukcja występowania epizodów sercowo-naczyniowych, zgonów z tego powodu i zgonów ogółem. Jednak u pacjentów w schorzeniach terminalnych i stanach paliatywnych brak jest dowodów z badań klinicznych na bezwzględną korzyść stosowania statyn. Oczywiście jest, że tacy pacjenci byli wykluczani z randomizowanych badań klinicznych.

Kilka lat temu przeprowadzono randomizowaną próbę kliniczną, w której porównano wystąpienie zgonu w ciągu 60 dni u pacjentów z oszacowaną długością życia od jednego miesiąca do jednego

roku, którzy podjęli decyzję o nieprzyjmowaniu statyn z tymi, którzy kontynuowali leczenie [394]. Czas terapii statyną przed przystąpieniem do próby wynosił co najmniej 3 miesiące w prewencji pierwotnej lub w prewencji wtórnej. W grupie dyskontynuacji leczenia było 189 pacjentów, a w grupie kontynuacji 192 pacjentów. Średni wiek chorych wynosił $74,1 \pm 11,6$ lat. Spośród nich 48,8% chorowało na nowotwory, a 22% miało zaburzenia poznawcze. Odsetek zgonu w obu grupach nie różnił się znamiennej pomiędzy dalej leczonymi i tymi, którzy przerwali terapię (23,8% vs. 20,3%, $p = 0,36$). Oceniono także jakość życia (QOL, *quality of life*) z zastosowaniem skali McGilla oraz występowanie różnych dolegliwości za pomocą skali Edmonton Symptoms Assessment. Okazało się, że pacjenci, którzy odstąpili od leczenia statyną mieli istotnie lepszą jakość życia niż ci przyjmujący statynę (wynik w skali McGilla: 7,11 vs. 6,85, $p = 0,04$). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy wnioskują, że dyskontynuacja terapii w tej grupie pacjentów jest bezpieczna i korzystna ze względu na poprawę jakości życia [394].

Jak w praktyce przedstawia się podejście do leczenia statynami pacjentów z ograniczoną długością życia? Jako przykład może służyć badanie przeprowadzone w Nowej Zelandii [395]. Oceniono wskaźnik dyskontynuacji leczenia statynami w ostatnich 12 miesiącach życia u 20 482 osób po 75. roku życia, w tym na nowotwór chorowały 4832 osoby. Terapię zaprzestano u 70,4% pacjentów z diagnozą nowotworu i u 55% osób bez tej choroby ($p < 0,05$), nawet we wtórnej prewencji [395]. W ostatnich wspólnych wytycznych dwunastu amerykańskich towarzystw naukowych na temat postępowania z cholesterolem eksperci uznali, że u osób po 75. roku życia rozsądne jest zaprzestanie leczenia, gdy występuje spadek funkcji fizycznych i życiowych, wielochorobowość, kruchość i zmniejszenie oczekiwanej długości życia [251]. Natomiast w wytycznych ESC/EAS z 2019 roku eksperci nie odnieśli się do leczenia statynami pacjentów ze schorzeniami terminalnymi i w stanie paliatywnym [9].

Ostatnio grupa badaczy dokonała przeglądu 18 aktualnych wytycznych prewencji CVD pod kątem zaleceń odnośnie do dyskontynuacji leczenia statynami starszych dorosłych [396]. W konkluzji napisali, że: „Aktualne międzynarodowe wytyczne prewencji CVD dostarczają mało specyficznych zaleceń lekarzom, którzy rozważają odstąpienie od

leczenia statynami starszych dorosłych w kontekście pogarszającego się stanu zdrowia i krótkiego oczekiwanego przeżycia”, wskazując, że temat ten jest często pomijany w wytycznych dotyczących prewencji i leczenia CVD [396].

Zatem decyzja jest trudna i wydaje się, że powinna być podejmowana indywidualnie. Kontynuacja leczenia statynami pacjentów terminalnych i w stanie paliatywnym nie przedłuża życia, a wydaje się, że może pogorszyć jego jakość! Z drugiej strony w sytuacji długiego czasu leczenia statyną bez niepożądanych objawów u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym można by rozważyć nieprzerwanie terapii, aby nie narażać na ewentualny epizod sercowo-naczyniowy.

Na zakończenie można przytoczyć opinię z artykułu prof. Banacha i dr Serban „(...) należy podkreślić, że dostępne dane nie są wystarczające, aby wyciągnąć jakiegokolwiek bezpośrednie wnioski lub zalecenia, iż jakakolwiek redukcja dawki statyny lub dyskontynuacja powinna być równoważona z ryzykiem epizodów sercowo-naczyniowych” [385].

DO ZAPAMIĘTANIA

U osób w stanie terminalnym i leczonych paliatywnie dane wskazują, że przerwanie leczenia statynami nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, a może poprawić jakość życia pacjentów.

W tej grupie pacjentów decyzje zatem należy podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę przewidywana długość życia pacjentów i możliwość zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku leczenia statynami, występowanie działań niepożądanych i interakcji lekowych ze statynami oraz, co zasługuje na szczególne podkreślenie, jakość życia pacjentów.

10.17. Choroby wirusowe, w tym COVID-19

Pandemia koronawirusa w sposób istotny obnażyła słabość polskiego systemu ochrony zdrowia, pokazała bardzo słabą edukację pacjentów na temat zdrowia oraz w konsekwencji przyczyniła się do istotnego pogorszenia zdrowia populacyjnego w każdym aspekcie, a szczególnie w kontekście CVD.

Dotychczasowe obserwacje wskazują na szereg czynników związanych z gorszym przebiegiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [397]. Do najczęściej wymienianych czynników należą cukrzyca i otyłość [398, 399]. Podkreśla się również możliwość wystą-

pienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu COVID-19, w tym zapalenia mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego czy powikłań zakrzepowych. Pomimo wyrażanych na samym początku pandemii obaw nie udowodniono niekorzystnego związku pomiędzy stosowaniem leków hamujących układ renina-angiotensyna a ryzykiem rozwoju i przebiegiem COVID-19 [400, 401]. Należy podkreślić, że niektóre wcześniejsze obserwacje wskazują, że leki hamujące układ renina-angiotensyna i statyny mogą zmniejszać ryzyko zgonu w przebiegu zapalenia płuc [400]. Wyniki badań wskazują także na co najmniej neutralny wpływ statyn na ryzyko rozwoju i przebieg COVID-19. Natomiast dysponujemy coraz większą liczbą badań wskazujących na ich bardzo istotną rolę, poprawiającą rokowanie nie tylko w przebiegu COVID-19, ale także po wyzdrowieniu, w tak zwanym okresie Long-Covid (> 12 tygodni po wyzdrowieniu) [402]. Wiąże się to z mechanizmami działania statyn, nie tylko polegającymi na działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym, stabilizującym blaszkę miażdżycową (szczególnie w czasie tzw. burzy cytokinowej), ale także hamowaniu głównej proteazy koronawirusa, zmniejszaniu dostępności budulca lipidowego dla otoczki wirusa, degradacją tak zwanych tratw wirusowych koronawirusa czy też hamowaniu jego replikacji [403-405]. Niektóre obserwacje wskazują na potencjalne korzyści ze stosowania statyn (stosowanych przed hospitalizacją) na przebieg COVID-19, wyrażające się zmniejszeniem ryzyka ciężkiego przebiegu i zgonu [406, 407]. W jednej z ostatnich metaanaliz 24 badań z ponad 32 tys. pacjentów wykazano, że stosowanie statyn istotnie zmniejszało ryzyko przyjęć na oddział intensywnej terapii w przebiegu COVID-19 (o 22%) ryzyko zgonu (o 30%), bez istotnego wpływu na ryzyko intubacji. Dodatkowa analiza wykazała także, że ryzyko zgonu było jeszcze niższe, jeśli statyny były stosowane w szpitalu u pacjentów z COVID-19 (60-procentowa redukcja ryzyka, 95% CI: 0,22-0,73) w porównaniu ze stosowaniem tylko przedszpitalnym (23-procentowa redukcja) [408].

U chorych z COVID-19, ze względu na możliwość zastosowania leków antywirusowych, antyretrowirusowych czy antyreumatoidalnych, należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia interakcji lekowych ze statynami i nietolerancji statyn. Należy w tym przypadku postępować zgodnie z rekomendacjami ILEP 2020, w których szczegółowo opisano

Tabela 37. Rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych u osób z COVID-19

Rekomendacja	Klasa	Poziom
U osób z COVID-19 należy jak najszybciej zoptymalizować leczenie podwyższonego stężenia LDL-C, zwłaszcza u osób z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których należy zastosować najwyższe rekomendowane dawki statyn	Ila	C
Inicjacja lub intensyfikacja terapii oraz jej monitorowanie możliwe jest także podczas telewizyty/teleporady	I	C
Właściwa kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym szczególnie uzyskiwanie celów terapeutycznych dla LDL-C, w okresie pandemii nabiera szczególnego znaczenia z uwagi na konieczność zmniejszania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu u chorych z COVID-19, w warunkach ograniczonej dostępności zasobów zdrowotnych	I	C
U osób z COVID-19 należy kontynuować optymalne leczenie statynami, także w trakcie hospitalizacji, ponieważ może to się łączyć z poprawą rokowania	Ila	B

możliwe interakcje w wytycznych dla pacjentów z FH [409].

W odniesieniu od postępowania w zaburzeniach lipidowych w okresie pandemii COVID-19 należy zaproponować następujące zalecenia, które szczegółowo przedstawiono w tabeli 37.

11. Objawy niepożądane związane z leczeniem dyslipidemii/nietolerancją statyn

Nietolerancja statyn to zjawisko obserwowane od lat, ale zainteresowanie nim w ostatnich latach wiąże się z wprowadzaniem nowych leków do terapii skojarzonej (inhibitorów PCSK9, inkiliranu czy kwasu bempediowego) (Rozdział 9.10). Z nietolerancją wiąże się zjawisko braku adherencji, gdzie to właśnie objawy niepożądane związane ze stosowaniem statyn są najczęstszą przyczyną braku adherencji czy dyskontynuacji leczenia. Do tego dochodzi jeszcze zjawisko niechęci stosowania statyn czy efekt drucebo (nazwa wprowadzona przez prof. Banacha w ramach ILEP [410]), czyli występowanie działań niepożądanych po przyjęciu leku, ale niewynikających z jego stosowania, który może odpowiadać nawet za > 70% wszystkich objawów postatynowych [152, 153, 411].

Według wyników najnowszej metaanalizy, obejmującej dane ponad 4 mln pacjentów, częstość występowania nietolerancji statyn na świecie wynosi 9,1%, a jeśli nietolerancja jest rozpoznawana z wykorzystaniem istniejących definicji, w tym definicji ILEP [153], częstość wynosi 5,9–7% [412]. Nietolerancję statyn należy definiować jako „brak możliwości stosowania odpowiedniej terapii statynami — zarówno co do preparatu, jak i dawki — w stosunku do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowe-

go” [8]. Innymi słowy, nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi (tzw. nietolerancja całkowita, która dotyczy tylko 3–5% pacjentów), ale także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt słabej statyny w stosunku do ryzyka sercowo-naczyniowego [8]. W marcu 2015 roku Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (ILEP) zaproponował nową definicję nietolerancji statyn [153] (tab. 38).

Jednym z najtrudniejszych wyzwań jest więc nie tylko odpowiednie postępowanie, ale przede wszystkim właściwa diagnoza, która uprawdopodobni, że u pacjenta występuje nietolerancja statyn. W tym kontekście autorzy niniejszych wytycznych rekomendują przy rozpoznawaniu nietolerancji statyn zastosowanie skali SAMS (*statin associated muscle symptoms*) — *Clinical Index* (tab. 39), która pozwala uwiarygodnić, że występujące bóle mięśniowe są związane z przyjmowaniem statyn [413].

Należy zwrócić uwagę, że istnieje wiele czynników ryzyka, które mogą zwiększać szansę na pojawienie się nietolerancji statyn, w tym między innymi: aktywność fizyczna, szczególnie po jej rozpoczęciu lub zwiększeniu intensywności; choroby wątroby i/lub nerek, niedoczynność tarczycy, niedobór witaminy D [414], picie alkoholu, choroby reumatyczne, duże zabiegi operacyjne, niska masa ciała, płeć kobieca czy też podeszły wiek [8, 153]. Wymienione czynniki ryzyka były najczęściej wymieniane jako opinia ekspertów i nigdy wcześniej nie zostały potwierdzone co do potencjalnej przyczynowości lub po prostu związku z wystąpieniem nietolerancji statyn. Dopiero wspomniana powyżej metaanaliza [412], po raz pierwszy podjęła próbę takiej walidacji. Ustalono, że do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia nietoleran-

Tabela 38. Definicja nietolerancji statyn zaproponowana w rekomendacjach *International Lipid Expert Panel 2015*

Niemожność tolerowania co najmniej dwóch statyn — jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w każdej dostępnej dawce
Nietolerancja związana z potwierdzonymi objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem statyn i/lub istotnym wzrostem markerów (kinazy kreatynowej)
Zmniejszenie występowania (poprawa) objawów klinicznych i/lub parametrów biochemicznych po zmniejszeniu dawki statyny lub przerwaniu terapii (zjawisko <i>dechallenge</i>)
Występowanie objawów klinicznych i/lub zmiana parametrów biochemicznych niezwiązane z innymi czynnikami i chorobami zwiększającymi ryzyko wystąpienia nietolerancji statyn, w tym z interakcjami lekowymi

Tabela 39. Zmodyfikowana skala SAMS-Clinical Index

	Punktacja
1. Charakter i lokalizacja dolegliwości mięśniowych (jeśli dotyczy więcej niż jednego obszaru opisanego poniżej, zaznacz najwyższą wartość)	
Symetryczne, zginacze bioder lub mięśnie uda	3
Symetryczne, mięśnie łydki	2
Symetryczny, mięśnie proksymalne kończyny górnej*	2
Asymetryczny, przerywany, niespecyficzny dla żadnego obszaru	1
2. Czas wystąpienia dolegliwości w stosunku do czasu rozpoczęcia terapii, zwiększenia dawki	
< 4 tygodni	3
4–12 tygodni	2
> 12 tygodni	1
3. Dechallenge — czas do zmniejszenia dolegliwości mięśniowych po odstawieniu statyny	
< 2 tygodni	2
2–4 tygodni	1
Brak poprawy po 4 tygodniach	0
4. Rechallenge — czas do ponownego wystąpienia takich samych dolegliwości mięśniowych po ponownym włączeniu statyny	
< 4 tygodni	3
4–12 tygodni	1
> 12 tygodni lub objawy mięśniowe nie występują	0
INTERPRETACJA (prawdopodobieństwo, że bóle mięśniowe są związane ze stosowaniem statyn):	
<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobne 9–11 • Możliwe 7–8 • Mało prawdopodobne 2–6 	

*Mięsień kraczo-ramienny, mięsień dwugłowy ramienia, mięsień ramienny

cji należą podeszły wiek (OR: 1,33; jako zmienna ciągła), płeć żeńska (1,48), rasa azjatycka (1,25) i czarna (1,29), cukrzyca (1,27), otyłość (1,31), niedoczynność tarczycy (1,38), przewlekła choroba wątroby (1,24) i nerek (1,25), picie alkoholu (1,22), wysiłek fizyczny (1,23), przyjmowanie leków arytmicznych (1,31), antagonistów wapnia (1,36) oraz statyn, przede wszystkim w dużych dawkach (1,38) [412].

Przedstawiając zjawisko nietolerancji, należy zwrócić uwagę na kilka kluczowych elementów.

Objawy nietolerancji w 90% występują w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu terapii lub zwiększeniu dawki statyny i w 75% w pierwszych 12 tygodniach tej terapii [415]. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo na objawy nietolerancji po roku od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki, chyba że pojawi się czynnik zwiększający to ryzyko (zaostrenie choroby, nowy lek wchodzący w interakcję ze statynami) [415]. Najczęstszymi przyczynami nietolerancji statyn są objawy mięśniowe objawiające się jako bóle (mialgia), skurcze,

osłabienie mięśni, przebiegające z lub bez zwiększenia CK (miopatia), z zapaleniem mięśni (*myositis*) lub bez [416]. Mionekroza i rabdomioliza występuje niezwykle rzadko (< 2/100 000 pacjentolat), często mogą być związane z predyspozycją genetyczną, zaostrzeniem choroby współistniejącej lub błędem terapeutycznym [156, 415]. Do innych objawów, potwierdzonych co do związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem statyn, należą nowe przypadki cukrzycy oraz tymczasowy wzrost aminotransferazy alaninowej [416]. Inne, wymieniane w piśmiennictwie, objawy nietolerancji statyn, w tym wypadanie włosów, zaburzenie snu, objawy grypopodobne, objawy toczniopodobne, wysypki, objawy gastroenterologiczne, zmniejszenie libido czy ginekomastia są bardzo rzadkie i jak dotąd nie potwierdzono przyczynowości (*causality*) ich występowania ze stosowaniem statyn [153, 156, 416].

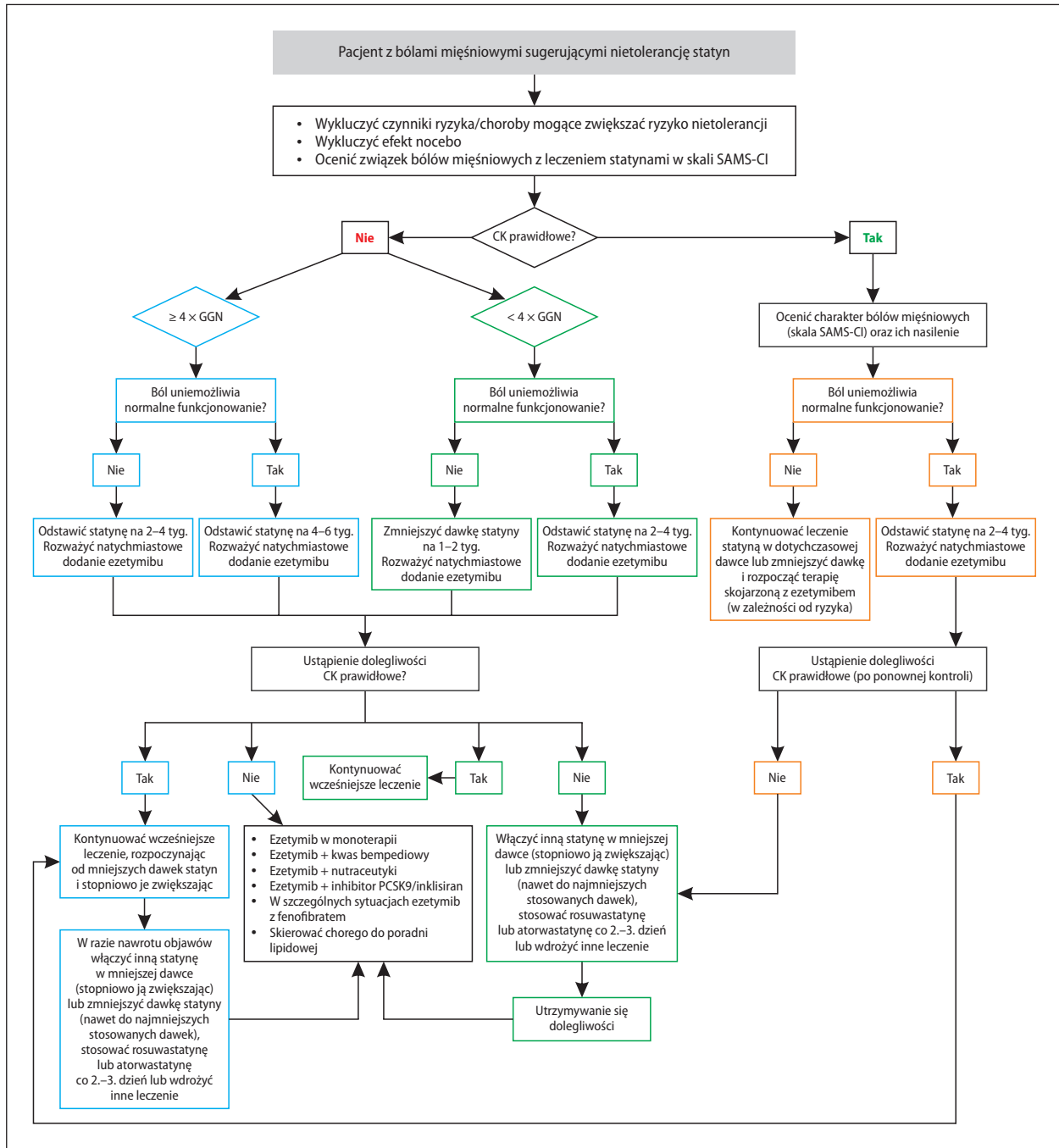
U pacjentów z nietolerancją właściwe postępowanie (tzw. *step by step approach*, czyli właściwy wywiad i stopniowe wykluczanie powodów nietolerancji, szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania) może przyczynić się do tego, że nadal ponad 95% tych pacjentów może przyjmować statyny [417]. Obecnie w postępowaniu z chorymi z nietolerancją statyn dominuje zasada, by starać się zachować nawet najmniejszą dawkę statyny, która jest tolerowana i/lub stosować nawet co 2.–3. dzień (dane wskazują na taką możliwość dla atorwastatyny i rosuwastatyny [307]), a w przypadku pełnej nietolerancji statyn, po dyskontynuacji, należy, szczególnie u pacjentów z grupy dużego ryzyka, natychmiast włączyć ezetymib [109] i inne dostępne terapie niestatynowe (kwas bempediowy — jeszcze w tym roku dostępny w Polsce, inhibitory PCSK9, inkilisiran, a także nutraceutyki lub ich połączenia o udowodnionym działaniu hipolipemizującym [136]). Warto także zwrócić uwagę, że na rynku dostępna jest już pitawastatyna, która ze względu na swój metabolizm (praktycznie bez udziału CYP450) i właściwości (biodostępność — 50%) ma potencjalnie najniższe ryzyko wystąpienia nietolerancji pod postacią zarówno mialgii (szacuje się na ok. 2% dla 4 mg), jak i nowych przypadków cukrzycy (szacuje się na ok. 4,5% dla najwyższej dawki) — w obu przypadkach wartości te są porównywalne z placebo. Szczegółowe wytyczne postępowania w przypadku nietolerancji statyn przedstawiono na rycinach 7 i 11 oraz w tabeli 17.

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

W rozdziale podsumowano i zaaprobowano zalecenia zawarte w stanowisku ILEP 2015 [153], EAS 2015 [418], jak również w wytycznych europejskich (ESC/EAS) na temat postępowania w dyslipidemii (2019 r.) [9]. Najszerzej stosowanymi lekami obniżającymi stężenie LDL-C są statyny. Dlatego najczęściej uwagi poświęcono ich bezpieczeństwu. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią statynami należą objawy mięśniowe (SAMS) wyrażające się najczęściej bólami (mialgia), osłabieniem siły mięśniowej i skurczami. Do poważnych objawów mięśniowych należy miopatia, a w szczególności rabdomioliza, która wymaga natychmiastowej hospitalizacji. Na rabdomiolizę wskazuje duży wzrost aktywności CK, mioglobinemii z mioglobinurią (ciemny mocz) oraz ostra niewydolność nerek ze wzrostem stężenia kreatyniny i potasu [8, 9].

Przed zastosowaniem farmakoterapii według ekspertów ESC/EAS (2019) stężenie lipidów powinno być oznaczone co najmniej 2-krotnie (z wyjątkiem pacjentów z OZW) w odstępach 1–12 tygodni, a po wdrożeniu leczenia po 6 ± 4 tygodniach. Stężenie lipidów należy też ocenić po 6 ± 4 tygodniach od zmiany leczenia hipolipemizującego, aż do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C [9]. Później wystarczy badać lipidy w odstępach 6–12 miesięcy. Jednocześnie z wyjściowym profilem lipidowym należy oznaczyć CK i ALT oraz rozważyć oznaczenie HbA_{1c} lub stężenia glukozy. Te dwa ostatnie badania oraz ich monitorowanie dotyczyły pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy, tych leczonych dużą dawką statyny, ludzi w starszym wieku, osób otyłych oraz z zespołem metabolicznym. Wymóg ten łączy się z potencjalnie diabetogennym działaniem statyn.

Nie rozpoczyna się leczenia statyną, gdy ALT ≥ 3 razy GGN lub CK ≥ 4 razy GGN [9]. W czasie terapii statyną niepotrzebne jest rutynowe badanie tych enzymów, jakkolwiek eksperci europejscy zalecają oznaczenie ALT po 8–12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i po zwiększeniu dawki, a później tylko w sytuacji wystąpienia niepokojących objawów [9]. Eksperci też przypominają, że podczas leczenia statynami może wystąpić łagodny przemijający



Rycina 11. Szczegółowe rekomendacje postępowania u pacjentów z nietolerancją statyn

wzrost ALT, który ustępuje podczas kontynuacji leczenia (Rozdział 10.14). Wskazaniem do badania ALT jest wystąpienie w czasie terapii objawów wątrobowych (dolegliwości bólowe, osłabienie, żółtaczka), a do badania CK pojawienie się objawów mięśniowych.

Inaczej sytuacja wygląda podczas leczenia fibratem — w tym przypadku trzeba regularnie kontro-

lować ALT, a przed zastosowaniem tego leku oprócz ALT i CK także kreatyninę.

O postępowaniu odnośnie do kontynuowania lub przerwania leczenia farmakologicznego decyduje, czy ALT < 3 razy GGN, czy ≥ 3 razy GGN. Jeśli ALT < 3 razy GGN można kontynuować leczenie i powtórzyć badanie po 4–6 tygodniach (najczęściej w tym okresie jej aktywność się normalizuje), je-

śli ALT ≥ 3 razy GGN leczenie należy przerwać lub zmniejszyć dawkę leku (co jest preferowane przez autorów niniejszych wytycznych) i powtórzyć badanie po 4 tygodniach, a po powrocie ALT do normy stopniowo wprowadzać leczenie.

Wskazaniem do oznaczenia CK jest wystąpienie objawów mięśniowych, którym może towarzyszyć wzrost CK różnego stopnia. Zdarza się przypadkowe wykrycie zwiększonej aktywności CK u pacjenta bez objawów mięśniowych. Podejmując decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia, bierze się pod uwagę występowanie lub niewystępowanie SAMS oraz wielkość wzrostu CK, tj. < 4 razy GGN, ≥ 4 razy GGN [9] (ryc. 11).

Leczenie statyną można kontynuować, jeśli:

- CK < 4 razy GGN u pacjenta bez objawów mięśniowych (należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia objawów i oznaczyć CK);
- CK < 4 razy GGN i objawy mięśniowe:
 - monitorować objawy i regularnie badać CK,
 - w sytuacji utrzymywania się objawów przerwać leczenie i ocenić ich występowanie po 2–4 tygodniach;
- CK ≥ 4 razy GGN, ale < 10 razy GGN bez objawów mięśniowych:
 - monitorować CK co 2 tygodnie,
 - wykluczyć idiopatyczną hiperCKemię.

Leczenie statyną należy natychmiast przerwać, jeśli:

- CK > 10 razy GGN:
 - ocenić funkcje nerek i badać CK co 2 tygodnie;
- CK ≥ 4 razy GGN, ale < 10 razy GGN i objawy mięśniowe:
 - monitorować CK,
 - po normalizacji CK i objawów stopniowa wdrażać leczenie;
- CK < 4 razy GGN i utrzymujące się objawy mięśniowe uniemożliwiające funkcjonowanie:
 - ocenić ich występowanie po 2–4 tygodniach od zaprzestania terapii oraz ponownie ocenić wskazania do leczenia statyną;
- CK w normie, ale nietolerowane objawy mięśniowe.

U pacjentów z nietolerancją statyn po powrocie CK do normy należy rozważyć następujące opcje postępowania: zmniejszenie dawki tej samej statyny, zastosowanie innej statyny, leczenie statyną co drugi dzień lub jeden/dwa razy w tygodniu, farmakoterapię skojarzoną (z uwzględnieniem nowych

DO ZAPAMIĘTANIA

Przed zastosowaniem farmakoterapii stężenie lipidów powinno być oznaczone co najmniej dwukrotnie.

Pierwsze oznaczenie lipidów wykonuje się po 6 ± 4 tygodniach od zastosowania farmakoterapii. Taki odstęp czasu należy również zachować po modyfikacji leczenia.

Jeśli cele leczenia zostaną osiągnięte, wystarczy kontrolować stężenie lipidów 1–2 razy w roku.

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas leczenia statynami są objawy mięśniowe. Hepatoksyczność występuje rzadko i ma charakter przejściowy.

Przed zastosowaniem statyny należy oznaczyć ALT, CK oraz rozważyć badanie HbA_{1c} lub stężenia glukozy, a przed zastosowaniem fibratu należy oznaczyć ALT, CK oraz stężenie kreatyniny.

Nie rozpoczyna się leczenia, gdy CK ≥ 4 GGN lub ALT ≥ 3 razy GGN.

Nie ma potrzeby rutynowego oznaczania CK i ALT. Oznaczenie wykonuje się, gdy pojawią się objawy mięśniowe lub wątrobowe.

leków), a także zastosowanie nutraceutyków hipolipemizujących [416].

13. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych

Skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych to przede wszystkim uzyskanie docelowych wartości stężenia LDL-C. Sukces leczenia nie przekłada się jednak na samopoczucie pacjenta, wyraża się przez liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, których uniknięto. Kluczowe dla powodzenia terapii dyslipidemii jest stworzenie właściwych relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia.

13.1. Skuteczność leczenia dyslipidemii

Compliance w kontekście medycznym tłumaczy się jako „przestrzeganie” zaleceń lub „podporządkowanie się” zaleceniom lekarskim, jest to termin bardzo szeroki i trudny do dokładnego zdefiniowania. Upraszczając, *compliance* można określić na podstawie skuteczności leczenia danego schorzenia, w tym przypadku dyslipidemii. Skuteczność ta na przestrzeni ostatnich lat uległa poprawie. Według wyników badania 3ST-POL, przeprowadzonego w latach 2007–2008, zalecane stężenia dla TC uzyskiwano u niespełna 10% pacjentów obciążonych i niespełna 16% pacjentów nieobciążonych

ryzykiem sercowo-naczyniowym, a docelowe stężenia LDL odpowiednio u 15,6% i 22,7%. Badanie to dotyczyło jednak tylko pacjentów ambulatoryjnych [419]. W tym samym okresie, według polskich wyników badania EUROASPIRE docelowe stężenie TC uzyskiwano nawet u 70% pacjentów po zawale serca, a docelowe stężenie LDL-C u 39% pacjentów [420]. Najnowszych danych dotyczących skuteczności leczenia hipercholesterolemii dostarczają dane z badania WOBASZ II z lat 2013–2014. W odniesieniu do ogólnej populacji Polski, jedynie 6% osób z hipercholesterolemią jest leczonych skutecznie, 15% jest leczonych nieskutecznie, a pozostałe osoby albo nie wiedzą o chorobie, albo nie otrzymują leczenia farmakologicznego. W porównaniu z badaniem WOBASZ z lat 2003–2005 stwierdzono istotne zwiększenie odsetka chorych leczonych farmakologicznie, a także odsetka chorych leczonych skutecznie [21].

13.2. Wytrwałość terapeutyczna w leczeniu dyslipidemii

Wyniki badań wskazują, że duży odsetek chorych szybko zaprzestaje leczenia hipercholesterolemii chorych. Według badania 3ST-POL [419] 25% pacjentów rezygnowało ze stosowania statyn już po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Po 3 latach statyny stosowało już zaledwie 15% chorych. W analizie danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykazano, że wytrwałość terapeutyczna terapii statynami w Polsce jest zdecydowanie zbyt niska [421]. Tylko 12% chorych spełniało obowiązujące kryteria przestrzegania zaleceń i wytrwałości terapeutycznej. Z kolei wyniki pilotażowej analizy prawie 200 tysięcy e-recept wystawionych w 2018 roku w Polsce wskazują, że aż 20,8% z nich jest nierealizowana. W odniesieniu do statyn odsetek ten wynosił 17,5% (simwastatyna 14,3%; atorwastatyna 18,9%; rosuwastatyna 17,4%) [422]. Należy podkreślić, że dotyczy to tylko pojedynczej preskrypcji leku, co w przeniesieniu na długoterminową terapię może przekładać się na istotny odsetek chorych niekontynuujących lub przerywających okresowo terapię.

Analiza zachowania w odniesieniu do stosowania się do zaleceń po przebytych zawale serca lub udarze mózgu wskazują na dużą zmienność w czasie wytrwałości terapeutycznej zarówno w odniesieniu do poprawy, jak i pogorszenia przestrzegania zaleceń [423]. Wskazuje to na konieczność ścisłego monitorowania stosowania się do zaleceń, zwłaszcza

u chorych po przebytych zdarzeniu sercowym lub naczyniowo-mózgowym.

Dyskontynuacja leczenia jest bardzo poważnym problemem i dochodzi do niej zarówno ze strony pacjenta, jak i lekarza. Jest to zjawisko niezwykle niebezpieczne, ponieważ, szczególnie u osób z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka, może się wiązać z niestabilnością blaszki miażdżycowej i ryzykiem (ponownego) incydentu sercowo-naczyniowego [8, 9]. Wykazano, że ścisłe stosowanie się do zaleceń (*adherencja*) ($\geq 90\%$) stosowania statyn w porównaniu ze stosowaniem się do zaleceń $< 50\%$ (oceniającym za pomocą wskaźnika posiadania leku) wiąże się z 30-procentowym zwiększeniem ryzyka zgonu w niespełna 3-letniej obserwacji [424].

13.3. Inercja terapeutyczna

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

- bagatelizowanie znaczenia postępowania niefarmakologicznego;
- nieuzasadnione odraczanie wdrożenia farmakoterapii dyslipidemii;
- stosowanie zbyt małych dawek statyn w stosunku do założonych celów terapeutycznych;
- brak modyfikacji dawek statyn w przypadku nieskuteczności leczenia;
- nieuzasadnione przerywanie leczenia statyną;
- lęk przed stosowaniem statyn w dużych dawkach lub terapii skojarzonej;
- niewykonanie badań kontrolnych oceniających skuteczność leczenia.

Analiza badań WOBASZ i WOBASZ II pozwoliła przeanalizować trendy stosowania statyn w dużych dawkach na przestrzeni dekady. Na wszystkich poziomach ryzyka sercowo-naczyniowego nastąpił wzrost odsetka chorych stosujących statynę o dużej intensywności lub leczenie statynami o umiarkowanym nasileniu, jak również zmniejszenie odsetka osób otrzymujących statyny w małych dawkach i odsetek osób wyłącznie na diecie. Co więcej, naj-

bardziej wyraźna zmiana nastąpiła u osób z bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których 18% przyjmowało leki w dużych dawkach, kolejne 49% chorych otrzymywało statynę o umiarkowanej intensywności i tylko 10% było na samej diecie [420]. Stosowanie statyn w większych i umiarkowanych dawkach wiązało się z wyższymi odsetkami chorych, u których osiągnięto cele terapeutyczne (odpowiednio 30% i 33%) w porównaniu z 25% chorych stosujących statynę w małej dawce. Należy podkreślić, że pomimo obserwowanej poprawy, nadal zbyt mało chorych otrzymuje statynę w dużej dawce — jedynie 17,9% oraz 7,7% chorych bardzo dużego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [420].

13.4. Przyczyny nieskutecznego leczenia zaburzeń lipidowych

Rozważając przyczyny nieskutecznego leczenia, należy zwrócić uwagę na szereg czynników demograficznych i socjoekonomicznych. W większości badań wykazano, że kobiety gorzej niż mężczyźni przestrzegają zaleceń stosowania statyn [425]. Kolejnym czynnikiem związanym z przestrzeganiem przyjmowania statyn jest wiek. Warto podkreślić, że zależność stosowania się do zaleceń przyjmowania statyn i wieku ma kształt odwróconej krzywej U. To znaczy, najgorsze stosowanie do zaleceń jest w grupie młodych pacjentów (< 50 lat) oraz starszych chorych (≥ 70 lat) [426]. Dowiedziano także, że rasa wpływa na stosowanie się do zaleceń przyjmowania statyn. Afroamerykanie zdecydowanie gorzej stosują się do zaleceń. Dochód i stopień wykształcenia również wpływają na stopień stosowania się do zaleceń — osoby o niższych dochodach rzadziej stosowali się do zaleceń przyjmowania statyny, w porównaniu z grupą o wyższych dochodach. Podobnie jest z wykształceniem, osoby o niższym wykształceniu gorzej przestrzegają zaleceń, w porównaniu z osobami z wyższym wykształceniem [427]. Współwystępowanie innych chorób może w różny sposób wpływać na przestrzeganie zaleceń. Depresja, demencja, choroby nowotworowe, nerek, płuc, w tym obturacyjny bezdech senny, wiążą się z gorszym stosowaniem się do zaleceń leczenia statyną [427]. Z drugiej strony natomiast cukrzyca, otyłość czy przebyty udar, zawał serca związane są z lepszym stosowaniem się do zaleceń [427]. Ponadto Lemstar i wsp. wykazali, że osoby, którym po raz pierwszy zalecono przyjmowanie statyn będą przestrzegać zaleceń gorzej, w porów-

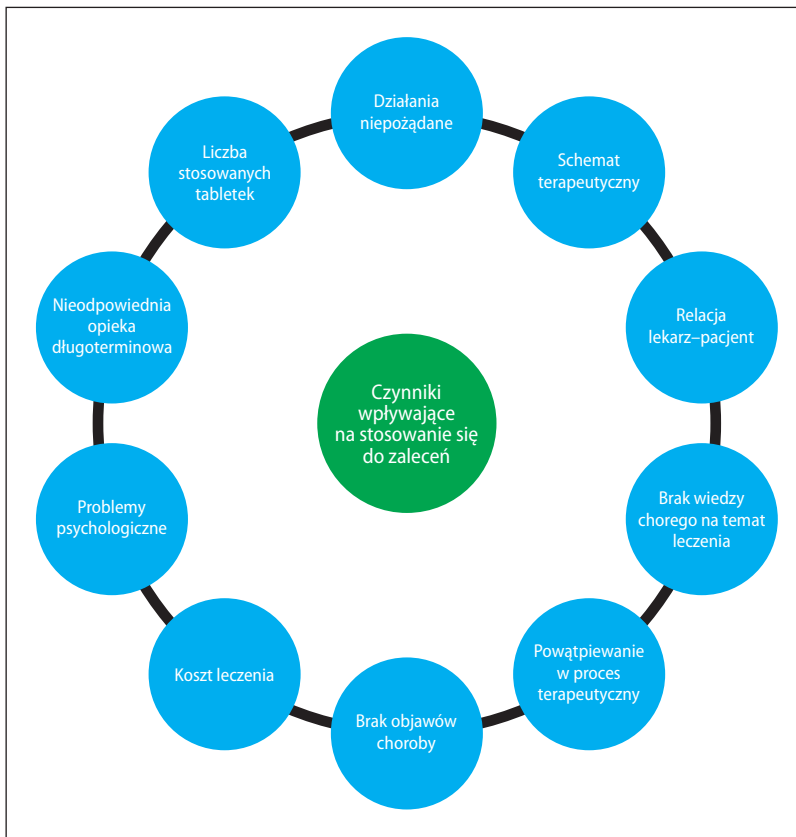
naniu z grupą uprzednio przyjmującą statynę [428]. Wszystkie powyżej wymienione czynniki można zaliczyć do niemodyfikowalnych czynników wpływających na stosowanie się do zaleceń leczenia hipolipemizującego.

Niklas i wsp. przeprowadzili analizę czynników związanych z uzyskaniem celu terapii hipercholesterolemii w odniesieniu do populacji Polski w ramach badania WOBASZ II [300]. Wykazano, że młodszy wiek, cukrzyca, niepalenie tytoniu, współistniejąca CVD i liczba wizyt u lekarza ≥ 4/rok są niezależnie związane ze utrzymaniem stężenia cholesterolu mieszającym się w zakresie docelowym.

Na nieprzestrzeganie zasad leczenia statynami wpływa również wiele czynników modyfikowalnych (ryc. 12) [429]. Warto podkreślić, że są one często łatwe do ustalenia i co ważniejsze możliwe do modyfikacji i omówienia z chorym. Jednym z ważniejszych elementów jest przedstawienie choremu w zrozumiały dla niego sposób istoty choroby oraz wpływu podwyższonych wartości cholesterolu na jego zdrowie [429]. Wiedza ta może przyczynić się do wyeliminowania jednej z istotniejszych przyczyn niestosowania się do zaleceń, jakim jest powątpiewanie w ryzyko dla zdrowia, jakie niesie za sobą podwyższone stężenie cholesterolu, a tym samym w zasadność procesu terapeutycznego. Dlatego też, odpowiednia relacja lekarz–pacjent powinna być narzędziem poprawy skuteczności leczenia [426, 429]. Kolejnym bardzo ważnym aspektem poprawy leczenia zaburzeń lipidowych jest upraszczanie schematu terapeutycznego, na przykład poprzez zmniejszanie liczby tabletek. Postuluje się, że stosowanie leków złożonych (statyna + ezetymib lub statyna + lek/leki hipotensyjne) może przyczynić się do zwiększenia skuteczności leczenia. Co więcej, dostępne dane wskazują, że ta poprawa adherencji może się przełożyć na lepsze rokowanie, w porównaniu z leczeniem tymi samymi lekami w tych samych dawkach nie w preparatach złożonych [430].

13.5. Rekomendacje, jak poprawić współpracę lekarz–pacjent, a tym samym skuteczność terapii hipolipemizującej i skutecznie walczyć z ruchami antystatynowymi

Statyny okazały się skuteczne w zmniejszaniu zdarzeń i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i mimo że są bardzo przystępne cenowo, pozostają



Rycina 12. Najważniejsze przyczyny niestosowania się do zaleceń lekarskich (zmodyfikowane na podstawie [429])

istotnie niewykorzystane. Szeroko rozpowszechnione twierdzenia o działaniach niepożądanych, które są wzmacniane i propagowane przez media, były konsekwentnie kojarzone z niekorzystnym wpływem na stosowanie statyn na całym świecie. Podczas gdy środowisko akademickie musi starać

się współpracować z mediami w celu zharmonizowania komunikatów dotyczących zdrowia publicznego, lekarze opiekujący się swoimi chorymi mają do odegrania kluczową rolę w zmniejszaniu dezinformacji i aktywnym przerywaniu jej wpływu na błędne koło fałszywie przypisywanych działań

DO ZAPAMIĘTANIA

Skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych to uzyskanie docelowych wartości stężenia LDL-C. Miarą sukcesu leczenia nie jest wpływ na samopoczucie pacjenta, tylko liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych, których uniknięto. Kluczowym dla powodzenia terapii dyslipidemii jest stworzenie właściwych relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem, która pozwala choremu we właściwy sposób zrozumieć cel i oczekiwane efekty leczenia.

Najnowsze dane z badania WOBASZ II wskazują, że w odniesieniu do ogólnej populacji Polski, jedynie 6% osób z hipercholesterolemią jest leczonych skutecznie, 15% jest leczonych nieskutecznie, a pozostałe osoby albo nie wiedzą o chorobie, albo nie otrzymują leczenia farmakologicznego; nieco lepsze wyniki uzyskano w badaniu DA VINCI, w którym tylko 17% pacjentów w Polsce z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskiwało cel terapeutyczny.

Wyodrębniono wiele czynników o charakterze modyfikowalnym i niemodyfikowalnym związanych z niestosowaniem się do zaleceń przyjmowania statyn. Warto podkreślić, że czynniki modyfikowalne są często łatwe do ustalenia i co ważniejsze możliwe do modyfikacji i omówienia z chorym.

Konieczne jest ściśle monitorowanie stosowania się do zaleceń, zwłaszcza u chorych po przebytych zdarzeniu sercowym lub naczyniowo-mózgowym.

Środowisko akademickie musi starać się współpracować z mediami w celu zharmonizowania komunikatów dotyczących zdrowia publicznego; lekarze opiekujący się swoimi chorymi mają do odegrania kluczową rolę w zmniejszaniu dezinformacji i aktywnym przerywaniu jej wpływu na błędne koło fałszywie przypisywanych postatynowych działań niepożądanych.

niepożądanym i efektu nocebo [431]. Analiza pochodząca z Wielkiej Brytanii wskazuje, że w okresie zwiększonej publicznej dyskusji na temat ryzyka stosowania statyn, zaobserwowano przejściowe zwiększenie odsetka osób przerywających leczenie statyną. To badanie podkreśla potencjał szeroko omawianych wiadomości zdrowotnych i wpływ mediów na zachowania związane z opieką zdrowotną [432].

14. Organizacja opieki zdrowotnej w zaburzeniach lipidowych w Polsce

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ) [433]. Ich rola polega na:

- wczesnym rozpoznaniu dyslipidemii;
- określaniu rodzaju zaburzeń lipidowych i ustaleniu diagnozy;
- edukacji pacjenta i rodziny;
- inicjowaniu i monitorowaniu terapii;
- określeniu wskazań i kierowaniu do konsultacji specjalistycznej;
- współpracy ze specjalistą;
- wykrywaniu zaburzeń lipidowych u członków rodziny;
- diagnozowaniu wczesnych stadiów powikłań i uszkodzeń narządowych.

W postępowaniu profilaktycznym i terapeutycznym każdorazowo należy uwzględniać zmianę stylu życia, w tym nieprawidłowych nawyków żywieniowych, co może się wiązać ze współpracą z dietetykiem [434]. Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej (internistów, pediatrów, kardiologów, specjalistów chorób metabolicznych, diabetologów, nefrologów, neurologów czy geriatrów).

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

Tabela 40. Rekomendacje dotyczące oznaczania profilu lipidowego

Regularne oznaczenia profilu lipidowego powinny być przeprowadzane u osób:
• z rozpoznaną CVD
• z rozpoznaną FH
• z rodzinnym obciążeniem przedwczesnymi CVD
• z rozpoznaną cukrzycą
• z przewlekłą chorobą nerek
• z rozpoznanymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym, reumatologicznym i zapalnym
• przewlekłe palących papierosy
• zakażonych HIV lub w trakcie terapii HAART

W tabeli 41 przedstawiono poziom opieki, na którym powinno być prowadzone leczenie pacjenta z dyslipidemią [435, 436]. Tylko dobra współpraca i ciągła komunikacja (np. zorganizowana w ramach koordynowanej opieki w prewencji pierwotnej CVD) pomiędzy poszczególnymi poziomami może zagwarantować właściwą i skuteczną opiekę nad pacjentem z zaburzeniami lipidowymi.

Przy okazji omawiania organizacji opieki nad chorymi z zaburzeniami lipidowymi w Polsce konieczne wydaje się wspomnienie o programie *Profilaktyka 40 PLUS*, wprowadzonego przez Ministerstwo Zdrowia od 1 lipca 2021 roku, który stanowi dobry początek do programów koordynowanej opieki w prewencji pierwotnej. Program ma duże ograniczenia w kontekście rodzaju i zakresu badań, braku ciągłości opieki (jednorazowy pakiet) oraz braku szerokiej edukacji prozdrowotnej, która stanowiłaby najlepszy motywator do wykonania takich badań przez osoby młode, które w większości nie mają poczucia żadnej choroby, to jednak jest to krok w dobrym kierunku (zakładając powszechność realizacji tego pakietu), by profilaktyka CVD i innych chorób przewlekłych była wreszcie w Polsce realizowana. Zakres badań możliwych do wykonania przedstawiono w tabeli 42. Autorzy niniejszych wytycznych zachęcają do rozpowszechniania informacji na temat programu, zachęcania pacjentów do

DO ZAPAMIĘTANIA

Główny ciężar profilaktyki i prewencji oraz diagnozowania i leczenia zaburzeń lipidowych spoczywa na lekarzach rodzinnych (lekarzach POZ). Leczenie zaburzeń lipidowych wymaga współpracy lekarzy POZ i lekarzy opieki specjalistycznej.

Tabela 41. Charakterystyka pacjenta oraz poziomy opieki w systemie ochrony zdrowia, na których zapewniana jest opieka pacjentom z zaburzeniami lipidowymi, w tym z rodzinną hipercholesterolemią (FH)

Poziom opieki			
POZ	Opieka łączona (POZ i ASO)	AOS	Hospitalizacja
Pacjent: <ul style="list-style-type: none"> • bez CVD • inne czynniki ryzyka nie występują lub są kontrolowane • osiągnięto cele leczenia (LDL-C) • wiek > 18 lat 	Pacjent: <ul style="list-style-type: none"> • ze stabilnym przebiegiem CVD • część czynników ryzyka trudno poddaje się kontroli • cele leczenia nieznacznie odbiegają od pożądanych wartości • niewielkie objawy nietolerancji statyn • HeFH • wiek > 10 lat 	Pacjent: <ul style="list-style-type: none"> • wiek < 10 lat • niestabilny przebieg CVD • brak kontroli kilku czynników ryzyka • niedawno przeżyty zawał serca, udar mózgu, rewaskularyzacja • cel leczenia nieosiągnięty mimo terapii skojarzonej (LDL-C) • nasilone objawy nietolerancji statyn • HoFH • inne: okres prekoncepcyjny, ciąża, afereza, przygotowanie do zabiegu operacyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • ostry incydent sercowo-naczyniowy • zaostrzenie CVD • rabdomioliza • schyłkowa niewydolność nerek • planowany przeszczep wątroby

Tabela 42. Zakres badań możliwych do wykonania w programie Profilaktyka 40 PLUS.

Pakiet badań diagnostycznych dla kobiet zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi obwodowej z wzorem odsetkowym i płytkami krwi • stężenie TC albo kontrolny profil lipidowy • stężenie glukozy we krwi • ALT, AST, GGTP • stężenie kreatyniny we krwi • badanie ogólne moczu • stężenie kwasu moczowego we krwi • krew utajona w kale — metodą immunochemiczną (iFOBT)
Pakiet badań diagnostycznych dla mężczyzn zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi obwodowej odsetkowym i płytkami krwi • stężenie TC albo kontrolny profil lipidowy • stężenie glukozy we krwi • ALT, AST, GGTP • stężenie kreatyniny we krwi • badanie ogólne moczu • stężenie kwasu moczowego we krwi • krew utajona w kale — metodą immunochemiczną (iFOBT) • PSA — antygen swoisty dla stercza całkowity
Pakiet badań diagnostycznych wspólny zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • pomiar ciśnienia tętniczego • pomiar masy ciała, wzrostu, obwodu w pasie oraz obliczenie BMI • ocena miarowości rytmu serca

skorzystania z pakietu oraz kontynuacji prac z Ministerstwem Zdrowia oraz płatnikiem, by ten program rozszerzyć do pełnowartościowego programu koordynowanej opieki w prewencji pierwotnej CVD oraz przewlekłych w Polsce.

Informacje dodatkowe

Wszyscy eksperci oraz Towarzystwa Naukowe, które reprezentują zaakceptowały ostateczną wersję wytycznych. W niniejszych wytycznych towarzystwa były reprezentowane przez następujące osoby: *Polskie Towarzystwo Lipidologiczne* (PTL: Maciej Banach, Jacek Rysz, Michał Rakowski, Barbara Cybulska), *Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce* (KLRWP: Tomasz Tomasiak, Adam Windak, Jacek Józwiak), *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne* (PTK: Krzysztof Chlebus, Paweł Burchardt, Piotr Dobrowolski), *Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej* (PTDL: Bogdan Solnica, Dariusz Sitkiewicz, Grażyna Sygitowicz, Grażyna Sypniewska), *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne* (PTD: Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Irina Kowalska, Maciej Małecki) oraz *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego* (PTNT: Aleksander Prejbisz, Piotr Dobrowolski, Piotr Jankowski); pozostali eksperci zostali zaproszeni niezależnie jako uznane autorytety w tematyce zaburzeń lipidowych (*Longina Kłosiewicz-Latoszek, Dariusz Dudek, Mariusz Gąsior, Krzysztof Dyrbuś*).

Deklaracja konfliktu interesu

Maciej Banach otrzymał grant/wsparcie badawcze od firmy Amgen, Sanofi, Mylan/Viatriis oraz współpracował jako konsultant/otrzymywał wynagrodzenie za wykłady od: Amgen, Daichii Sankyo, Esperion, Freia Pharmaceuticals, Herbapol, Kogen, KRKA, Mylan/Viatriis, Novo Nordisk, Novartis, Polfarmex, Polpharma, Sanofi, Teva, Zentiva; pełni funkcję CMO w firmie Nomi Biotech Corporation Ltd.;

Piotr Jankowski otrzymywał honoraria i granty badawcze od: Amgen, Sanofi, Novartis, Servier, Zentiva; **Jacek Józwiak** otrzymał grant/wsparcie badawcze od firmy Valeant oraz współpracował jako konsultant/otrzymywał wynagrodzenie za wykłady od: Amgen, Boehringer Ingelheim, Teva, Zentiva, Celgene, Servier, Bioton, ALAB; pełni funkcję ADMO w firmie Synexus; **Irina Kowalska** współpracowała jako konsultant/otrzymała wynagrodzenie za wykłady od: Ascensia Diabetes Care, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; **Bogdan Solnica** otrzymywał wynagrodzenie za wykłady od: Abbott Laboratories Poland, Argenta, Beckman Co-

ulter, Euroimmun, Roche Diagnostics, Siemens Healthcare; **Tomasz Tomasik** deklaruje współpracę z Boehringer Ingelheim, Novartis, Shire, Biofarm, Eli Lilly oraz AstraZeneca; **Dorota Zozulińska-Ziólkiewicz** otrzymała grant/wsparcie badawcze od firmy Novo Nordisk oraz współpracowała jako konsultant/otrzymała wynagrodzenie za wykłady od: Abbott, AstraZeneca, Bioton, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Medtronic, Mundipharma, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Zentiva; pozostali eksperci nie zgłaszają konfliktu interesu. **Dariusz Dudek** otrzymywał honoraria i granty badawcze od: Amgen, AstraZeneca, Cardinal Health, Gedeon Richter, Sanofi.

Piśmiennictwo

- Soran H, Adam S, Mohammad JB, et al. Hypercholesterolaemia — practical information for non-specialists. *Arch Med Sci.* 2018; 14(1): 1–21, doi: [10.5114/aoms.2018.72238](https://doi.org/10.5114/aoms.2018.72238), indexed in Pubmed: [29379528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379528/).
- Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med.* 2020; 18(1): 320, doi: [10.1186/s12916-020-01792-7](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01792-7), indexed in Pubmed: [33032586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032586/).
- Ling JZJ, Montvida O, Khunti K, et al. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: Real-world evidence from primary care. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(7): 1518–1531, doi: [10.1111/dom.14364](https://doi.org/10.1111/dom.14364), indexed in Pubmed: [33651456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651456/).
- Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016; 74(3): 213–223, doi: [10.5603/KP.2016.0029](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0029), indexed in Pubmed: [27004543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004543/).
- Dyrbuś K, Gaśior M, Desperak P, et al. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis.* 2019; 288: 33–41, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899), indexed in Pubmed: [31319356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319356/).
- Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021; 67: 65–74, doi: [10.1016/j.pcad.2020.12.008](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.12.008), indexed in Pubmed: [33383060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383060/).
- Banach M, Penson PE. Statins and LDL-C in Secondary Prevention—So Much Progress, So Far to Go. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(11): e2025675, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.25675](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25675), indexed in Pubmed: [33216137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216137/).
- Banach M, Jankowski P, Józwiak J, et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Arch Med Sci.* 2017; 13(1): 1–45, doi: [10.5114/aoms.2017.64712](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64712), indexed in Pubmed: [28144253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144253/).
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 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/).
- Józwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, et al. LIPIDOGRAM2015 Investigators. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGRAM2015 study. *Atheroscler Suppl.* 2020; 42: e15–e24, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.004), indexed in Pubmed: [33589219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589219/).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(1): 173–192, doi: [10.1093/ije/dyz099](https://doi.org/10.1093/ije/dyz099), indexed in Pubmed: [31321439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321439/).
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. *Nature.* 2020; 582(7810): 73–77, doi: [10.1038/s41586-020-2338-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2338-1), indexed in Pubmed: [32494083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32494083/).
- Józwiak J. Dyslipidemie. In: Windak A, Mastalerz-Migas A, Chlabicz S, ed. *Medycyna rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów.* Termedia, Poznań 2015.
- Rywik S, Broda G, Piotrowski W, et al. Epidemiologia chorób układu krążenia - Program Pol-MONICA Warszawa. *Kardiol Pol.* 1996; 44(Supl. 2): 7–35.
- Tendera M, Kozakiewicz K, Bartnik M, et al. Występowanie głównych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca w grupie 41 927 osób objętych akcją prewencji pierwotnej w Polsce południowej (Southern Poland Epidemiological Survey — SPES). *Wiad Lek.* 2001; 54(5–6): 293–303.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P, et al. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol.* 2004; 61(Supl. 4): 1–26.
- Pająk A, Wiercińska E, Polakowska M, et al. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol.* 2005; 63(Supl. 4): 620–626.
- Józwiak J, Mastej M, Lukas W, et al. LIPIDOGRAM2003 — Ocena i porównanie parametrów pełnego lipidogramu i wskaźnika masy ciała BMI w zależności od płci i wieku w populacji pacjentów Polski południowej i zachodniej. Część II: częstość występowania zaburzeń lipidowych w zależności od płci i BMI. *Probl Med Rodz.* 2005; 7(2): 33–39.
- Józwiak J, Mastej M, Lukas W, et al. Czy problem zaburzeń lipidowych w równym stopniu dotyczy różnych regionów Polski? *Kardiol Pol.* 2006; 64(Supl. 2): 137–145.
- Konduracka E, Józwiak J, Mastej M, et al. Prevalence of dyslipidemia and general ineffectiveness of its treatment in both primary and secondary prevention of coronary heart disease within family medicine framework - results of LIPIDOGRAM 2005 a nationwide epidemiological study. *Dislipidemia in Poland — ineffective treatment.* *Przegl Lek.* 2008; 65(12): 834–837.
- 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/).
- Kaess BM, Jozwiak J, Mastej M, et al. Association between anthropometric obesity measures and coronary artery disease: a cross-sectional survey of 16,657 subjects from 444 Polish cities. *Heart.* 2010; 96(2): 131–135, doi: [10.1136/hrt.2009.171520](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.171520), indexed in Pubmed: [19651624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19651624/).
- Tomasik T, Jozwiak J, Windak A, et al. Prevention of coronary heart disease in primary medical care in Poland: results from the LIPIDOGRAM study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; 18(2): 287–296, doi: [10.1177/1741826710389366](https://doi.org/10.1177/1741826710389366), indexed in Pubmed: [21450675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21450675/).
- Kaess BM, Józwiak J, Nelson CP, et al. The relation of rapid changes in obesity measures to lipid profile - insights from a nationwide metabolic health survey in 444 Polish cities. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86837, doi: [10.1371/journal.pone.0086837](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086837), indexed in Pubmed: [24497983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497983/).
- Jankowski P, Czarnecka D, Łukaszewska A, et al. Factors related to the effectiveness of hypercholesterolemia treatment following hospitalization for coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(6): 388–394, doi: [10.20452/pamw.3447](https://doi.org/10.20452/pamw.3447), indexed in Pubmed: [27362391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27362391/).
- Jankowski P, Czarnecka D, Badacz L, et al. Practice setting and secondary prevention of coronary artery disease. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 979–987, doi: [10.5114/aoms.2017.65236](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.65236), indexed in Pubmed: [30154878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30154878/).
- Józwiak J, Kasperczyk S, Tomasik T, et al. Design and rationale of a nationwide screening analysis from the LIPIDOGRAM2015 and LIPIDOGEN2015 studies. *Arch Med Sci.* 2020, doi: [10.5114/aoms.2020.96052](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.96052).
- Harrison SL, Lane DA, Banach M, et al. LIPIDOGRAM2015 Investigators. Lipid levels, atrial fibrillation and the impact of age: Results from the LIPIDOGRAM2015 study. *Atherosclerosis.* 2020; 312: 16–22, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.026](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.026), indexed in Pubmed: [32947222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947222/).
- Gańczak M, Miazgowski T, Kozybska M, et al. Changes in disease burden in Poland between 1990–2017 in comparison with other Central European countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *PLoS One.* 2020; 15(3): e0226766, doi: [10.1371/journal.pone.0226766](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226766), indexed in Pubmed: [32119685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119685/).
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurjpc/zwaa047](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047), indexed in Pubmed: [33580789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33580789/).
- Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Are risk-based LDL-C goals achieved in primary and secondary care in central and Eastern

- Europe? comparison with other Europe regions from the DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021; 331: e23, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.072](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.072).
32. Podgórski M, Szatko K, Stańczyk M, et al. „Apple does not fall far from the tree” — subclinical atherosclerosis in children with familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 169, doi: [10.1186/s12944-020-01335-2](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01335-2), indexed in Pubmed: [32664969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664969/).
 33. Banach M, Wojtowicz E, Mastej M, et al. P5304Prevalence of familial hypercholesterolemia in Poland in the LIPIDOGram2004 and 2006 population-based surveys. *Eur Heart J*. 2017; 38(suppl_1), doi: [10.1093/eurheartj/ehx493.p5304](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.p5304).
 34. Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, et al. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*. 2019; 288: 33–41, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899), indexed in Pubmed: [31319356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319356/).
 35. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem*. 2018; 64(7): 1006–1033, doi: [10.1373/clinchem.2018.287037](https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037), indexed in Pubmed: [29760220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760220/).
 36. Sathiyakumar V, Pallazola VA, Park J, et al. Modern prevalence of the Fredrickson-Levy-Lees dyslipidemias: findings from the Very Large Database of Lipids and National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Med Sci*. 2020; 16(6): 1279–1287, doi: [10.5114/aoms.2019.86964](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86964), indexed in Pubmed: [33224326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224326/).
 37. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2313–2330, doi: [10.1093/eurheartj/ehz962](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962), indexed in Pubmed: [32052833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052833/).
 38. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology*. 2019; 51(2): 148–154, doi: [10.1016/j.pathol.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.006), indexed in Pubmed: [30595507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595507/).
 39. Enger SC, Hjermann I, Foss OP, et al. High density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction or sudden coronary death: a prospective case-control study in middle-aged men of the Oslo study. *Artery*. 1979; 5(2): 170–181, indexed in Pubmed: [231954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/231954/).
 40. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989; 79(1): 8–15, doi: [10.1161/01.cir.79.1.8](https://doi.org/10.1161/01.cir.79.1.8), indexed in Pubmed: [2642759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2642759/).
 41. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res*. 2012; 51(4): 314–324, doi: [10.1016/j.plipres.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.03.003), indexed in Pubmed: [22609245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609245/).
 42. Barylski M, Toth PP, Nikolic D, et al. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(3): 453–461, doi: [10.1016/j.beem.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.11.001), indexed in Pubmed: [24840270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840270/).
 43. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, et al. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018; 34(5): 595–604, doi: [10.1016/j.cjca.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.007), indexed in Pubmed: [29459241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459241/).
 44. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, et al. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. *Curr Diabetes Rev*. 2018; 14(5): 427–433, doi: [10.2174/1573399813666170705161039](https://doi.org/10.2174/1573399813666170705161039), indexed in Pubmed: [28677496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677496/).
 45. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, et al. What do we know about the role of lipoprotein(a) in atherogenesis 57 years after its discovery? *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63(3): 219–227, doi: [10.1016/j.pcad.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.004), indexed in Pubmed: [32277995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277995/).
 46. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease--a causal association? A review. *Atherosclerosis*. 2010; 211(1): 15–23, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.036](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.036), indexed in Pubmed: [20106478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106478/).
 47. Banach M. Lipoprotein (a)-We Know So Much Yet Still Have Much to Learn *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(4), doi: [10.1161/JAHA.116.003597](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003597), indexed in Pubmed: [27108250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108250/).
 48. Zdrojewski T, Jankowski P, Bandosz P, et al. [A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population]. *Kardiol Pol*. 2015; 73(10): 958–961, doi: [10.5603/KP.2015.0182](https://doi.org/10.5603/KP.2015.0182), indexed in Pubmed: [26521843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26521843/).
 49. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res*. 2019; 115(3): e26–e31, doi: [10.1093/cvr/cvy301](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy301), indexed in Pubmed: [30605511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605511/).
 50. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci*. 2020; 16(2): 237–252, doi: [10.5114/aoms.2020.93253](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.93253), indexed in Pubmed: [32190133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190133/).
 51. Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821(5): 721–726, doi: [10.1016/j.bbali.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bbali.2012.01.006), indexed in Pubmed: [22281699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22281699/).
 52. Borén J, Matikainen N, Adiels M, et al. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta*. 2014; 431: 131–142, doi: [10.1016/j.cca.2014.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.015), indexed in Pubmed: [24508990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508990/).
 53. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Fasting Is Not Routinely Required for Determination of a Lipid Profile: Clinical and Laboratory Implications Including Flagging at Desirable Concentration Cutpoints-A Joint Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2016; 62(7): 930–946, doi: [10.1373/clinchem.2016.258897](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.258897), indexed in Pubmed: [27235445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235445/).
 54. Maieran SM, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018; 27(5): 427–435, doi: [10.1080/13543784.2018.1465927](https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1465927), indexed in Pubmed: [29672173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672173/).
 55. Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem*. 1973; 19(5): 476–482, indexed in Pubmed: [4703655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4703655/).
 56. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(3): 482–487, doi: [10.1136/ard.2010.135871](https://doi.org/10.1136/ard.2010.135871), indexed in Pubmed: [21216812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21216812/).
 57. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. *Circulation*. 2016; 133(3): 256–264, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011646](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011646), indexed in Pubmed: [26659948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26659948/).
 58. Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1483(1): 37–57, doi: [10.1016/s1388-1981\(99\)00182-1](https://doi.org/10.1016/s1388-1981(99)00182-1), indexed in Pubmed: [10601694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601694/).
 59. Ramirez M, Amate L, Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev*. 2001; 65 Suppl: S95–S95101, doi: [10.1016/s0378-3782\(01\)00211-0](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(01)00211-0), indexed in Pubmed: [11755040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11755040/).
 60. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016; 118(4): 547–563, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.115.306249](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249), indexed in Pubmed: [26892957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892957/).
 61. Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. *Arch Med Sci*. 2019; 15(5): 1195–1202, doi: [10.5114/aoms.2019.87207](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.87207), indexed in Pubmed: [31572464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31572464/).
 62. Quispe R, Manalac RJ, Faridi KF, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. *Atherosclerosis*. 2015; 242(1): 243–250, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.057](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.057), indexed in Pubmed: [26232164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232164/).

63. Catapano A, Tokgözoğlu L, Silva AM, et al. Atherogenic markers in predicting cardiovascular risk and targeting residual cardiovascular risk. *Atherosclerosis Suppl.* 2019; 39: 100001, doi: [10.1016/j.athx.2019.100001](https://doi.org/10.1016/j.athx.2019.100001).
64. Siedel J, Schmuck R, Staepels J, et al. Long term stable, liquid ready-to-use mono reagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP-method). AACC Meeting Abstract 34. *Clin Chem.* 1993; 39: 1127.
65. Elshourbagy N, Meyers H, Abdel-Meguid S. Cholesterol: The Good, the Bad, and the Ugly — Therapeutic Targets for the Treatment of Dyslipidemia. *Med Princ Pract.* 2013; 23(2): 99–111, doi: [10.1159/000356856](https://doi.org/10.1159/000356856).
66. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Polish Lipid Expert Forum. [Management of familial heterozygous hypercholesterolaemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum]. *Kardiol Pol.* 2013; 71(1): 107–111, indexed in Pubmed: [23348551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23348551/).
67. Allain CC, Poon LS, Chan CS, et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* 1974; 20(4): 470–475, indexed in Pubmed: [4818200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4818200/).
68. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2011; 17(10): 594–603, doi: [10.1016/j.molmed.2011.05.013](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.05.013), indexed in Pubmed: [21839683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21839683/).
69. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Front Pharmacol.* 2015; 6: 222, doi: [10.3389/fphar.2015.00222](https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00222), indexed in Pubmed: [26528181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528181/).
70. Lenten BV. The Role of High-Density Lipoproteins in Oxidation and Inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2001; 11(3–4): 155–161, doi: [10.1016/s1050-1738\(01\)00095-0](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(01)00095-0).
71. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012; 51(4): 314–324, doi: [10.1016/j.plipres.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.03.003), indexed in Pubmed: [22609245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609245/).
72. Ganjali S, Watts G, Banach M, et al. The Yin and Yang of High-density Lipoprotein and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Focusing on Functionality and Cholesterol Efflux to Reframe the HDL Hypothesis. *Curr Med Chem.* 2021; 28, doi: [10.2174/0929867328666210208182326](https://doi.org/10.2174/0929867328666210208182326), indexed in Pubmed: [33563147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33563147/).
73. Ganjali S, Momtazi AA, Banach M, et al. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions. *Prog Lipid Res.* 2017; 67: 16–26, doi: [10.1016/j.plipres.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.05.001), indexed in Pubmed: [28506805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506805/).
74. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem.* 2008; 54(5): 788–800, doi: [10.1373/clinchem.2007.101923](https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.101923), indexed in Pubmed: [18375481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375481/).
75. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015; 3: 175–188, doi: [10.1016/j.bbacli.2015.01.005](https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2015.01.005), indexed in Pubmed: [26674734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674734/).
76. Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update. *Curr Med Chem.* 2014; 21(25): 2881–2891, doi: [10.2174/0929867321666140414103455](https://doi.org/10.2174/0929867321666140414103455), indexed in Pubmed: [24735362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24735362/).
77. Barylski M, Toth PP, Nikolic D, et al. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(3): 453–461, doi: [10.1016/j.beem.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.11.001), indexed in Pubmed: [24840270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840270/).
78. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 203–212, doi: [10.1056/NEJMoa1300955](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955), indexed in Pubmed: [25014686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014686/).
79. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013; 310(19): 2061–2068, doi: [10.1001/jama.2013.280532](https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532), indexed in Pubmed: [24240933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240933/).
80. Quispe R, Hendrani A, Elshazly MB, et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. *BMC Med.* 2017; 15(1): 83, doi: [10.1186/s12916-017-0852-2](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0852-2), indexed in Pubmed: [28427464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427464/).
81. Chaen H, Kinchiku S, Miyata M, et al. Validity of a Novel Method for Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Diabetic Patients. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(12): 1355–1364, doi: [10.5551/jat.35972](https://doi.org/10.5551/jat.35972), indexed in Pubmed: [27592628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27592628/).
82. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem.* 2010; 56(6): 977–986, doi: [10.1373/clinchem.2009.142810](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142810), indexed in Pubmed: [20378768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378768/).
83. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(5): 540–548, doi: [10.1001/jamacardio.2020.0013](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0013), indexed in Pubmed: [32101259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101259/).
84. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem.* 1994; 40(4): 571–573, indexed in Pubmed: [8149612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8149612/).
85. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007; 116(16): 1832–1844, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890), indexed in Pubmed: [17938300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17938300/).
86. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27(5): 473–483, doi: [10.1097/MOL.0000000000000330](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330), indexed in Pubmed: [27472409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472409/).
87. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(1): 173–192, doi: [10.1093/ije/dy099](https://doi.org/10.1093/ije/dy099), indexed in Pubmed: [31321439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321439/).
88. Sygitowicz G, Filipiak K, Sitkiewicz D. Czy nie-HDL cholesterol lepiej niż cholesterol frakcji LDL odzwierciedla ryzyko sercowo-naczyniowe? *Folia Cardiologica.* 2018; 13(5): 435–441, doi: [10.5603/fc.a2018.0090](https://doi.org/10.5603/fc.a2018.0090).
89. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48(Pt 6): 498–515, doi: [10.1258/acb.2011.011111](https://doi.org/10.1258/acb.2011.011111), indexed in Pubmed: [22028427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028427/).
90. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, et al. AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem.* 2009; 55(3): 407–419, doi: [10.1373/clinchem.2008.118356](https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.118356), indexed in Pubmed: [19168552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19168552/).
91. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016; 57(4): 526–537, doi: [10.1194/jlr.R061648](https://doi.org/10.1194/jlr.R061648), indexed in Pubmed: [26637278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637278/).
92. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 190–191, doi: [10.1093/eurheartj/ehz775](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz775), indexed in Pubmed: [31893479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893479/).
93. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol.* 2018; 233(4): 2966–2981, doi: [10.1002/jcp.26050](https://doi.org/10.1002/jcp.26050), indexed in Pubmed: [28608522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608522/).
94. Toth PP, Jones SR, Monsalvo ML, et al. Effect of Evolocumab on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, and Lipoprotein(a): A Pooled Analysis of Phase 2 and Phase 3 Studies. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(5): e014129, doi: [10.1161/JAHA.119.014129](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014129), indexed in Pubmed: [32114889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32114889/).
95. Banach M. Lipoprotein (a)-We Know So Much Yet Still Have Much to Learn *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(4), doi: [10.1161/JAHA.116.003597](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003597), indexed in Pubmed: [27108250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108250/).
96. Cao J, Steffen BT, Guan W, et al. Evaluation of Lipoprotein(a) Electrophoretic and Immunoassay Methods in Discriminating Risk of Calcific Aortic Valve Disease and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Chem.* 2017; 63(11): 1705–1713, doi: [10.1373/clinchem.2016.270751](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.270751), indexed in Pubmed: [28904058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904058/).
97. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor:

- current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2844–2853, doi: [10.1093/eurheartj/ehq386](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq386), indexed in Pubmed: [20965889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965889/).
98. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(6): 692–711, doi: [10.1016/j.jacc.2016.11.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042), indexed in Pubmed: [28183512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183512/).
 99. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018; 275: 265–272, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814), indexed in Pubmed: [29980054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980054/).
 100. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8(1): 23, doi: [10.1186/1743-7075-8-23](https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-23), indexed in Pubmed: [21513517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21513517/).
 101. Masson W, Lobo M, Siniawski D, et al. Role of non-statin lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: a meta-analysis and meta-regression. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 111, doi: [10.1186/s12944-020-01297-5](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01297-5), indexed in Pubmed: [32460779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460779/).
 102. Banach M, Serban C, Sahebkar A, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med*. 2015; 13: 229, doi: [10.1186/s12916-015-0459-4](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0459-4), indexed in Pubmed: [26385210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385210/).
 103. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Composition. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(17): 2012–2021, doi: [10.1016/j.jacc.2018.06.078](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.078), indexed in Pubmed: [30336824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336824/).
 104. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020; 396(10263): 1637–1643, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1), indexed in Pubmed: [33186535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186535/).
 105. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(1): 36–49, doi: [10.1016/s2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30388-2), indexed in Pubmed: [31862150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31862150/).
 106. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2459–2472, doi: [10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144), indexed in Pubmed: [28444290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444290/).
 107. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, et al. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1123–1132, doi: [10.1016/j.jacl.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.012), indexed in Pubmed: [30318062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318062/).
 108. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis D, et al. Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Lipid Lowering Agents And The Risk Of Stroke: A Meta-Analysis Of Observational Studies And Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(11): 2080, doi: [10.1016/s0735-1097\(20\)32707-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)32707-8).
 109. Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. ACS EuroPath Central & South European Countries Project. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021; 166: 105499, doi: [10.1016/j.phrs.2021.105499](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105499), indexed in Pubmed: [33607265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33607265/).
 110. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and the Efficacy and Safety of Vorapaxar in Patients With Stable Ischemic Heart Disease and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016; 134(4): 304–313, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019861](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019861), indexed in Pubmed: [27440003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440003/).
 111. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017; 23: 1–87, doi: [10.4158/ep171764.appg1](https://doi.org/10.4158/ep171764.appg1).
 112. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*. 2018; 138(8): 756–766, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309), indexed in Pubmed: [29626068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29626068/).
 113. Jukema J, Szarek M, Zijlstra L, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(9): 1167–1176, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013), indexed in Pubmed: [30898609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898609/).
 114. Dyrbuś K, Gąsior M, Desperak P, et al. Risk-factors associated with extremely high cardiovascular risk of mid- and long-term mortality following myocardial infarction: Analysis of the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary CardiologicaL cEnTer (TERCET) registry. *Atherosclerosis*. 2021; 333: 16–23, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.024](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.024), indexed in Pubmed: [34418681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418681/).
 115. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, et al. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(17): 3124–3131, doi: [10.2174/1381612811319170020](https://doi.org/10.2174/1381612811319170020), indexed in Pubmed: [23317397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317397/).
 116. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77(5): 1146–1155, doi: [10.1093/ajcn/77.5.1146](https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146), indexed in Pubmed: [12716665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716665/).
 117. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, et al. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(7): 66, doi: [10.1007/s11886-016-0744-7](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0744-7), indexed in Pubmed: [27216846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216846/).
 118. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006; 166(3): 285–293, doi: [10.1001/archinte.166.3.285](https://doi.org/10.1001/archinte.166.3.285), indexed in Pubmed: [16476868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476868/).
 119. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, et al. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4): CD003817, doi: [10.1002/14651858.CD003817.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003817.pub3), indexed in Pubmed: [17054187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054187/).
 120. Zhubi-Bakija F, Bajraktari G, Bytyçi I, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). The impact of type of dietary protein, animal versus vegetable, in modifying cardiometabolic risk factors: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Clin Nutr*. 2021; 40(1): 255–276, doi: [10.1016/j.clnu.2020.05.017](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.017), indexed in Pubmed: [32620446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620446/).
 121. Brien SE, Ronsley PE, Turner BJ, et al. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ*. 2011; 342: d636, doi: [10.1136/bmj.d636](https://doi.org/10.1136/bmj.d636), indexed in Pubmed: [21343206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343206/).
 122. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*. 2016; 32(11-12): 1179–1192, doi: [10.1016/j.nut.2016.04.007](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.04.007), indexed in Pubmed: [27324061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324061/).
 123. Mazidi M, Mikhailidis DP, Sattar N, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP) & Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Association of types of dietary fats and all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study and meta-analysis of prospective studies with 1,164,029 participants. *Clin Nutr*. 2020; 39(12): 3677–3686, doi: [10.1016/j.clnu.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.028), indexed in Pubmed: [32307197](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32307197/).
 124. Taskinen MR, Söderlund S, Bogl LH, et al. Adverse effects of fructose on cardiometabolic risk factors and hepatic lipid metabolism in subjects with abdominal obesity. *J Intern Med*. 2017; 282(2): 187–201, doi: [10.1111/joim.12632](https://doi.org/10.1111/joim.12632), indexed in Pubmed: [28548281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548281/).
 125. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2): 255–323, doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486), indexed in Pubmed: [31497854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497854/).
 126. Ganjali S, Banach M, Pirro M, et al. HDL and cancer — causality still needs to be confirmed? Update 2020. *Semin Cancer Biol*. 2021; 73: 169–177, doi: [10.1016/j.semcancer.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.10.007), indexed in Pubmed: [33130036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130036/).

127. Ganjali S, Ricciuti B, Pirro M, et al. High-Density Lipoprotein Components and Functionality in Cancer: State-of-the-Art. *Trends Endocrinol Metab.* 2019; 30(1): 12–24, doi: [10.1016/j.tem.2018.10.004](https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.10.004), indexed in Pubmed: [30473465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473465/).
128. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J.* 2012; 164(1): 117–124, doi: [10.1016/j.ahj.2012.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.014), indexed in Pubmed: [22795291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795291/).
129. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003; 37(4): 283–290, doi: [10.1016/s0091-7435\(03\)00110-5](https://doi.org/10.1016/s0091-7435(03)00110-5), indexed in Pubmed: [14507483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507483/).
130. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators, GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018; 392(10152): 1015–1035, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2), indexed in Pubmed: [30146330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146330/).
131. Penson PE, Banach M. Natural compounds as anti-atherogenic agents: Clinical evidence for improved cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis.* 2021; 316: 58–65, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.015](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.015), indexed in Pubmed: [33340999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340999/).
132. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, et al. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019; 143: 1–16, doi: [10.1016/j.phrs.2019.02.028](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.028), indexed in Pubmed: [30844537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844537/).
133. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, et al. Postmarketing nutravigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch Med Sci.* 2021; 17(4): 856–863, doi: [10.5114/aoms/133716](https://doi.org/10.5114/aoms/133716), indexed in Pubmed: [34336013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34336013/).
134. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2017; 13(5): 965–1005, doi: [10.5114/aoms.2017.69326](https://doi.org/10.5114/aoms.2017.69326), indexed in Pubmed: [28883839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28883839/).
135. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017; 75(9): 731–767, doi: [10.1093/nutrit/nux047](https://doi.org/10.1093/nutrit/nux047), indexed in Pubmed: [28938795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938795/).
136. Banach M, Patti AM, Giglio RV, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(1): 96–118, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.040](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.040), indexed in Pubmed: [29957236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957236/).
137. Gylling H, Plat J, Turley S, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014; 232(2): 346–360, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.043), indexed in Pubmed: [24468148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24468148/).
138. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res.* 2018; 134: 51–60, doi: [10.1016/j.phrs.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.05.015), indexed in Pubmed: [29859248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859248/).
139. Mazidi M, Katsiki N, Shekoochi N, et al. Dietary patterns, plasma vitamins and Trans fatty acids are associated with peripheral artery disease. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 254, doi: [10.1186/s12944-017-0635-y](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0635-y), indexed in Pubmed: [29282129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29282129/).
140. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892925/).
141. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl.* 2019; 39: e1–e8.
142. Morze J, Osadnik T, Osadnik K, et al. Network Meta-Analysis of the Comparative Efficacy of Nutraceuticals on Lipid Profile. *Circulation.* 2019; 140: A13360.
143. Momtazi AA, Banach M, Pirro M, et al. Regulation of PCSK9 by nutraceuticals. *Pharmacol Res.* 2017; 120: 157–169, doi: [10.1016/j.phrs.2017.03.023](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.023), indexed in Pubmed: [28363723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363723/).
144. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Pol Arch Med Wewn.* 2016; 126(9): 662–671, doi: [10.20452/pamw.3499](https://doi.org/10.20452/pamw.3499), indexed in Pubmed: [27535012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535012/).
145. Hartley L, May MD, Loveman E, et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1): CD011472, doi: [10.1002/14651858.CD011472.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011472.pub2), indexed in Pubmed: [26758499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758499/).
146. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2003; 167(1): 149–158, doi: [10.1016/s0021-9150\(02\)00424-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00424-0), indexed in Pubmed: [12618280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12618280/).
147. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11–22, doi: [10.1056/NEJMoa1812792](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792), indexed in Pubmed: [30415628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415628/).
148. Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Sustained Physical Activity, Not Weight Loss, Associated With Improved Survival in Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(10): 1094–1101, doi: [10.1016/j.jacc.2018.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.011), indexed in Pubmed: [29519349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519349/).
149. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019; 15(1): 23–31, doi: [10.14797/mdcj-15-1-23](https://doi.org/10.14797/mdcj-15-1-23), indexed in Pubmed: [31049146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31049146/).
150. Shehab A, Elnour AA, Bhagavathula AS, et al. A Multicenter Prospective Hospital-based Cohort Study on the Efficacy and Safety of Pitavastatin. *Curr Diabetes Rev.* 2021; 17(7): 8–16, doi: [10.2174/1573399817666201228164243](https://doi.org/10.2174/1573399817666201228164243), indexed in Pubmed: [33371852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371852/).
151. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol.* 2003; 92(2): 152–160, doi: [10.1016/s0002-9149\(03\)00530-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00530-7), indexed in Pubmed: [12860216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12860216/).
152. Banach M, Stulc T, Dent R, et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol.* 2016; 225: 184–196, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.075](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.075), indexed in Pubmed: [27728862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27728862/).
153. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(6): 935–955, doi: [10.1517/14740338.2015.1039980](https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1039980), indexed in Pubmed: [25907232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25907232/).
154. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, et al. PCSK9 inhibition - a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des.* 2013; 19(21): 3869–3877, doi: [10.2174/13816128113199990303](https://doi.org/10.2174/13816128113199990303), indexed in Pubmed: [23286435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286435/).
155. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(6): 1191–1210, doi: [10.1185/03007995.2011.571239](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.571239), indexed in Pubmed: [21473671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21473671/).
156. Banach M, Mikhailidis DP. Statin Intolerance: Some Practical Hints. *Cardiol Clin.* 2018; 36(2): 225–231, doi: [10.1016/j.jccl.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jccl.2017.12.004), indexed in Pubmed: [29609752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29609752/).
157. Banach M, Penson PE, Fras Z, et al. FH Europe and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res.* 2020; 158: 104891, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104891](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104891), indexed in Pubmed: [32389859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389859/).
158. Banach M, Mikhailidis DP. Statin therapy and new-onset diabetes: an attempt at recommendations. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2013; 8(3): 213–216, doi: [10.1586/eem.13.16](https://doi.org/10.1586/eem.13.16), indexed in Pubmed: [30780811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30780811/).
159. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376(9753): 1670–1681, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5), indexed in Pubmed: [21067804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067804/).
160. Howell KL, DeVita RJ, Garcia-Calvo M, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(23): 8132–8137, doi: [10.1073/pnas.0500269102](https://doi.org/10.1073/pnas.0500269102), indexed in Pubmed: [15928087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928087/).

161. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003; 24(8): 729–741, doi: [10.1016/s0195-668x\(02\)00807-2](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00807-2), indexed in Pubmed: [12713767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12713767/).
162. Simon JS, Karnoub MC, Devlin DJ, et al. Sequence variation in NPC1L1 and association with improved LDL-cholesterol lowering in response to ezetimibe treatment. *Genomics*. 2005; 86(6): 648–656, doi: [10.1016/j.ygeno.2005.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2005.08.007), indexed in Pubmed: [16297596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16297596/).
163. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10): 1092–1097, doi: [10.1016/s0002-9149\(02\)02798-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02798-4), indexed in Pubmed: [12423709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423709/).
164. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPAC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs*. 2018; 78(4): 453–462, doi: [10.1007/s40265-018-0870-1](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0870-1), indexed in Pubmed: [29396832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396832/).
165. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pirro M, et al. Impact of ezetimibe on plasma lipoprotein(a) concentrations as monotherapy or in combination with statins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 17887, doi: [10.1038/s41598-018-36204-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-36204-7), indexed in Pubmed: [30552391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552391/).
166. Tsimikas S, Gordts PL, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020; 41(24): 2275–2284, doi: [10.1093/eurheartj/ehz310](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz310), indexed in Pubmed: [31111151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111151/).
167. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 190–191, doi: [10.1093/eurheartj/ehz775](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz775), indexed in Pubmed: [31893479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31893479/).
168. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(6): 1191–1210, doi: [10.1185/03007995.2011.571239](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.571239), indexed in Pubmed: [21473671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21473671/).
169. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, et al. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes — Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacol Res*. 2019; 139: 460–466, doi: [10.1016/j.phrs.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.12.002), indexed in Pubmed: [30527895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527895/).
170. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid-lowering agents for concurrent cardiovascular and chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(16): 2007–2017, doi: [10.1080/14656566.2019.1649394](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1649394), indexed in Pubmed: [31344332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344332/).
171. Serban MC, Banach M, Mikhailidis DP. Clinical implications of the IMPROVE-IT trial in the light of current and future lipid-lowering treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(3): 369–380, doi: [10.1517/14656566.2016.1118055](https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1118055), indexed in Pubmed: [26559810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559810/).
172. Bays H, Bays H, Dujovne C. Anti-obesity drug development. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002; 11(9): 1189–1204, doi: [10.1517/13543784.11.9.1189](https://doi.org/10.1517/13543784.11.9.1189), indexed in Pubmed: [12225242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225242/).
173. Dragan S, Serban MC, Banach M. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: an emerging lipid-lowering therapy? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015; 20(2): 157–168, doi: [10.1177/1074248414539562](https://doi.org/10.1177/1074248414539562), indexed in Pubmed: [24938457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24938457/).
174. Marques-Pinheiro A, Marduel M, Rabès JP, et al. French Research Network on ADH. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003; 34(2): 154–156, doi: [10.1038/ng1161](https://doi.org/10.1038/ng1161), indexed in Pubmed: [12730697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730697/).
175. Banach M, Rizzo M, Obradovic M, et al. PCSK9 inhibition — a novel mechanism to treat lipid disorders? *Curr Pharm Des*. 2013; 19(21): 3869–3877, doi: [10.2174/13816128113199990303](https://doi.org/10.2174/13816128113199990303), indexed in Pubmed: [23286435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286435/).
176. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664), indexed in Pubmed: [28304224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304224/).
177. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379(22): 2097–2107, doi: [10.1056/NEJMoa1801174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174), indexed in Pubmed: [30403574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403574/).
178. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res*. 2019; 115(3): e26–e31, doi: [10.1093/cvr/cvy301](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy301), indexed in Pubmed: [30605511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30605511/).
179. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(20): 2452–2462, doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010), indexed in Pubmed: [31479722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479722/).
180. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of Evolocumab on Atherogenic Lipoproteins During the Peri- and Early Postinfarction Period: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circulation*. 2020; 142(4): 419–421, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046320), indexed in Pubmed: [32718248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718248/).
181. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in Acute Myocardial Infarction: Results From the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AliroCRT). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019; 74(3): 266–269, doi: [10.1097/FJC.0000000000000706](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000706), indexed in Pubmed: [31356537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356537/).
182. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, et al. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther*. 2017; 170: 181–191, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.001), indexed in Pubmed: [27865998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865998/).
183. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, et al. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1123–1132, doi: [10.1016/j.jacl.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.012), indexed in Pubmed: [30318062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318062/).
184. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 633–643, doi: [10.1056/NEJMoa1701131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131), indexed in Pubmed: [28813214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813214/).
185. Nikolic D, Castellino G, Banach M, et al. PPAR Agonists, Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(6): 894–902, doi: [10.2174/1381612822666161006151134](https://doi.org/10.2174/1381612822666161006151134), indexed in Pubmed: [27719644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27719644/).
186. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9500): 1849–1861, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2), indexed in Pubmed: [16310551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310551/).
187. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362(17): 1563–1574, doi: [10.1056/NEJMoa1001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282), indexed in Pubmed: [20228404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20228404/).
188. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, et al. ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(4): 370–380, doi: [10.1001/jamacardio.2016.4828](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4828), indexed in Pubmed: [28030716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030716/).
189. Klempfner R, Erez A, Sagit BZ, et al. Elevated Triglyceride Level Is Independently Associated With Increased All-Cause Mortality in Patients With Established Coronary Heart Disease: Twenty-Two-Year Follow-Up of the Bezafibrate Infarction Prevention Study and Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016; 9(2): 100–108, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002104), indexed in Pubmed: [26957517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957517/).
190. Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Efficacy and safety of pema-fibrate in people with type 2 diabetes and elevated triglyceride levels: 52-week data from the PROVIDE study. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21(7): 1737–1744, doi: [10.1111/dom.13686](https://doi.org/10.1111/dom.13686), indexed in Pubmed: [30830727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830727/).
191. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*. 2018; 206: 80–93, doi: [10.1016/j.ahj.2018.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011), indexed in Pubmed: [30342298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342298/).
192. Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, et al. Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: a prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): interim results. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(4): 1070–1077, doi: [10.1093/cvr/cvaa184](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa184), indexed in Pubmed: [32609331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609331/).

193. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(1): 23–32, doi: [10.1056/NEJMoa1811403](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811403), indexed in Pubmed: [30415637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415637/).
194. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(22): 2268–2280, doi: [10.1001/jama.2020.22258](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258), indexed in Pubmed: [33190147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33190147/).
195. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M. Omega-3 Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With 127, 447 Individuals and a Mendelian Randomization Study. *Circulation*. 2019; 140: e965–e1011, 20948.
196. Tadic M, Sala C, Grassi G, et al. Omega-3 Fatty Acids and Coronary Artery Disease: More Questions Than Answers. *J Clin Med*. 2021; 10(11), doi: [10.3390/jcm10112495](https://doi.org/10.3390/jcm10112495), indexed in Pubmed: [34200081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200081/).
197. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for Type 2 diabetes mellitus: an abridged Cochrane review. *Diabet Med*. 2014; 31(1): 2–14, doi: [10.1111/dme.12295](https://doi.org/10.1111/dme.12295), indexed in Pubmed: [24024701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024701/).
198. Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, et al. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984; 251(3): 351–364, doi: [10.1001/jama.1984.03340270029025](https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340270029025), indexed in Pubmed: [6361299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6361299/).
199. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results of 6 years of post-trial follow-up. The Lipid Research Clinics Investigators. *Arch Intern Med*. 1992; 152(7): 1399–1410, indexed in Pubmed: [1627020](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627020/).
200. He L, Wickremasingha P, Lee J, et al. Lack of effect of colesevelam HCl on the single-dose pharmacokinetics of aspirin, atenolol, enalapril, phenytoin, rosiglitazone, and sitagliptin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 104(3): 401–409, doi: [10.1016/j.diabres.2013.12.033](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.033), indexed in Pubmed: [24721587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721587/).
201. Kamanna V, Kashyap M. Mechanism of Action of Niacin. *Am J Cardiol*. 2008; 101(8): 20B–26B, doi: [10.1016/j.amjcard.2008.02.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.029), indexed in Pubmed: [18375237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375237/).
202. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 353–361, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023), indexed in Pubmed: [20079494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079494/).
203. Plikto Pietkiewicz I, Boden WE, Probstfield JL, et al. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365(24): 2255–2267, doi: [10.1056/NEJMoa1107579](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579), indexed in Pubmed: [22085343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085343/).
204. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 203–212, doi: [10.1056/NEJMoa1300955](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955), indexed in Pubmed: [25014686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014686/).
205. De Ba, Jankowski P, Kotseva K, et al. EUROASPIRE V collaborators. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019; 285: 135–146, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014), indexed in Pubmed: [31054483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054483/).
206. Baumgartner A, Drame K, Geutjens S, et al. Does the Polypill Improve Patient Adherence Compared to Its Individual Formulations? A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2020; 12(2), doi: [10.3390/pharmaceutics12020190](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020190), indexed in Pubmed: [32098393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098393/).
207. Selak V, Webster R, Stepien S, et al. Reaching cardiovascular prevention guideline targets with a polypill-based approach: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2019; 105(1): 42–48, doi: [10.1136/heartjnl-2018-313108](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313108), indexed in Pubmed: [29954855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29954855/).
208. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00392-020-01740-8](https://doi.org/10.1007/s00392-020-01740-8), indexed in Pubmed: [32949286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32949286/).
209. Pappa E, Rizos CV, Filippatos TD, et al. Emerging Fixed-Dose Combination Treatments for Hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019; 24(4): 315–322, doi: [10.1177/1074248419838506](https://doi.org/10.1177/1074248419838506), indexed in Pubmed: [30909733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909733/).
210. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(6): 593–603, doi: [10.1177/2047487319864671](https://doi.org/10.1177/2047487319864671), indexed in Pubmed: [31357887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357887/).
211. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 99–109c, doi: [10.1093/eurheartj/ehz785](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785), indexed in Pubmed: [31764986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31764986/).
212. Vallejo-Vaz AJ, Corral P, Schreier L, et al. Triglycerides and residual risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020; 27(2): 95–103, doi: [10.1097/MED.0000000000000530](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000530), indexed in Pubmed: [32073428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073428/).
213. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, et al. Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Recent Data on Diagnosis and Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22(11): 63, doi: [10.1007/s11883-020-00885-1](https://doi.org/10.1007/s11883-020-00885-1), indexed in Pubmed: [32852651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852651/).
214. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med*. 1992; 37: 249–273, indexed in Pubmed: [1557997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1557997/).
215. Witztum J, Gaudet D, Freedman S, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *New Engl J Med*. 2019; 381(6): 531–542, doi: [10.1056/nejmoa1715944](https://doi.org/10.1056/nejmoa1715944), indexed in Pubmed: [31390500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390500/).
216. Ruscica M, Banach M, Sahebkar A, et al. ETC-1002 (Bempedoic acid) for the management of hyperlipidemia: from preclinical studies to phase 3 trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(7): 791–803, doi: [10.1080/14656566.2019.1583209](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1583209), indexed in Pubmed: [30810432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810432/).
217. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 195–203, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002), indexed in Pubmed: [29910030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910030/).
218. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380(11): 1022–1032, doi: [10.1056/NEJMoa1803917](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917), indexed in Pubmed: [30865796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865796/).
219. Laufs U, Banach M, Mancini GB, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(7): e011662, doi: [10.1161/JAHA.118.011662](https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662), indexed in Pubmed: [30922146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30922146/).
220. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(18): 1780–1788, doi: [10.1001/jama.2019.16585](https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585), indexed in Pubmed: [31714986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31714986/).
221. Banach M, Duell PB, Gotto AM, et al. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(10): 1124–1135, doi: [10.1001/jamacardio.2020.2314](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314), indexed in Pubmed: [32609313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609313/).
222. Cicero AFG, Fogacci F, Hernandez AV, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020; 17(7): e1003121, doi: [10.1371/journal.pmed.1003121](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003121), indexed in Pubmed: [32673317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673317/).
223. Banach M, Penson PE. Lipid-lowering therapies: Better together. *Atherosclerosis*. 2021; 320: 86–88, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.009](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.009), indexed in Pubmed: [33482997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33482997/).
224. Dyrbuś K, Gaśior M, Penson P, et al. Inclisiran-New hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol*. 2020; 14(1): 16–27, doi: [10.1016/j.jacl.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.11.001), indexed in Pubmed: [31879073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879073/).
225. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Skavdis A, et al. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 1031–1037, doi: [10.2147/TCRM.S230592](https://doi.org/10.2147/TCRM.S230592), indexed in Pubmed: [33149595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33149595/).
226. Ciccarelli G, D'Elia S, De Paulis M, et al. Lipid Target in Very High-Risk Cardiovascular Patients: Lesson from PCSK9 Monoclonal Antibodies. *Diseases*. 2018; 6(1), doi: [10.3390/diseases6010022](https://doi.org/10.3390/diseases6010022), indexed in Pubmed: [29562587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562587/).

227. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382(16): 1520–1530, doi: [10.1056/NEJMoa1913805](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805), indexed in Pubmed: [32192727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192727/).
228. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382(16): 1507–1519, doi: [10.1056/NEJMoa1912387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387), indexed in Pubmed: [32187462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187462/).
229. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, et al. Meta-Analysis of Inclisiran for the Treatment of Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020; 134: 69–73, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018), indexed in Pubmed: [32892993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892993/).
230. Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis.* 2020; 313: 76–80, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.021), indexed in Pubmed: [33032236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032236/).
231. Nikolic D, Rizzo M, Mikhailidis DP, et al. An evaluation of RVX-208 for the treatment of atherosclerosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015; 24(10): 1389–1398, doi: [10.1517/13543784.2015.1083010](https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1083010), indexed in Pubmed: [26364508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364508/).
232. Nicholls SJ, Ray KK, Johansson JO, et al. Selective BET Protein Inhibition with Apabetalone and Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of Trials in Patients with Coronary Artery Disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(2): 109–115, doi: [10.1007/s40256-017-0250-3](https://doi.org/10.1007/s40256-017-0250-3), indexed in Pubmed: [29027131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29027131/).
233. Ray KK, Nicholls SJ, Buhr KA, et al. BETonMACE Investigators and Committees. Effect of Apabetalone Added to Standard Therapy on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Recent Acute Coronary Syndrome and Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 323(16): 1565–1573, doi: [10.1001/jama.2020.3308](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3308), indexed in Pubmed: [32219359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219359/).
234. Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ, et al. BETonMACE Investigators. Effect of Apabetalone on Cardiovascular Events in Diabetes, CKD, and Recent Acute Coronary Syndrome: Results from the BETonMACE Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16(5): 705–716, doi: [10.2215/CJN.16751020](https://doi.org/10.2215/CJN.16751020), indexed in Pubmed: [33906908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906908/).
235. Rocha NA, East C, Zhang J, et al. ApoCIII as a Cardiovascular Risk Factor and Modulation by the Novel Lipid-Lowering Agent Volanesorsen. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19(12): 62, doi: [10.1007/s11883-017-0697-3](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0697-3), indexed in Pubmed: [29124482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124482/).
236. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Katsiki N, et al. Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open.* 2019; 8(11): e021508, doi: [10.1136/bmjopen-2018-021508](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021508), indexed in Pubmed: [30798284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30798284/).
237. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Suppl.* 2017; 28: e1–e2, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003).
238. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019; 381(6): 531–542, doi: [10.1056/NEJMoa1715944](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944), indexed in Pubmed: [31390500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390500/).
239. Gouni-Berthold I, Alexander V, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diab Endocrinol.* 2021; 9(5): 264–275, doi: [10.1016/s2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00046-2), indexed in Pubmed: [33798466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798466/).
240. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(8): 711–720, doi: [10.1056/NEJMoa2004215](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215), indexed in Pubmed: [32813947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813947/).
241. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(24): 2307–2319, doi: [10.1056/NEJMoa2031049](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031049), indexed in Pubmed: [33196153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196153/).
242. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With Evinacumab in Subjects With High and Severe Hypertriglyceridemia. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(2): 193–195, doi: [10.1016/j.jacc.2021.04.091](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.091), indexed in Pubmed: [34238441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34238441/).
243. Miname MH, Rocha VZ, Santos RD. The Role of RNA-Targeted Therapeutics to Reduce ASCVD Risk: What Have We Learned Recently? *Curr Atheroscler Rep.* 2021; 23(8): 40, doi: [10.1007/s11883-021-00936-1](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00936-1), indexed in Pubmed: [34146170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146170/).
244. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, et al. Vupanorsen Study Investigators. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J.* 2020; 41(40): 3936–3945, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa689](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa689), indexed in Pubmed: [32860031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860031/).
245. Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20(2): 127–131, doi: [10.1080/14656566.2018.1550071](https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550071), indexed in Pubmed: [30526168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526168/).
246. Shah NP, Pajidipati NJ, McGarrah RW, et al. Lipoprotein (a): An Update on a Marker of Residual Risk and Associated Clinical Manifestations. *Am J Cardiol.* 2020; 126: 94–102, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.03.043](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.043), indexed in Pubmed: [32336532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336532/).
247. Gencer B, Mach F. Potential of Lipoprotein(a)-Lowering Strategies in Treating Coronary Artery Disease. *Drugs.* 2020; 80(3): 229–239, doi: [10.1007/s40265-019-01243-5](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01243-5), indexed in Pubmed: [31916186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31916186/).
248. O'Donoghue ML, Morrow DA, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) for risk assessment in patients with established coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(6): 520–527, doi: [10.1016/j.jacc.2013.09.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.042), indexed in Pubmed: [24161323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161323/).
249. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019; 13(3): 374–398, doi: [10.1016/j.jacl.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.010), indexed in Pubmed: [31147269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147269/).
250. Langsted A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): is it more, less or equal to LDL as a causal factor for cardiovascular disease and mortality? *Curr Opin Lipidol.* 2020; 31(3): 125–131, indexed in Pubmed: [32304380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304380/).
251. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation.* 2019; 139: e1082–e1143, doi: [10.1161/CIR.0000000000000625](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625), indexed in Pubmed: [30586774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586774/).
252. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2019; 139(12): 1483–1492, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184), indexed in Pubmed: [30586750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586750/).
253. Bittner V, Szarek M, Aylward P, et al. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab contributes to event reduction independent of low-density lipoprotein cholesterol in the ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 133–144, doi: [10.1016/j.jacc.2019.10.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.057), indexed in Pubmed: [31948641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948641/).
254. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33051646/).
255. Burgess S, Ference BA, Staley JR, et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition–Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(7): 619–627, doi: [10.1001/jamacardio.2018.1470](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1470), indexed in Pubmed: [29926099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29926099/).
256. Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol.* 2020; 9(1): 1–101.
257. Seferović P, Coats A, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(2): 196–213, doi: [10.1002/ehfj.1673](https://doi.org/10.1002/ehfj.1673), indexed in Pubmed: [31816162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816162/).
258. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the Euro-

- pean Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157, doi: [10.1093/eurheartj/ehu274](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274), indexed in Pubmed: 25053660.
259. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl.* 2013; 14(1): 19–27, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.021](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.021), indexed in Pubmed: 23357136.
260. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012; 7: 7–14, doi: [10.1007/s11789-012-0049-3](https://doi.org/10.1007/s11789-012-0049-3), indexed in Pubmed: 22911176.
261. Thompson GR. HEART-UK LDL Apheresis Working Group. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 198(2): 247–255, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.009), indexed in Pubmed: 18371971.
262. Harada-Shiba M, Ako J, Arai H, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19(12): 1043–1060, doi: [10.5551/jat.14621](https://doi.org/10.5551/jat.14621), indexed in Pubmed: 23095242.
263. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(3 Suppl): S1–S8, doi: [10.1016/j.jacl.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.04.003), indexed in Pubmed: 21600525.
264. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014; 35(32): 2146–2157, doi: [10.1093/eurheartj/ehu274](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274), indexed in Pubmed: 25053660.
265. Raal F, Honarpour N, Blom D, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9965): 341–350, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)61374-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61374-x), indexed in Pubmed: 5282520.
266. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(4): 280–290, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30044-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30044-X), indexed in Pubmed: 28215937.
267. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(48): 3588–3595, doi: [10.1093/eurheartj/ehw388](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388), indexed in Pubmed: 27572070.
268. https://ptnefro.pl/index.php/sekcje_i_grupy_robocze.
269. Rawla P, Sunkara T, Thandra KC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: updated review of current treatment and preventive strategies. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11(6): 441–448, doi: [10.1007/s12328-018-0881-1](https://doi.org/10.1007/s12328-018-0881-1), indexed in Pubmed: 29923163.
270. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20(6): 497–504, doi: [10.1097/MOL.0b013e3283319a1d](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283319a1d), indexed in Pubmed: 19770656.
271. Song X, Shi Di, Cui Q, et al. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (Bi-TPAI trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20(1): 365, doi: [10.1186/s13063-019-3498-x](https://doi.org/10.1186/s13063-019-3498-x), indexed in Pubmed: 31215460.
272. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, et al. Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group. Lipoprotein apheresis is an optimal therapeutic option to reduce increased Lp(a) levels. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2019; 14(Suppl 1): 33–38, doi: [10.1007/s11789-019-00094-4](https://doi.org/10.1007/s11789-019-00094-4), indexed in Pubmed: 30838552.
273. Schettler VJJ, Neumann CL, Peter C, et al. Scientific Board of GLAR for the German Apheresis Working Group. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) — almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2017; 12(Suppl 1): 44–49, doi: [10.1007/s11789-017-0089-9](https://doi.org/10.1007/s11789-017-0089-9), indexed in Pubmed: 28233268.
274. Vogt A. Lipoprotein(a)-apheresis in the light of new drug developments. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30: 38–43, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025), indexed in Pubmed: 29096859.
275. Bianconi V, Banach M, Pirro M, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP). Why patients with familial hypercholesterolemia are at high cardiovascular risk? Beyond LDL-C levels. *Trends Cardiovasc Med.* 2021; 31(4): 205–215, doi: [10.1016/j.tcm.2020.03.004](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.03.004), indexed in Pubmed: 32205033.
276. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(20): 2553–2566, doi: [10.1016/j.jacc.2020.03.057](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057), indexed in Pubmed: 32439005.
277. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34(45): 3478–90a, doi: [10.1093/eurheartj/ehz273](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273), indexed in Pubmed: 23956253.
278. Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiol Pol.* 2018; 76(6): 960–967, doi: [10.5603/KPa.2018.0053](https://doi.org/10.5603/KPa.2018.0053), indexed in Pubmed: 29399758.
279. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016; 12(4): 687–696, doi: [10.5114/aoms.2016.59700](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59700), indexed in Pubmed: 27478447.
280. Banach M, Wojtowicz E, Mastej M, et al. LIPIDOGAM studies. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Poland in the LIPIDOGAM2004 and 2006 population-based surveys. *Eur Heart J.* 2017; 98(Suppl 1): P5304.
281. Leigh SEA, Foster AH, Whittall RA, et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008; 72(Pt 4): 485–498, doi: [10.1111/j.1469-1809.2008.00436.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2008.00436.x), indexed in Pubmed: 18325082.
282. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(4): 390–399, doi: [10.1001/jamacardio.2019.5954](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5954), indexed in Pubmed: 32049305.
283. Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2020; 14(4): 398–413, doi: [10.1016/j.jacl.2020.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.011), indexed in Pubmed: 32507592.
284. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et al. Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J.* 2018; 39(14): 1162–1168, doi: [10.1093/eurheartj/ehx317](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx317), indexed in Pubmed: 29106543.
285. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation.* 2016; 133(11): 1067–1072, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018791), indexed in Pubmed: 26976914.
286. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(2): 173–180, doi: [10.1016/j.jacl.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.01.001), indexed in Pubmed: 24636176.
287. Lewek J, Konopka A, Starostecka E, et al. Clinical features of familial hypercholesterolemia in children and adults in EAS-FHSC Regional Centre for Rare Diseases in Poland. *J Clin Med.* 2021; [ahead of print].
288. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2020.05.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.027), indexed in Pubmed: 32646561.
289. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, et al. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1): 96, doi: [10.1186/s13023-018-0841-3](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0841-3), indexed in Pubmed: 29925433.
290. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 376(15): 1407–1418, doi: [10.1056/NEJMoa1608664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664), indexed in Pubmed: 28402770.
291. Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, et al. Patients With Diabetes Without Significant Angiographic Coronary Artery Disease Have the

- Same Risk of Myocardial Infarction as Patients Without Diabetes in a Real-World Population Receiving Appropriate Prophylactic Treatment. *Diabetes Care*. 2017; 40(8): 1103–1110, doi: [10.2337/dc16-2388](https://doi.org/10.2337/dc16-2388), indexed in Pubmed: [28596210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596210/).
292. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis D. Is type 2 diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent or not? Do not just enjoy the debate and forget the patient! *Arch Med Sci*. 2019; 15(6): 1357–1364, doi: [10.5114/aoms.2019.89449](https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89449), indexed in Pubmed: [31749862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31749862/).
 293. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 239(2): 483–495, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039), indexed in Pubmed: [25706066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706066/).
 294. Cieluch A, Uruska A, Grzelka-Woźniak A, et al. Changes in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level and the ratio of triglycerides to HDL-C during the first year of type 1 diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129(9): 598–604, doi: [10.20452/pamw.14920](https://doi.org/10.20452/pamw.14920), indexed in Pubmed: [31379357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379357/).
 295. Annuzzi G, Iovine C, Mandarino B, et al. Effect of acute exogenous hyperinsulinaemia on very low density lipoprotein subfraction composition in normal subjects. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31(2): 118–124, doi: [10.1046/j.1365-2362.2001.00779.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00779.x), indexed in Pubmed: [11168449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11168449/).
 296. Fendler W, Rizzo M, Borowiec M, et al. Less but better: cardioprotective lipid profile of patients with GCK-MODY despite lower HDL cholesterol level. *Acta Diabetol*. 2014; 51(4): 625–632, doi: [10.1007/s00592-014-0567-1](https://doi.org/10.1007/s00592-014-0567-1), indexed in Pubmed: [24549415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549415/).
 297. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: [26039521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039521/).
 298. Sabatine M, Leiter L, Wiviott S, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(12): 941–950, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30313-3), indexed in Pubmed: [28927706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28927706/).
 299. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(8): 618–628, doi: [10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5), indexed in Pubmed: [31272931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272931/).
 300. Niklas A, Marcinkowska J, Kozela M, et al. Blood pressure and cholesterol control in patients with hypertension and hypercholesterolemia: the results from the Polish multicenter national health survey WOBASZ II. *Pol Arch Intern Med*. 2019; 129(12): 864–873, doi: [10.20452/pamw.15013](https://doi.org/10.20452/pamw.15013), indexed in Pubmed: [31596271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596271/).
 301. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. 2019 Guidelines for the Management of Hypertension — Part 1–7. *Arterial Hypertens*. 2019; 23(2): 41–87, doi: [10.5603/ah.a2019.0008](https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0008).
 302. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
 303. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 399–407, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816), indexed in Pubmed: [20026768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026768/).
 304. Dobrowolski P, Klisiewicz A, Florczak E, et al. Independent association of obstructive sleep apnea with left ventricular geometry and systolic function in resistant hypertension: the RESIST-POL study. *Sleep Med*. 2014; 15(11): 1302–1308, doi: [10.1016/j.sleep.2014.06.015](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.06.015), indexed in Pubmed: [25260432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260432/).
 305. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiologia Pol*. 2019; 77(7-8): 757–806, doi: [10.33963/KP.14904](https://doi.org/10.33963/KP.14904), indexed in Pubmed: [31322138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322138/).
 306. Tykarski A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. 2019 Guidelines for the Management of Hypertension — Part 8–9. *Arterial Hypertens*. 2019; 23(4): 203–239, doi: [10.5603/ah.a2019.0021](https://doi.org/10.5603/ah.a2019.0021).
 307. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Efficacy and Safety of Alternate-Day Versus Daily Dosing of Statins: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(4): 419–431, doi: [10.1007/s10557-017-6743-0](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6743-0), indexed in Pubmed: [28741244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741244/).
 308. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137(4): 338–350, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235), indexed in Pubmed: [29133605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133605/).
 309. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. GAUSS-3 Investigators. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(15): 1580–1590, doi: [10.1001/jama.2016.3608](https://doi.org/10.1001/jama.2016.3608), indexed in Pubmed: [27039291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27039291/).
 310. Mannarino MR, Sahebkar A, Bianconi V, et al. PCSK9 and neurocognitive function: Should it be still an issue after FOURIER and EBBINGHAUS results? *J Clin Lipidol*. 2018; 12(5): 1123–1132, doi: [10.1016/j.jacl.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.012), indexed in Pubmed: [30318062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318062/).
 311. Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M, et al. Intravenous Statin Administration During Myocardial Infarction Compared With Oral Post-Infarct Administration. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(12): 1386–1402, doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.042](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.042), indexed in Pubmed: [32216907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216907/).
 312. Dyrbus K, Gasior M, Witkowski A, et al. Opinie i Stanowiska Ekspertów: Leczenie zaburzeń lipidowych u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i z ostrym zespołem wieńcowym. *Kardiologia Pol*. 2020; 78(Zeszyty Edukacyjne): 98–132.
 313. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1): CD004816, doi: [10.1002/14651858.CD004816.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5), indexed in Pubmed: [23440795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440795/).
 314. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4): CD000123, doi: [10.1002/14651858.CD000123.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000123.pub2), indexed in Pubmed: [17943736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17943736/).
 315. Szarek M, Steg PH, DiCenso D, et al. Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12(11): e005858, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005858](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005858), indexed in Pubmed: [31707826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707826/).
 316. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med*. 2021; 19(1): 139, doi: [10.1186/s12916-021-02009-1](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02009-1), indexed in Pubmed: [34154589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154589/).
 317. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis D, et al. Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Lipid Lowering Agents And The Risk Of Stroke: A Meta-Analysis Of Observational Studies And Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(11_Suppl 1): 2080, doi: [10.1016/s0735-1097\(20\)32707-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(20)32707-8).
 318. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015; 36(24): 1536–1546, doi: [10.1093/eurheartj/ehv072](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv072), indexed in Pubmed: [25802390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802390/).
 319. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2014; 113(7): 1198–1204, doi: [10.1016/j.amjcard.2013.12.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.023), indexed in Pubmed: [24513478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24513478/).
 320. Bielecka-Dąbrowa A, Bytyçi I, Von Haehling S, et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 188, doi: [10.1186/s12944-019-1135-z](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1135-z), indexed in Pubmed: [31672151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672151/).
 321. Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE, et al. Statin therapy improves long-term survival in non-ischaemic cardiomyopathy: a pooled

- analysis of 4500 patients. *Heart Lung Circ.* 2014; 23(10): 985–987, doi: [10.1016/j.hlc.2014.04.007](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.04.007), indexed in Pubmed: [24851827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851827/).
322. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9645): 1231–1239, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61240-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61240-4), indexed in Pubmed: [18757089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757089/).
 323. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, et al. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0171168, doi: [10.1371/journal.pone.0171168](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171168), indexed in Pubmed: [28166237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166237/).
 324. Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomized Trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30(2): 177–188, doi: [10.1007/s10557-015-6636-z](https://doi.org/10.1007/s10557-015-6636-z), indexed in Pubmed: [26780905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26780905/).
 325. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI HF Investigators. Effect of n 3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI HF trial): a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2008; 372(9645): 1223–1230, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)61239-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61239-8), indexed in Pubmed: [18757090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757090/).
 326. Banach M. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins in patients with chronic kidney disease — an attempt at recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(11): 1419–1422, doi: [10.1185/03007995.2013.833502](https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833502), indexed in Pubmed: [23941133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23941133/).
 327. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(6): 979–986, doi: [10.1681/ASN.2012080870](https://doi.org/10.1681/ASN.2012080870), indexed in Pubmed: [23687359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687359/).
 328. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(10): 829–839, doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5), indexed in Pubmed: [27477773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477773/).
 329. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy—a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res.* 2013; 72: 35–44, doi: [10.1016/j.phrs.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.007), indexed in Pubmed: [23542730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23542730/).
 330. Nikolic D, Nikfar S, Salari P, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(5): 435–451, doi: [10.1185/03007995.2013.779237](https://doi.org/10.1185/03007995.2013.779237), indexed in Pubmed: [23427811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23427811/).
 331. Nikolic D, Banach M, Nikfar S, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol.* 2013; 168(6): 5437–5447, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.08.060](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.060), indexed in Pubmed: [24016544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24016544/).
 332. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14(12): 727–749, doi: [10.1038/s41581-018-0072-9](https://doi.org/10.1038/s41581-018-0072-9), indexed in Pubmed: [30361677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361677/).
 333. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1): CD005019, doi: [10.1002/14651858.CD005019.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005019.pub4), indexed in Pubmed: [24470059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470059/).
 334. Lin YC, Lai TS, Wu HY, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 108(4): 833–843, doi: [10.1002/cpt.1859](https://doi.org/10.1002/cpt.1859), indexed in Pubmed: [32320058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320058/).
 335. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9784): 2181–2192, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3), indexed in Pubmed: [21663949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21663949/).
 336. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(20): 2061–2071, doi: [10.1016/j.jacc.2012.07.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.049), indexed in Pubmed: [23083786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083786/).
 337. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(23): 2961–2970, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.513](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513), indexed in Pubmed: [31196453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196453/).
 338. Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93(6): 1397–1408, doi: [10.1016/j.kint.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011), indexed in Pubmed: [29526502](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29526502/).
 339. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(1): 77–89, doi: [10.1016/j.mayocp.2019.08.021](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021), indexed in Pubmed: [31630870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630870/).
 340. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 1303–1309.
 341. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(3): 181–190, doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70246-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70246-3), indexed in Pubmed: [25660356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660356/).
 342. Herrera-Gómez F, Chimenó MM, Martín-García D, et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 8951, doi: [10.1038/s41598-019-45431-5](https://doi.org/10.1038/s41598-019-45431-5), indexed in Pubmed: [31222137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222137/).
 343. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Komentarz do artykułu „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania statyn u dzieci chorych na rodzinną hipercholesterolemię”. *Medycyna Praktyczna* 2016. <http://www.mp.pl/artykuly/26863> (30 czerwca 2016).
 344. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(2): 173–180, doi: [10.1016/j.jacl.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.01.001), indexed in Pubmed: [24636176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636176/).
 345. Stolarz-Skrzypek K, Bednarski A, Drożdż D, et al. Prewencja miażdżycy u dzieci — rola statyn i kwasu acetylosalicylowego. *Przegl Lek.* 2013; 70(2): 57–64.
 346. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia — HEART UK statement of care. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 1–8, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005), indexed in Pubmed: [31536851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536851/).
 347. Peterson AL, McBride PE. A review of guidelines for dyslipidemia in children and adolescents. *WMJ.* 2012; 111(6): 274–274, doi: [10.1016/j.jacl.2014.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.01.001), indexed in Pubmed: [23362704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362704/).
 348. Niinikoski H, Viikari J, Rönkä T, et al. Prospective randomized trial of low-saturated-fat, low-cholesterol diet during the first 3 years of life. The STRIP baby project. *Circulation.* 1996; 94(6): 1386–1393, doi: [10.1161/01.cir.94.6.1386](https://doi.org/10.1161/01.cir.94.6.1386), indexed in Pubmed: [8822997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8822997/).
 349. Perk J, De Ba, Gohlke H, et al. Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012; 223(1): 1–68, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007), indexed in Pubmed: [22698795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698795/).
 350. Goldwire M. Screening and Treatment of Pediatric Dyslipidemias. *US Pharm.* 2014; 39(5): 52–56.
 351. Obarzanek E, Kimm SY, Barton BA, et al. DISC Collaborative Research Group. Long-term safety and efficacy of a cholesterol-lowering diet in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol: seven-year results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics.* 2001; 107(2): 256–264, doi: [10.1542/peds.107.2.256](https://doi.org/10.1542/peds.107.2.256), indexed in Pubmed: [11158455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11158455/).
 352. Cameron C, Craig CL, Bull FC, et al. Canada's physical activity guides: has their release had an impact? *Can J Public Health.* 2007; 98 Suppl 2: S161–S169, indexed in Pubmed: [18213946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18213946/).

353. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, et al. The safety of statins in children. *Acta Paediatr.* 2013; 102(9): 857–862, doi: [10.1111/apa.12280](https://doi.org/10.1111/apa.12280), indexed in Pubmed: [23631461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23631461/).
354. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7): CD006401, doi: [10.1002/14651858.CD006401.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006401.pub3), indexed in Pubmed: [25054950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25054950/).
355. Raal FJ, Braamskamp MJ, Selvey SL, et al. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2016; 10(4): 860–869, doi: [10.1016/j.jacl.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.018), indexed in Pubmed: [27578117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578117/).
356. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol.* 2020; 14(3): 322–330.e5, doi: [10.1016/j.jacl.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.03.001), indexed in Pubmed [32331936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331936/).
357. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383(14): 1317–1327, doi: [10.1056/NEJMoa2019910](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019910), indexed in Pubmed: [32865373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865373/).
358. Elkins C, Fruh S, Jones L, et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care.* 2019; 33(4): 494–504, doi: [10.1016/j.pedhc.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009), indexed in Pubmed: [31227123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227123/).
359. Ashraf AP, Sunil B, Bamba V, et al. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(5 Suppl): S20–S28, doi: [10.1016/j.jacl.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.04.004), indexed in Pubmed: [26343209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26343209/).
360. Shah AS, Wilson DP. Genetic Disorders Causing Hypertriglyceridemia in Children and Adolescents. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland HJ, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, ed. *Endotext* [Internet]. MDText.com, South Dartmouth (MA) 2020: Jan.
361. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007; 370(9602): 1829–1839, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4), indexed in Pubmed: [18061058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18061058/).
362. Reiner Z. Primary prevention of cardiovascular disease with statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16(7): 420, doi: [10.1007/s11883-014-0420-6](https://doi.org/10.1007/s11883-014-0420-6), indexed in Pubmed: [24781597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781597/).
363. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393(10170): 407–415, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1), indexed in Pubmed: [30712900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712900/).
364. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020; 396(10263): 1637–1643, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32332-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1), indexed in Pubmed: [33186535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186535/).
365. Awad K, Mohammed M, Zaki MM, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Association of statin use in older people primary prevention group with risk of cardiovascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med.* 2021; 19(1): 139, doi: [10.1186/s12916-021-02009-1](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02009-1), indexed in Pubmed: [34154589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154589/).
366. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Czy warto leczyć hiperlipidemię u ludzi starszych. In: Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, ed. *Zaburzenia lipidowe*. Termedia, Poznań 2010: 171–184.
367. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 325–331, doi: [10.1136/ard.2009.113696](https://doi.org/10.1136/ard.2009.113696), indexed in Pubmed: [19773290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19773290/).
368. Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(7): 1131–1135, doi: [10.1136/ard.2008.094839](https://doi.org/10.1136/ard.2008.094839), indexed in Pubmed: [18697777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18697777/).
369. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(2), doi: [10.1161/JAHA.114.001588](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001588), indexed in Pubmed: [25637346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25637346/).
370. Maier SM, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018; 27(5): 427–435, doi: [10.1080/13543784.2018.1465927](https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1465927), indexed in Pubmed: [29672173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672173/).
371. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018; 39(34): 3165–3241, doi: [10.1093/eurheartj/ehy340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340), indexed in Pubmed: [30165544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165544/).
372. Vahedian-Azimi A, Makvandi S, Banach M, et al. Fetal toxicity associated with statins: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021; 327: 59–67, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.006), indexed in Pubmed: [34044205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34044205/).
373. Botha TC, Pilcher GJ, Wolmarans K, et al. Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: A retrospective review of 39 pregnancies. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 502–507, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.038](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.038), indexed in Pubmed: [30270091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270091/).
374. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AnC, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation.* 2021; 144(9): 670–679, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963), indexed in Pubmed: [34162218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162218/).
375. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2019>.
376. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 5804, doi: [10.1038/s41598-018-24248-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24248-8), indexed in Pubmed: [29643479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29643479/).
377. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(30): e11304, doi: [10.1097/MD.00000000000011304](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011304), indexed in Pubmed: [30045255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045255/).
378. Kuang ZM. Effect of Combined Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapies on Cognitive Function: A New Treatment Strategy? *Cardiol Res Pract.* 2020; 2020: 1484357, doi: [10.1155/2020/1484357](https://doi.org/10.1155/2020/1484357), indexed in Pubmed: [32351732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351732/).
379. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, et al. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther.* 2017; 170: 181–191, doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.11.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.11.001), indexed in Pubmed: [27865998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865998/).
380. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017; 377(7): 633–643, doi: [10.1056/NEJMoa1701131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131), indexed in Pubmed: [28813214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28813214/).
381. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep.* 2014; 16(9): 439, doi: [10.1007/s11883-014-0439-8](https://doi.org/10.1007/s11883-014-0439-8), indexed in Pubmed: [25052769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052769/).
382. Marchi C, Adorni MP, Caffarra P, et al. ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux capacity of cerebrospinal fluid is impaired in Alzheimer's disease. *J Lipid Res.* 2019; 60(8): 1449–1456, doi: [10.1194/jlr.P091033](https://doi.org/10.1194/jlr.P091033), indexed in Pubmed: [31167810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167810/).
383. Lai SW, Liao KF, Lai HC, et al. Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(6): 485–492, doi: [10.1007/s10654-013-9806-y](https://doi.org/10.1007/s10654-013-9806-y), indexed in Pubmed: [23681775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23681775/).
384. Vahedian-Azimi A, Shojaie S, Banach M, et al. Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195,602 participants. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1227–1242, doi: [10.1080/07853890.2021.1956686](https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1956686), indexed in Pubmed: [34296976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34296976/).
385. Banach M, Serban MC. Discussion around statin discontinuation in older adults and patients with wasting diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016; 7(4): 396–399, doi: [10.1002/jcsm.12109](https://doi.org/10.1002/jcsm.12109), indexed in Pubmed: [27030814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030814/).
386. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(5): 691–700, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0289](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0289), indexed in Pubmed: [25798575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798575/).

387. Tjia J, Kutner JS, Ritchie CS, et al. Perceptions of Statin Discontinuation among Patients with Life-Limiting Illness. *J Palliat Med.* 2017; 20(10): 1098–1103, doi: [10.1089/jpm.2016.0489](https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0489), indexed in Pubmed: [28520522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520522/).
388. Melzi S, Carenzi L, Cossu MV, et al. Lipid Metabolism and Cardiovascular Risk in HIV-1 Infection and HAART: Present and Future Problems. *Cholesterol.* 2010; 2010: 271504, doi: [10.1155/2010/271504](https://doi.org/10.1155/2010/271504), indexed in Pubmed: [21490912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21490912/).
389. Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS.* 2017; 31(6): 797–806, doi: [10.1097/QAD.0000000000001427](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001427), indexed in Pubmed: [28252528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252528/).
390. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV.* 2017; 4(7): e284–e294, doi: [10.1016/S2352-3018\(17\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30075-9), indexed in Pubmed: [28416195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416195/).
391. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(1): 1–10, doi: [10.1093/cid/cit757](https://doi.org/10.1093/cid/cit757), indexed in Pubmed: [24343580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24343580/).
392. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014; 35(21): 1373–1381, doi: [10.1093/eurheartj/ehs528](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs528), indexed in Pubmed: [24408888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24408888/).
393. 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](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059551), indexed in Pubmed: [23555704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23555704/).
394. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(5): 691–700, doi: [10.1001/jamainternmed.2015.0289](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0289), indexed in Pubmed: [25798575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798575/).
395. Nishtala PS, Gnjjid D, Chyou T, et al. Discontinuation of statins in a population of older New Zealanders with limited life expectancy. *Intern Med J.* 2016; 46(4): 493–496, doi: [10.1111/imj.13024](https://doi.org/10.1111/imj.13024), indexed in Pubmed: [27062205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062205/).
396. van der Ploeg MA, Floriani C, Achterberg WP, et al. Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults: Review of Guidelines. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68(2): 417–425, doi: [10.1111/jgs.16219](https://doi.org/10.1111/jgs.16219), indexed in Pubmed: [31663610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31663610/).
397. Phelps M, Christensen DM, Gerdts T, et al. Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients. *J Gen Intern Med.* 2020; 35(9): 2801–2803, doi: [10.1007/s11606-020-05991-z](https://doi.org/10.1007/s11606-020-05991-z), indexed in Pubmed: [32583345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583345/).
398. Wang X, Liu Z, Li J, et al. Impacts of Type 2 Diabetes on Disease Severity, Therapeutic Effect, and Mortality of Patients With COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12), doi: [10.1210/clinem/dgaa535](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa535), indexed in Pubmed: [32979271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979271/).
399. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020; 142(1): 4–6, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659), indexed in Pubmed: [32320270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320270/).
400. Kreutz R, Algharably EAH, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(10): 1688–1699, doi: [10.1093/cvr/cvaa097](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097), indexed in Pubmed: [32293003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293003/).
401. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020; 324(2): 168–177, doi: [10.1001/jama.2020.11301](https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301), indexed in Pubmed: [32558877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32558877/).
402. Lewek J, Jatzcak-Pawlik I, Maciejewski M, et al. COVID-19 and cardiovascular complications — preliminary results of the LATE-COVID study. *Arch Med Sci.* 2021; 17(3): 818–822, doi: [10.5114/aoms/134211](https://doi.org/10.5114/aoms/134211), indexed in Pubmed: [34025853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025853/).
403. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020; 11: 1648, doi: [10.3389/fimmu.2020.01648](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648), indexed in Pubmed: [32754159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754159/).
404. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020; 16(3): 490–496, doi: [10.5114/aoms.2020.94655](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655), indexed in Pubmed: [32399094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399094/).
405. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, et al. Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? *J Clin Med.* 2020; 9(6), doi: [10.3390/jcm9061909](https://doi.org/10.3390/jcm9061909), indexed in Pubmed: [32570882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570882/).
406. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020; 136: 149–155, doi: [10.1016/j.amjcard.2020.09.012](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012), indexed in Pubmed: [32946859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946859/).
407. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, et al. Statin Use and In-Hospital Mortality in Patients With Diabetes Mellitus and COVID-19. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(24): e018475, doi: [10.1161/jaha.120.018475](https://doi.org/10.1161/jaha.120.018475), indexed in Pubmed: [33092446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092446/).
408. Vahedian-Azimi A, Mohammadi SM, Heidari Beni F, et al. Improved COVID-19 ICU admission and mortality outcomes following treatment with statins: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2021; 17(3): 579–595, doi: [10.5114/aoms/132950](https://doi.org/10.5114/aoms/132950), indexed in Pubmed: [34025827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34025827/).
409. Banach M, Penson PE, Fras Z, et al. FH Europe and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res.* 2020; 158: 104891, doi: [10.1016/j.phrs.2020.104891](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104891), indexed in Pubmed: [32389859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389859/).
410. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/eurheartj/ehab358](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab358), indexed in Pubmed: [34151941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151941/).
411. Penson PE, Mancini GB, Toth PP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group & International Lipid Expert Panel (ILEP). Introducing the 'Drucebo' effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing reported rates of statin-associated muscle symptoms, under blinded and open-label conditions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(6): 1023–1033, doi: [10.1002/jcsm.12344](https://doi.org/10.1002/jcsm.12344), indexed in Pubmed: [30311434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30311434/).
412. Bytyci I, Bajraktari G, Sahabkar A, Penson PE, Rysz J, Banach M. The prevalence of statin intolerance worldwide: a systematic review and meta-analysis with 4,143,517 patients. Presentation at the European Society of Cardiology Congress — Digital Experience 2021 (27th August 2021).
413. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017; 31(2): 179–186, doi: [10.1007/s10557-017-6723-4](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6723-4), indexed in Pubmed: [28421332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421332/).
414. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - a systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015; 178: 111–116, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.10.118](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.118), indexed in Pubmed: [25464233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25464233/).
415. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(10): 1290–1301, doi: [10.1016/j.jacc.2017.07.752](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.752), indexed in Pubmed: [28859793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859793/).
416. Toth PP, Patti AM, Giglio RV, et al. Management of Statin Intolerance in 2018: Still More Questions Than Answers. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2018; 18(3): 157–173, doi: [10.1007/s40256-017-0259-7](https://doi.org/10.1007/s40256-017-0259-7), indexed in Pubmed: [29318532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29318532/).
417. Patel J, Martin SS, Banach M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(11): 1497–1507, doi: [10.1080/14656566.2016.1197202](https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1197202), indexed in Pubmed: [27254275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254275/).
418. Stroes E, Thompson P, Corsini A, et al. 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/).

419. Śliż D, Filipiak KJ, Naruszewicz M, et al. Differences in achieving treatment goals with statin use in various regions of Poland — 3ST-POL study results. *Ann Agric Environ Med.* 2016; 23(1): 116–119, doi: [10.5604/12321966.1196865](https://doi.org/10.5604/12321966.1196865), indexed in Pubmed: [27007528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007528/).
420. Pajak A, Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, et al. Changes in secondary prevention of coronary artery disease in the post-discharge period over the decade 1997–2007. Results of the Cracovian Program for Secondary Prevention of Ischaemic Heart Disease and Polish parts of the EUROASPIRE II and III surveys. *Kardiol Pol.* 2009; 67(12): 1353–1359, indexed in Pubmed: [20054766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20054766/).
421. Wiśniowska B, Skowron A. Evaluation of patients' adherence to statins in Poland. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(1): 99–105, doi: [10.1185/0307995.2010.536745](https://doi.org/10.1185/0307995.2010.536745), indexed in Pubmed: [21091392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091392/).
422. Kardas P, Cieszyński J, Czech M, et al. Primary nonadherence to medication and its drivers in Poland: findings from the electronic prescription pilot analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(1): 8–16, doi: [10.20452/pamw.14994](https://doi.org/10.20452/pamw.14994), indexed in Pubmed: [31559971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31559971/).
423. Zongo A, Simpson S, Johnson JA, et al. Optimal threshold of adherence to lipid lowering drugs in predicting acute coronary syndrome, stroke, or mortality: A cohort study. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0223062, doi: [10.1371/journal.pone.0223062](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223062), indexed in Pubmed: [31553787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553787/).
424. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association Between Intensity of Statin Therapy and Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(1): 47–54, doi: [10.1001/jamacardio.2016.4052](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4052), indexed in Pubmed: [27829091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27829091/).
425. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, et al. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2013; 165(5): 665–78, 678.e1, doi: [10.1016/j.ahj.2013.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.011), indexed in Pubmed: [23622903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23622903/).
426. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(9): 1410–1421, doi: [10.1345/aph.1P150](https://doi.org/10.1345/aph.1P150), indexed in Pubmed: [20702755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20702755/).
427. Ingersgaard MV, Helms Andersen T, Norgaard O, et al. Reasons for Nonadherence to Statins — A Systematic Review of Reviews. *Patient Prefer Adherence.* 2020; 14: 675–691, doi: [10.2147/PPA.S245365](https://doi.org/10.2147/PPA.S245365), indexed in Pubmed: [32308373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308373/).
428. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, et al. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2012; 28(5): 574–580, doi: [10.1016/j.cjca.2012.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.05.007), indexed in Pubmed: [22884278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884278/).
429. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Muscle and statins: from toxicity to the placebo effect. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18(7): 573–579, doi: [10.1080/14740338.2019.1615053](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1615053), indexed in Pubmed: [31070941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070941/).
430. Kolte D, Aronow WS, Banach M. Polypills for the prevention of Cardiovascular diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; 25(11): 1255–1264, doi: [10.1080/13543784.2016.1236912](https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1236912), indexed in Pubmed: [27645895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645895/).
431. Nelson AJ, Puri R, Nissen SE. Statins in a Distorted Mirror of Media. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22(8): 37, doi: [10.1007/s11883-020-00853-9](https://doi.org/10.1007/s11883-020-00853-9), indexed in Pubmed: [32557172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557172/).
432. Matthews A, Herrett E, Gasparrini A, et al. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ.* 2016; 353: i3283, doi: [10.1136/bmj.i3283](https://doi.org/10.1136/bmj.i3283), indexed in Pubmed: [27353418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353418/).
433. Józwiak J. Czynniki ryzyka — dyslipidemia. In: Ocena wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w ogólnopolskiej 5-letniej prospektywnej obserwacji kohorty pacjentów POZ. Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 2013.
434. Józwiak J. Dyslipidemie. In: Windak A, Mastalerz-Migas A, Chlabicz S. ed. *Medycyna rodzinna. Podręcznik dla lekarzy i studentów.* Termedia, Poznan 2015.
435. Bell DA, Kirke AB, Barbour R, et al. Can patients be accurately assessed for familial hypercholesterolaemia in primary care? *Heart Lung Circ.* 2014; 23(12): 1153–1157, doi: [10.1016/j.hlc.2014.06.015](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.06.015), indexed in Pubmed: [25065543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065543/).
436. Vickery AW, Bell D, Garton-Smith J, et al. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: central role of primary care and its integration with specialist services. *Heart Lung Circ.* 2014; 23(12): 1158–1164, doi: [10.1016/j.hlc.2014.07.062](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.07.062), indexed in Pubmed: [25130889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130889/).

Materiał dodatkowy

Tabela dodatkowa 1. Szczegółowe informacje i dane kontaktowe sieci centrów lipidowych PTL, będącej częścią *EAS Lipid Clinic Network*

Placówka	Koordynator	Adres	Kontakt
Regionalne Centrum Chorób Rzadkich	Prof. dr hab. Maciej Banach Dr Ewa Starostecka	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź	rccr@iczmp.edu.pl
Klinika Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych	Prof. dr hab. Maciej Banach Dr Joanna Lewek	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź	joanna.lewek@iczmp.edu.pl
Poradnia Kardiologiczna	Prof. dr hab. Maciej Banach Dr Joanna Lewek	Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93–338 Łódź	joanna.lewek@iczmp.edu.pl
Centrum Kardiologiczne „Pro Corde” Sp. z o.o.	Dr Anna Bieńkiewicz	Cardiology Center „Pro Corde” ul. Nowowiejska 64–66/1A, 50–315 Wrocław	tel. 71 322 60 08
Poradnia leczenia zaburzeń lipidowych kardio.CLINIC Poradnie Specjalistyczne	Dr hab. Tadeusz Osadnik	ul. Wyszyńskiego 1, 41–300 Dąbrowa Górnicza	tel. +48 664 466 005 tel. +48 789 434 820 (koordynator poradni lipidowej)
Poradnia leczenia zaburzeń lipidowych kardio. CLINIC & Te-Vita Poradnie Specjalistyczne	Dr hab. Tadeusz Osadnik	ul. Szymały 1A, 41–922 Radzionków	tel. +48 790 404 455 tel. +48 789 434 820 (koordynator poradni lipidowej)
Poradnia Metaboliczna Klinika Chorób Metabolicznych CMUJ	Dr hab. Małgorzata Waluś-Miarka	Szpital Uniwersytecki w Krakowie ul. Jakubowskiego 2, 30–688 Kraków	tel. 12 400 29 50
Poradnia Metaboliczna	Dr Paweł Rajewski	Centrum Medyczne Gizińscy ul. Leśna 9A, 85–676 Bydgoszcz	tel. +48 52 345 50 80 tel. +48 52 506 57 57 rejestracja@gizincy.pl
Poradnia Chorób Wewnętrznych i Nadciśnienia Tętniczego	Dr Piotr Kowalczyk	Szpital Specjalistyczny Matopiat ul. Storczykowa 8/10, 87–100 Toruń	tel. +48 566 594 800
Poradnia Lipidologiczna Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii	Prof. dr hab. Małgorzata Myśliwiec	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne ul. Dębinki 7, 80–957 Gdańsk	tel. 58 349 28 98
Poradnia Kardiologiczna/ /Pracownia Zaburzeń Lipidowych	Prof. dr hab. Paweł Burchardt	Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo-Lecznym SPZOZ ul. Szwajcarska 3, 61–285 Poznań	tel. 61 873 90 85
Katedra Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej	Prof. dr hab. Paweł Bogdański	Uniwersytet Medyczny w Poznaniu ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań	tel. +48 618 549 742
Poradnia Metaboliczna dla Dzieci, Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku	Dr Radosław Motkowski	ul. Waszyngtona 17, 15–274 Białystok	tel. +48 857 450 624



Tabela dodatkowa 1. Szczegółowe informacje i dane kontaktowe sieci centrów lipidowych PTL, będącej częścią *EAS Lipid Clinic Network*

Placówka	Koordynator	Adres	Kontakt
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	Prof. dr hab. Marlena Broncel Dr Paulina Gorzelak-Pabiś	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. Dr. Wł. Biegańskiego ul. Karola Kniaziewicza 1/5, 91-347 Łódź	tel. 42 251 60 51 marlena.broncel@umed.lodz.pl paulina.gorzelak-pabis@umed.lodz.pl
Poradnia Leczenia Schorzeń Metabolicznych	Prof. dr hab. Bogusław Okopień Dr Marcin Basiak	Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach ul. Medyków 14, 40-752 Katowice	tel. +48 322 088 510

